

## Σύνδρομο της άπνοιας στον ύπνο

Ι. ΚΟΥΤΣΟΥΡΕΛΑΚΗΣ<sup>1</sup>, ΕΜ. ΒΑΓΙΑΚΗΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Επιστημονικός Συνεργάτης Κέντρου Μελέτης Ύπνου Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών,

<sup>2</sup>Αν. Διευθυντής ΜΕΘ ΓΝ «Ευαγγελισμός»,

Υπεύθυνος Κέντρου Μελέτης Ύπνου Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών

*Άπνοια στον ύπνο καλούμε κάθε διακοπή της αναπνοής σε κοιμώμενο άτομο, διάρκειας 10 δευτερολέπτων και άνω, η οποία προκαλεί ηλεκτροεγκεφαλογραφική «αφύπνιση» και πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο. Ο όρος άπνοια στον ύπνο είναι εργαστηριακός σε αντίθεση με τον όρο «σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο», ο οποίος εκτός από τις άπνοιες, προϋποθέτει και την εμφάνιση κλινικής συμπτωματολογίας, π.χ. αίσθημα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Για να εμφανιστούν οι κλινικές εκδηλώσεις, συνήθως απαιτούνται πάνω από 15 άπνοιες ανά ώρα ύπνου.*

**Ο**ι άπνοιες στον ύπνο διαχωρίζονται σε κεντρικές, στις οποίες κατά την άπνοια δεν υπάρχει εισπνευστική προσπάθεια, και σε αποφρακτικές, στις οποίες η προσπάθεια εισπνοής βαίνει αυξανόμενη όσο διαρκεί η άπνοια. Οι αμιγείς κεντρικές άπνοιες είναι σπάνιες και συχνά οφείλονται σε νόσο του ΚΝΣ ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Οι αποφρακτικές άπνοιες στον ύπνο είναι αυτές που εμφανίζονται συχνότερα. Επίσης στο ίδιο άτομο συνυπάρχουν κεντρικές και αποφρακτικές άπνοιες ή μια άπνοια που αρχίζει ως κεντρική και συνεχίζεται ως αποφρακτική (μικτή άπνοια).

Παλιότερα, ο όρος «σύνδρομο Pickwick» είχε χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει βαριές περιπτώσεις παχύσαρκων ασθενών με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, που εκτός από υπνηλία παρουσίαζαν και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, με οίδημα κάτω άκρων και υπερερυθραιμία.

Οι άπνοιες στον ύπνο, στο γενικό πληθυσμό, είναι συχνό φαινόμενο που αυξάνει σε συχνότητα με την αύξηση

της ηλικίας. Στην ηλικία μεταξύ 30 και 60 ετών εμφανίζεται στο 10-24% των ανδρών και στο 6-9% των γυναικών. Από αυτούς, ποσοστό 2-4% παρουσιάζουν υπνηλία την ημέρα, οπότε μπορούμε να πούμε ότι πάσχουν από το σύνδρομο της άπνοιας στον ύπνο. Το σύνδρομο με όλες του τις εκδηλώσεις είναι πολύ συχνότερο στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες.

### Παθογένεια - Παθοφυσιολογία

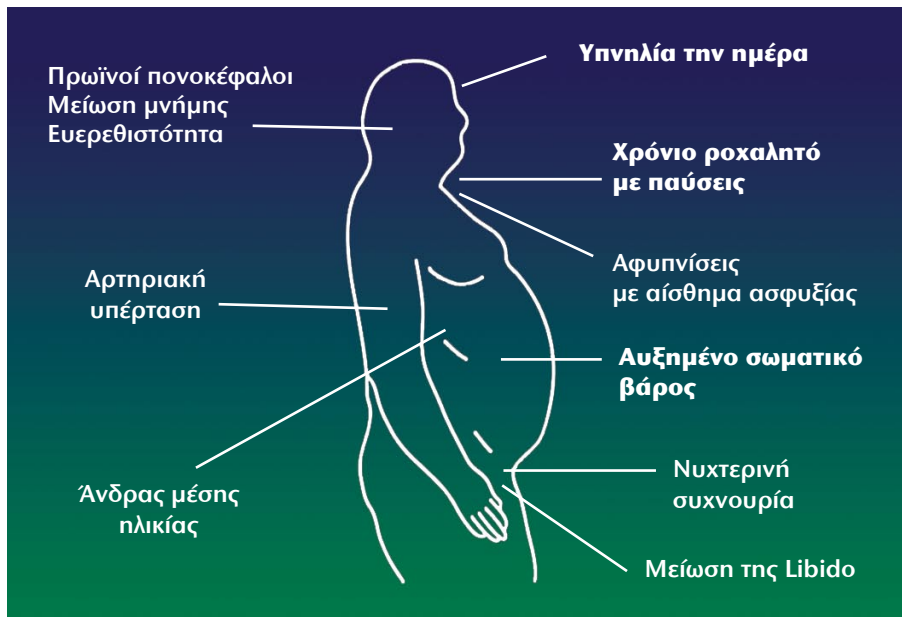
Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο χαρακτηρίζεται από επανειλημμένα επεισόδια διακοπής της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, που προκαλούνται από σύγκλιση των ανώτερων αεραγωγών στην περιοχή του φάρυγγα. Ο ύπνος προδιαθέτει σε στένωση και, σε ορισμένα άτομα, σε πλήρη απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών, λόγω μείωσης του μυϊκού τόνου των διατεινόντων μυών του φάρυγγα και μείωσης της αντανάκλαστικής απάντησης στην αρνητική πίεση στους αεραγωγούς κατά την εισπνοή.

Έχει βρεθεί επίσης ότι οι άνθρωποι που ροχαλίζουν και κάνουν άπνοιες έχουν ανατομικά στενότερο φάρυγγα από τους φυσιολογικούς και κατά

τη διάρκεια της εγρήγορσης. Επίσης, η ενδοτικότητα του φάρυγγά τους είναι μεγαλύτερη του φυσιολογικού, δηλαδή ο φάρυγγάς τους είναι πιο χαλαρός, γεγονός που προδιαθέτει σε σύγκλιση.

Η στένωση του αεραγωγού προκαλεί ροχαλτό που προηγείται συνήθως πολλά χρόνια πριν από την πλήρη σύγκλιση που προκαλεί άπνοια. Κατά τη διάρκεια της άπνοιας, το ροχαλτό διακόπτεται πολλές φορές λόγω της διακοπής της ροής αέρα. Οι αναπνευστικές κινήσεις όμως συνεχίζονται και αυξάνονται μέχρις ότου μια αφύπνιση (συχνά μόνο ηλεκτροεγκεφαλογραφική και όχι πλήρης έγερση) αποκαταστήσει το μυϊκό τόνο και τη βατότητα του αεραγωγού. Τότε ξανακούγεται έντονο το ροχαλτό που έχει σταματήσει.

Η αφύπνιση προκαλείται από τα ερεθίσματα της υπερκαπνίας, της υποξαιμίας και της τάσης στους αναπνευστικούς μύς από τις έντονες αναπνευστικές προσπάθειες. Μετά από μερικές βαθιές ανάσες αποκαθίσταται η οξυγόνωση και ο ύπνος, ενώ η άπνοια μπορεί να επαναληφθεί και πάλι, συχνά εκατοντάδες φορές κάθε νύχτα. ▶



**Εικόνα 1.** Χαρακτηριστικά και συμπτωματολογία ατόμου που εμφανίζει σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

### Επιπλοκές

Οι άπνοιες στον ύπνο συνδέονται με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών επιπλοκών (αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου) και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Οι αποφρακτικές άπνοιες στον ύπνο πιστεύεται ότι συμμετέχουν στη δημιουργία της πνευμονικής υπέρτασης, δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και πολυερυθραιμίας, που όμως παρατηρούνται κατά κανόνα σε άτομα που παρουσιάζουν υποξαιμία και κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης. Κατά τη διάρκεια της άπνοιας αναπτύσσονται τεράστιες αρνητικές εισπνευστικές πιέσεις που φθάνουν συχνά τα  $-80\text{cmH}_2\text{O}$ , έναντι  $-5\text{cmH}_2\text{O}$  στους φυσιολογικούς. Οι αρνητικές αυτές ενδοθωρακικές πιέσεις επιβαρύνουν το έργο της αριστερής κοιλίας, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια. Τόσο οι άμεσες όσο και οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές βελτιώνονται με την αποτελεσματική θεραπεία.

### Κλινική εικόνα

Χαρακτηριστικό του συνδρόμου της άπνοιας στον ύπνο είναι ότι οι κλινι-

κές εκδηλώσεις ποικίλλουν ανάλογα με τη χρονιότητα, τον αριθμό, και τη βαρύτητα των απνοιών. Στην αρχή με μικρό αριθμό απνοιών (π.χ. 20 ανά ώρα) τα συμπτώματα είναι αμβληχρά ή απουσιάζουν τελείως, π.χ. η υπνυλία εμφανίζεται μόνο όταν οι πάσχοντες παρακολουθούν τηλεόραση ή χαλαρώνουν. Με την πάροδο του χρόνου και την αύξηση του αριθμού των απνοιών εμφανίζονται περισσότερα συμπτώματα και σε μεγαλύτερη βαρύτητα.

#### 1. Συμπτώματα κατά τη διάρκεια του ύπνου

Ο ασθενής αναφέρει ροχαλητό που αρχίζει συνήθως πολλά χρόνια πριν. Το ροχαλητό βαθμιαία επιδεινώνεται και αρχίζουν να εμφανίζονται οι πρώτες άπνοιες που παρουσιάζονται σαν παύσεις του ροχαλητού, διάρκειας λίγων δευτερολέπτων, και λύνονται με απότομη επανέναρξη του ροχαλητού. Οι παύσεις αυτές της αναπνοής βαθμιαία αυξάνονται σε αριθμό και χρονική διάρκεια και μπορεί να υπερβαίνουν το ένα λεπτό, συχνά γίνονται δε αντιληπτές από τους οικείους των ασθενών.

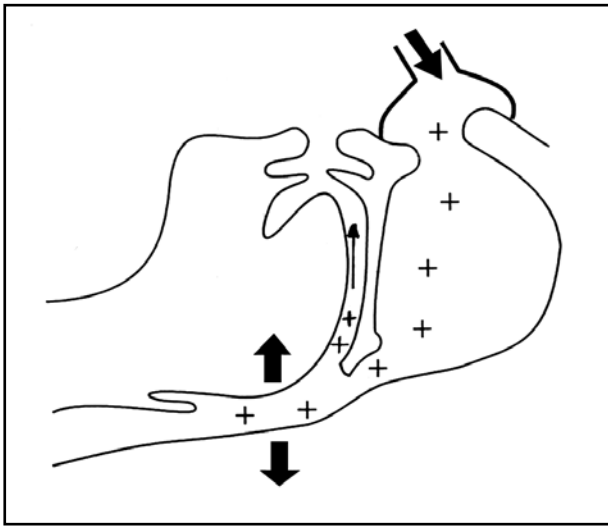
Κατά την αποφρακτική άπνοια, ο ασθενής προσπαθεί να αναπνεύσει

με βαθμιαία εντεινόμενες αναπνευστικές κινήσεις που δημιουργούν ασύγχρονη κίνηση κοιλίας-θώρακα. Ο ύπνος είναι συνήθως ανήσυχος με απότομες κινήσεις κορμού και άκρων. Ενίοτε παρουσιάζονται πλήρεις αφυπνίσεις με αίσθημα ασφυξίας. Ένα άλλο σύμπτωμα είναι η συχνουρία που αναγκάζει τους βαρύτερα πάσχοντες να σηκώνονται αρκετές φορές για να ουρήσουν και σπανιότερα να έχουν ακούσιες απώλειες ούρων. Η συχνουρία οφείλεται σε έκλυση νατριουρητικού παράγοντα από τη διάταση των κόλπων και σε πίεση της ουροδόχου κύστης λόγω αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης κατά τη διάρκεια της αποφρακτικής άπνοιας.

Η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και η πίεση του στομάχου οδηγούν επίσης σε αναγωγές γαστρικού περιεχομένου σε αρκετούς ασθενείς. Νυκτερινές εφιδρώσεις, λόγω του ανήσυχου ύπνου και των έντονων αναπνευστικών προσπαθειών, δεν είναι σπάνιες.

#### 2. Συμπτώματα κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης

Ο ασθενής ξυπνάει με ξηροστομία και ενίοτε εμφανίζει πονοκέφαλο και ζάλη. Αισθάνεται συχνά ότι ο ύπνος



**Εικόνα 2.** Εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (nasal PAP).

κατά την 24ωρη καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος με Holter παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς φλεβοκομβικές βραδυκαρδίες ή και παύσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου και τίθεται λανθασμένα η ένδειξη βηματοδότησης, επειδή η διάγνωση του συνδρόμου της άπνοιας στον ύπνο διαφεύγει.

Η μελέτη σε εργαστήριο ύπνου μπορεί να διαφοροδιαγνώσει το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο από άλλες παθήσεις που προκαλούν υπνηλία, όπως τη ναρκοληψία, κατά την οποία εμφανίζεται ύπνος REM σύντομα μετά την επέλευση του ύπνου και τις νυκτερινές μυοκλονίες, κατά τις οποίες καταγράφεται περιοδικά αυξημένη ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα.

### Θεραπεία

Η απόφαση για τη θεραπεία και η επιλογή της βασίζεται στη βαρύτητα των συμπτωμάτων, στα αποτελέσματα της μελέτης ύπνου, στην συνύπαρξη και άλλων νόσων και στη διάθεση του ίδιου του ασθενούς. Σοβαρή υπνηλία, πολλές και παρατεταμένες άπνοιες, σοβαρές υποξαιμίες, καρδιακές αρρυθμίες στη μελέτη ύπνου, συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου, υπέρτασης, καρδιακής ανεπάρκειας - δεξιάς ή αριστερής, πνευμονικής νόσου με χρόνια υποξαιμία και πολυερυθραιμία είναι σημεία μεγάλης βαρύτητας που ωθούν στη γρήγορη και επιθετική αντιμετώπιση.

Η θεραπεία στο σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας έχει στόχο την αύξηση της διαμέτρου του αυλού του φάρυγγα κατά τον ύπνο.

Η θεραπεία αρχίζει από συντηρητικά μέτρα που συνίσταται σε απώλεια βάρους, σε αποφυγή κατασταλτικών του ΚΝΣ, όπως ηρεμιστικά, υπνωτικά, οινόπνευμα, σε αποφυγή βαρέων δεινών πριν από την κατάκλιση και σε διακοπή του καπνίσματος. Αν οι άπνοιες επιδεινώνονται ή εμφανίζονται μόνο στην ύπτια θέση συνιστάται κατάκλιση μόνο στην πλάγια θέση με τη βοήθεια μαξιλαριών ή συσκευών ή μπάλας του τένις ραμμένης στην πυτζάμα ανάμεσα στις ωμοπλάτες.

Εφόσον η στένωση του φάρυγγι-

δεν τον έχει ξεκουράσει και από τις πρωινές ώρες μπορεί να αισθάνεται υπνηλία. Η υπνηλία, που στα αρχικά στάδια εμφανίζεται σε ελαφρά μορφή, με την πάροδο του χρόνου μπορεί να πάρει δραματικές διαστάσεις και να καταστρέψει την επαγγελματική και κοινωνική ζωή του πάσχοντος. Μπορεί να κοιμηθεί ακόμα και κατά τη διάρκεια της οδήγησης και να προξενήσει ατυχήματα.

Στις βαρύτερες περιπτώσεις παρουσιάζεται μείωση της μνήμης, της ικανότητας συγκέντρωσης και της παρατηρητικότητας. Η προσπάθεια να υπερνικήσει την υπνηλία του και το αίσθημα μειονεκτικότητας, λόγω της συμπτωματολογίας, δημιουργούν συνήθως ψυχολογικά προβλήματα, συνήθως του τύπου της ευερεθιστότητας, του άγχους, και της καταθλιπτικής διάθεσης.

Οι άντρες συχνά αντιμετωπίζουν σεξουαλικά προβλήματα λόγω μείωσης της σεξουαλικής διάθεσης και ανικανότητας. Ο ασθενής είναι άτομο αυξημένου σωματικού βάρους, με αύξηση του λιπώδους ιστού στον τράχηλο.

### Διάγνωση

Η οριστική διάγνωση του συνδρόμου γίνεται με μελέτη του ασθενούς σε ειδικό εργαστήριο κατά τη διάρκεια του ύπνου με καταγραφή παραμέτρων του ύπνου και της αναπνευστι-

κής λειτουργίας. Για τη σταδιοποίηση του ύπνου καταγράφεται το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, οι κινήσεις των οφθαλμών και το ηλεκτρομυογράφημα του υπογενειδίου μυός.

Καταγράφονται επίσης το ηλεκτροκαρδιογράφημα, οι κινήσεις του θωρακικού και του κοιλιακού τοιχώματος, η ροή αέρα στη μύτη και το στόμα, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης και η θέση του σώματος κατά τον ύπνο. Με την ταυτόχρονη καταγραφή αυτών των παραμέτρων επιβεβαιώνεται ή αποκλείεται το σύνδρομο και εκτιμάται η βαρύτητά του.

Εκτός από τους ασθενείς που παρουσιάζουν κλινική συμπτωματολογία συμβατή με το σύνδρομο της άπνοιας στον ύπνο, η μελέτη στο εργαστήριο ύπνου μπορεί να αποβεί χρήσιμη σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια που παρουσιάζουν πνευμονική υπέρταση, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ή πολυερυθραιμία που δεν αναμενόταν από τη βαρύτητα της πνευμονικής τους νόσου (π.χ.  $PO_2$  την ημέρα μεγαλύτερη των 55mmHg).

Μελέτη ύπνου ενδείκνυται και σε ασθενείς που παρουσιάζουν κατά τη διάρκεια του ύπνου εναλλαγές βραδυκαρδίας - ταχυκαρδίας, νυκτερινές διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και έκτοπες κοιλιακές συστολές που είναι περισσότερες στον ύπνο παρά στην εγρήγορση. Ενίοτε

► κού αυλού οφείλεται σε ενδοκρινική νόσο, όπως υποθυρεοειδισμός ή μεγαλακρία, συνιστάται η αντιμετώπισή τους.

Η αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας, αν συνυπάρχει, θεωρείται ότι βοηθά στη βελτίωση των συμπτωμάτων.

Σε ορισμένες περιπτώσεις από την εξέταση της ρινός και του φάρυγγα επιστημαίνεται ανατομική ανωμαλία, όπως μεγάλη σκολίωση ρινικού διαφράγματος, υπερμεγέθεις αμυγδαλές, αδενοειδείς εκβλαστήσεις, οστικές ανωμαλίες, που έχουν ένδειξη χειρουργικής διόρθωσης.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων όμως δεν βρίσκεται αξιόλογο κώλυμα χειρουργικά διορθώσιμο και το ενδιαφέρον στρέφεται προς άλλη θεραπεία από τις υπάρχουσες, που είναι οι συσκευές συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (συσκευές CPAP), η φαρυγγοπλαστική, η τραχειοστομία, και ορισμένες οδοντοστοματικές συσκευές.

Η οξυγονοθεραπεία στον ύπνο βελτιώνει τις υποξαιμίες, αλλά δεν διορθώνει τις άπνοιες, σε μερικές μάλιστα περιπτώσεις μπορεί να τις επιμκύνει κι έχει θέση σε αποτυχία ή αδυναμία να εφαρμοσθεί άλλο είδος θεραπείας.

Η συνεχής θετική πίεση στους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (Nasal CPAP) είναι η μέθοδος που εφευρέθηκε από τους Sullivan και συν. το 1981 και αποτελεί στις μέρες μας τη θεραπεία εκλογής του συνδρόμου λόγω της μεγάλης αποτελεσματικότητας και των λίγων επιπλοκών. Η μάσκα εφαρμόζεται αεροστεγώς στη μύτη κατά τη διάρκεια του ύπνου και συνδέεται με συσκευή που δημιουργεί συνεχή σταθερή πίεση. Η θετική αυτή πίεση μεταβιβάζεται από τη μύτη στο φάρυγγα και τον κρατάει ανοικτό κατά τη διάρκεια του ύπνου. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται η βατότητα των αεραγωγών και οι άπνοιες εξαφανίζονται.

Οι ασθενείς έχουν πλέον ήσυχο ύπνο και ο καρδιακός ρυθμός σταθεροποιείται, γιατί καταργούνται οι κυκλικές βραδυκαρδίες/ταχυκαρδίες που συ-

νοδεύουν τις άπνοιες. Η υπνηλία παύεται εντός ολίγων ημερών. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι η ανάγκη μακρόχρονης χρήσης αλλά η εξαφάνιση των συμπτωμάτων του συνδρόμου αποτελεί ισχυρό κίνητρο για να συνεχίζουν οι ασθενείς τη θεραπεία. Η συσκευή CPAP γίνεται καλά ανεκτή από την πλειοψηφία των ασθενών και αναφέρονται ποσοστά μακροχρόνιας χρήσης περίπου 70-80%.

Η χρήση της μάσκας μπορεί να προκαλέσει προβλήματα όπως: αίσθημα ρινικής συμφόρησης, ρινόρροια, ξηρότητα του ρινικού βλεννογόνου, ερεθισμό του δέρματος από την πίεση της μάσκας, ερεθισμό των επιπεφυκώτων, αν η μάσκα δεν εφαρμόζει καλά κι έχουμε διαφυγή αέρα προς τα μάτια, και γαστρική διάταση. Οι επιπλοκές αυτές δεν είναι συχνές και αντιμετωπίζονται συμπτωματικά.

Η πλαστική επέμβαση στην περιοχική του φάρυγγα (UPPP) προτάθηκε από τον Ikematsu το 1964 για τη θεραπεία του ροχαλητού και υιοθετήθηκε από τον Fujita και συν. το 1981 για τη θεραπεία του συνδρόμου της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Η τεχνική συνίσταται κυρίως στην εκτομή του οπίσθιου τμήματος της μαλακής υπερώας κι ενδεχομένως των αμυγδαλών και ιστών του φάρυγγα. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται ή εξαλείφεται το ροχαλητό. Οι άπνοιες περιορίζονται αν η απόφραξη συμβαίνει μόνο στην περιοχική της μαλακής υπερώας κι όχι στο στοματοφάρυγγα ή στον υποφάρυγγα, που είναι οι συνήθεις θέσεις απόφραξης.

Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχει τρόπος ή εξέταση για να διαπιστώσουμε με τρόπο αξιόπιστο τη θέση της απόφραξης κατά τη διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα να μην μπορούμε να προβλέψουμε την επιτυχή ή μη έκβαση της επέμβασης. Καλύτερα αποτελέσματα δίνει η ενδοσκοπηση κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας απότομης, έντονης εισπνοής (Muller). Σε ένα ποσοστό 50% των ασθενών, οι άπνοιες περιορίζονται σημαντικά, αλλά πολλοί από αυτούς υποτροπιάζουν μετά από 1-2 χρόνια. Τα καλύτερα αποτελέσματα παρουσιάζουν ασθε-

νείς με αριθμό άπνοιών ως 20 ανά ώρα ύπνου. Για πάνω από 40 άπνοιες ανά ώρα ύπνου τα αποτελέσματα είναι φτωχά.

Η χρήση των ακτίνων Laser (LAUP) φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα κάποιων επιπλοκών (π.χ. αιμορραγίες, άλγος, ουλώδεις ρικνώσεις).

Η μόνιμη τραχειοστομία είναι 100% θεραπευτική, διότι παρακάμπτει τελείως το κώλυμα, αλλά λόγω των προβλημάτων που τη συνοδεύουν αποτελεί λύση απελπισίας για βαριές περιπτώσεις όπου απειλείται η ζωή και στις οποίες οι άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει.

## Πορεία - Πρόγνωση

Το σύνδρομο της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, αν δεν αντιμετωπιστεί, συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Η νοσηρότητα και η θνητότητα προέρχονται κυρίως από καρδιαγγειακά συμβάματα και ατυχήματα λόγω της υπνηλίας, κυρίως τροχαία. Πράγματι, έχει βρεθεί τουλάχιστον τριπλάσια επίπτωση τροχαίων ατυχημάτων στους αυτούς τους ασθενείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

## Βιβλιογραφία

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Bard S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-35.
2. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22:667-89.
3. Marin J, Carrizo S, Vicente E, Agusti A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046-53.
4. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea. A 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:159-65.
5. Yaggi H, Concato J, Kernan W, Lichtman J, Brass L, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353:234-41.
6. George CF. Sleep. 5: Driving and automobile crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59:804-7.
7. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1738-45.
8. American Sleep Disorders Association: Practice Parameters for the use of LASER-assisted Uvulopalatoplasty. *Sleep* 1994; 17:744-8.