

# Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Günümüzde Sistemik Hipertansiyon için Tanımlanabilir Bir Risk Faktörüdür

Yrd.Doç.Dr. Neşe DURSUNOĞLU\*, Yrd.Doç.Dr. Dursun DURSUNOĞLU\*\*

\*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli.

\*\*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

## ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında üst hava yolunun sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden, erişkin popülasyonda; kadında %2 ve erkekte %4 oranlarında görülen bir tablodur. En sık rastlanan gece semptomu horlama, gündüz semptomu da gündüz aşırı uykululuk halidir. Tanıda altın standart polisomnografi (PSG)'dir. Nazal maske ile uygulanan continuous positive airway pressure (CPAP), hastalığın tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesinde en etkili yöntemdir. OUAS uzun dönemde kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunlar arasında sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kalp yetersizliği, aritmi, inme ve miyokard infarktüsü sayılabilir. Tüm bu komplikasyonlar ise OUAS'nin morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Hipertansif popülasyonda OUAS prevalansının yüksek olduğu (%20-30) gösterilmiştir. Gece tansiyonu düşmeyen sistemik hipertansiyon grubunda, gece tansiyonu düşen sistemik hipertansiyon grubuna göre OUAS prevalansı çok daha yüksektir. Öte yandan, OUAS'li hastalarda, hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak sistemik hipertansiyon gelişme riski de artmaktadır. OUAS'nin başarılı tedavisi ile gece ve gündüz kan basınçlarında gerilemenin sağlandığı gösterilmiştir. Günümüzde OUAS'nun artık sistemik hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir ve OUAS ile sistemik hipertansiyon birlikteliğinin kardiyak morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyebileceği belirtilebilir. Sistemik hipertansiyonlu kişilerde antihipertansif tedaviye ek olarak, sıklıkla eşlik eden OUAS'nun da etkin tedavisi, kan basıncı regülasyonunun sağlanmasında faydalı olabilmektedir. Bu derlemede, OUAS ve hipertansiyon ile ilişkisi gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Obstrüktif uyku apne sendromu, Hipertansiyon, CPAP

## SUMMARY

### Nowadays Obstructive Sleep Apnea Syndrome is an Identifiable Risk Factor for Systemic Hypertension

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by repetitive upper airway obstruction during sleep and it is commonly seen in the population, 4% in the men, 2% in the women. The most common nocturnal symptom is snoring while the most common day symptom is excessive daytime sleepiness. The gold standart in the diagnosis is polysomnography. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) is the most efficient therapy in the treatment and prevention of the disease. OSAS may cause cardiovascular complications in long term, and these are systemic hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, arrhythmias, stroke and myocardial infarction. All these complications increase the morbidity and mortality of OSAS. Prevalence of OSAS is shown high (20-30%) in the hypertensive population. This prevalence is also higher in non-dipper hypertensive patients than the dipper-hypertensive group. However, the risk for systemic hypertension increases with the severity of OSAS. The effective therapy of OSAS provides the regulation of hypertension. OSAS is now recognised as an independent risk factor for hypertension, and relationship of OSAS and systemic hypertension may increase cardiac morbidity and mortality. In addition to the medical treatment of hypertension, the effective therapy of OSAS may also provide the regulation of blood pressure. In this review, OSAS and its relationship to hypertension were reviewed.

**Key Words:** Obstructive sleep apnea syndrome, Hypertension, CPAP

## GİRİŞ

### Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Tanımı ve Epidemiyolojisi

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında üst hava yolunun sürekli tekrarlayan tıkanmaları ile sey-

reden, erişkin popülasyonda; kadında %2 ve erkekte %4 oranlarında görülen bir tablodur.<sup>1</sup> OUAS uzun dönemde kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunlar arasında sistemik hipertansiyon,<sup>2-5</sup> pulmoner hipertansiyon,<sup>6</sup> kalp yetersizliği,<sup>7</sup> aritmi,<sup>8,9</sup> inme,<sup>10</sup> ve miyokard infarktüsü<sup>11</sup> sayılabilir. Tüm bu komplikasyonlar ise OUAS'nin morbidite ve mortalitesini artırmaktadır.

Uyku apnesinin en önemli özelliği, uyku sırasında, üst hava yolunun kollapsı ile solunumun tekrarlayıcı olarak engellenmesidir. Solunum, total (apne) veya parsiyel (hipopne) olarak engellenebilir. Erişkinlerde apne, solunumun en az 10 saniye süreyle tamamen kesilmesi ve hipopne ise solunumun en az 10 saniye süreyle %50 azalması olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Birçok klinisyen, hipopne tanımına, en az %4'lük bir oksijen desatürasyonu ve/veya arousalları (daha hafif bir uyku evresine geçme) ek olarak gerekli görmektedir. Uykunun her saati başına düşen apne ve hipopnelerin ortalama toplamı, apne-hipopne indeksi (AHİ) veya solunumsal sıkıntı indeksi (SSİ) olarak tanımlanır. AHİ, uyku apnesinin derecesini belirlemede genel bir kabul kazanmışsa da, oksijen desatürasyon indeksi (ODİ), arousalların sayısı gibi değişkenler de sıklıkla kullanılmaktadır.

Yaş, cinsiyet, genetik özellikler, obezite (boyun çevresinin genişliği ve kısa kalın boyun), kraniofasyal anomaliler (retrognati, mikrognati), sigara, alkol ve hipnotik ilaç kullanımı OUAS'ye eğilimi artıran başlıca faktörlerdir. Genel popülasyonda OUAS'li erkek/kadın oranı 2.5/1 olarak saptanmıştır. Sigara, hem kadın hem de erkekte doza bağımlı olarak horlama prevalansını artırmaktadır.<sup>12</sup> Issa ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, alkolün, farinksin gevşetici kas aktivitesini bozduğu ve apnelere arousal cevabını azalttığı için, OUAS'nin şiddetini artırdığı gösterilmiştir.<sup>13</sup>

Obstrüktif apne, total veya parsiyel olarak tıkanmış bir hava yoluna karşı gösterilen solunum eforudur ve hava yolu geçişi tekrar sağlanınca gürültülü bir horlama veya arousal ile apne sonlandırılır. En sık rastlanan gece semptomu horlama, gündüz semptomu da gündüz aşırı uykululuk halidir.<sup>1</sup> Bu durum, iş performansı, trafikte taşıt kullanma gibi günlük fonksiyonları etkileyerek önemli sosyal ve toplumsal sorunlara ve başta depresyon (%20-56) olmak üzere birçok nöropsikiyatrik tabloya yol açabilmektedir.<sup>8</sup>

Horlama, OUAS'da hastayı hekime yönlendiren anahtar semptomdur ve horlama olmaksızın apne görülmesi nadirdir.<sup>14,15</sup> Epidemiyolojik çalışmalar, tek başına, horlamanın, vasküler hastalıklar için bir risk olduğunu göstermektedir.<sup>16</sup> Horlaması olan erkek olgularda, 10 yıl içinde OUAS gelişme riski yüksektir.<sup>16</sup>

Klinik tabloyu OUAS olarak isimlendirebilmek için, semptomların yanısıra laboratuvar bulguları da gerekmektedir.

dir. Tanıda altın standart polisomnografi (PSG)'dir.<sup>17</sup> OUAS şiddeti AHİ değeri ile ifade edilir: AHİ<5 normal, AHİ= 5-15 hafif, AHİ= 15-29 orta ve AHİ>30 ağır OUAS'dır.

### Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Sempatik Sistem ve Kan Basıncı

Apneler sırasında, sempatik sinir sistemi aktivitesinin arttığı ve bu artışın gündüz kan basıncının yüksek seyretmesine etkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>18</sup> Çeşitli çalışmalar, OUAS'li hastalarda, noktürnal kan ve idrar katekolaminlerinin yüksek olduğunu göstermekte ve ayrıca, nazal continuous positive airway pressure (CPAP) tedavisi ile sempatik aktivitede bir gerileme olacağını belirtmektedir.<sup>19</sup>

Obstrüktif apne siklusu sırasında oluşan kan basıncı değişimleri farklılıklar gösterir (Tablo 1) ve 3 periyotta incelenebilir.<sup>14</sup>

Tablo 1. Apnenin periyodlarına göre kardiovasküler sistemin akut değişiklikleri.

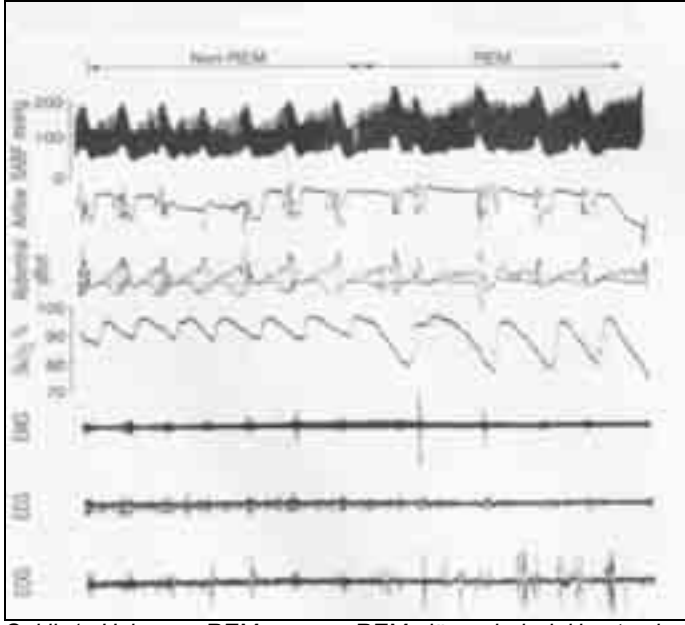
	Periyod 1	Periyod 2	Periyod 3
Kan basıncı	→	↗	↗
Nabız	→	↗	↗
Kardiyak debi	→	→	↗
Periferik vasküler direnç	→	↗	↘
Kas sempatik sinir aktivitesi	↗	↑	↓
Oronazal hava akımı	Akım yok	Akım yok	↑
Göğüs hareketi	↗	↗	↗↘
Oksijen satürasyonu	↘	↘	↘↗

**Periyod 1 (apnenin erken dönemi):** Arteriyel oksijen satürasyonunda (SaO<sub>2</sub>) ve kalp hızında hafif azalma, küçük plevral basınç değişiklikleri, kas sempatik aktivitesinde hafif artış ve sistemik kan basıncında sabit dönem veya hafif düşme.

**Periyod 2 (apnenin geç dönemi):** Progresif hipoksi, öncelikle bradikardi, kan basıncında azalma, plevral basınçta oynamalar, kas sempatik aktivitesinde artmaya sebep olur; ardından kalp hızı ve kan basıncında yükselme meydana gelir.

**Periyod 3 (solunumun tekrar sağlanması):** SaO<sub>2</sub>'de artış, kalp hızında ve kan basıncında zirve noktasına yükselme olur.

Uykunun REM döneminde olguların kan basıncı dalgalanmaları ise non-REM'e göre daha fazla olup Şekil 1'de bir uyku çalışması örneğinde gösterilmektedir.



Şekil 1. Uykunun REM ve non-REM dönemlerindeki arter kan basıncı değişimleri<sup>18</sup>

SABP: Sistolik arteriyel kan basıncı, Airflow: Hava akımı, Abdominal effort: Karın hareketleri (solunumsal), SaO<sub>2</sub>: Arteriyel oksijen satürasyonu, EMG: Elektromiyografi, EEG: Elektroensefalografi, EOG: Elektrookülografi.

Sistemik hipertansiyon ve sonuçları, OUAS hastalarındaki kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır.<sup>20,21</sup> Kardiyovasküler sistem ve uyku apne sendromu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar en çok sistemik hipertansiyon üzerine yoğunlaştırılmıştır. OUAS'de akut kan basıncı değişimleri ilk kez 1972 yılında, Coccogna ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.<sup>22</sup> OUAS'de persiste eden gündüz hipertansiyonu ilk olarak Guilleminault ve ark. tarafından 1976'da tanımlanmıştır.<sup>1</sup> 1980'lere gelindiğinde, yapılan çalışmalarda, OUAS ve sürekli gündüz hipertansiyonun kuvvetle ilişkili olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir.<sup>23</sup> Daha sonraları, obezite, alkol tüketimi, sigara gibi ortak faktörlerin değerlendirilmeye alınması gerekliliğinin farkına varılmıştır.<sup>24</sup> Öte yandan, Escourrou ve ark. 1990'da hipertansif ve normotansif OUAS'li hastalarda, AHİ açısından bir fark saptayamamışlardır.<sup>25</sup> Üçyüz yetmiş iki uyku laboratuvarı hastasında yapılan bir kohort çalışmasında, diyastolik kan basınçları ile OUAS şiddeti (AHİ derecesi) ve gece oksijen satürasyonları arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi ve horlama şiddetinden bağımsız olarak, bir ilişki saptanmıştır.<sup>24</sup>

Rauscher ve ark, OUAS olsun veya olmasın, horlayan kişilerde, sistemik hipertansiyon prevelansının yüksek olduğunu saptamıştır.<sup>26</sup> Yirmi dört saatlik kan basıncı ölçümleri, bu konuya yeni bir bakış açısı kazandırmıştır.<sup>27</sup> Yirmi

beş OUAS'li ve 25 basit horlaması olan vakada yapılan bir çalışmada, OUAS'li hasta grubunda gündüz ve gece kan basınçlarının daha yüksek olduğu ve gece kan basıncında fizyolojik azalmaları yaşamayan "gece tansiyonu düşmeyen" olguların, OUAS şiddeti ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur.<sup>28</sup> Benzer bir çalışmada da gece tansiyonu düşmeyen OUAS hastalarında, sistolik kan basıncındaki artışın, AHİ ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>29</sup>

Çeşitli çalışmalarda hipertansif popülasyonda OUAS prevelansının yüksek olduğu (%20-30) bulunmuştur.<sup>2,3</sup> Gece tansiyonu düşmeyen (non-dipper) olgular olarak tanımladığımız sistemik hipertansiyon grubunda, gece tansiyonu düşen (dipper) sistemik hipertansiyon grubu ile karşılaştırıldığında, OUAS prevelansı çok daha yüksektir.<sup>4</sup> Öte yandan, OUAS'li hastalarda, hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak sistemik hipertansiyon gelişme riski de artmaktadır.<sup>30,31</sup> Ayrıca, OUAS'nin başarılı tedavisi ile gece ve gündüz kan basınçlarında gerilemenin sağlandığı gösterilmiştir.<sup>32</sup>

OUAS'li hastalarda uyku sırasında apneler nedeniyle oluşan dönemsel kan basıncı artışları, sistemik kan basıncının normal günlük ritmini etkilemektedir. Bu ritme göre, OUAS'li hastalarda 3 farklı patern izlenmektedir; geceleri fizyolojik kan basıncı azalmasını yaşayan normotansif olgular, noktürnal hipertansiyonlu olgular ve kan basınçları 24 saat yüksek seyreden hipertansif olgular.<sup>29</sup> Tekrarlayan noktürnal kan basıncı artışlarını, sürekli gündüz hipertansiyonuna dönüştüren mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hedner ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kontrol vakaları ile karşılaştırıldığında, OUAS'li olgularda, progresif hipoksemiye karşı abartılmış bir kan basıncı yanıtı olduğu ileri sürülmüştür ve tekrarlayan obstrüktif apnelerin sempatik tonusta kronik bir artışa neden olarak hipertansiyonu başlatabileceği belirtilmiştir.<sup>33,34</sup>

Birçok çalışmada, OUAS'nun sistemik hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüş<sup>35-37</sup> ve artık günümüzde Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin 7. raporunda (JNC 7), OUAS sistemik hipertansiyon için tanımlanabilir bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir.<sup>38</sup>

### Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Tedavisi ve Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Kan basıncı üzerine OUAS'nin tedavisinin başarılı etkisi, bu iki hastalık arasındaki nedensel ilişkiyi gösteren

indirekt bir bulgu olarak kullanılmaktadır. İlk zamanlarda yapılan kontrolsüz çalışmalar OUAS'nin trakeostomi ile tedavisinden sonra, kan basıncında dramatik bir düşme olduğunu göstermiştir.<sup>39,40</sup> Nazal maske ile uygulanan CPAP, hastalığın tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesinde en etkili yöntemdir.<sup>41</sup> CPAP tedavisi ile gece ve gündüz kan basıncı değerlerinde azalmalar olduğu kaydedilmiştir.<sup>32,42-45</sup> Wilcox ve ark.1993'de 8 haftalık nazal CPAP tedavisi sonrası, OUAS'li olguların 24 saatlik kan basıncı ölçümlerinde orta derecede bir düşme olduğunu ve sadece CPAP tedavisine uyumlu olan hastalarda yanıt alındığını göstermişlerdir.<sup>45</sup>

OUAS'nin tedavisinin alternatifleri arasında zayıflama, alkol ve sedatiflerden uzaklaşma, ağız içi aygıt ve cerrahi tedavi (uvulopalatinofarengoplasti, trakeostomi, maksillofasiyal cerrahi) yer almaktadır. OUAS'li hastalarda zayıflama ile AHİ'de azalma ve uyku kalitesinde düzelme görülür. Üstelik, sırtüstü pozisyonda uyumanın engellenmesiyle hafif pozisyona bağımlı OUAS'lilerde, uykudaki solunum bozukluklarının düzeldiği görülmüştür. Bugüne kadar OUAS'nin tedavisinde kabul görmüş farmakolojik bir ajan yoktur.

### Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Klinik Sonuç

OUAS'nun sistemik hipertansiyon gelişiminde bağımsız bir belirleyici olduğu ve OUAS ile sistemik hipertansiyon birlikteliğinin kardiyak morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyebileceği belirtilebilir. Sistemik hipertansiyonlu kişilerde antihipertansif tedaviye ek olarak, sıklıkla eşlik eden OUAS'nun da etkin tedavisi, kan basıncı regülasyonunun sağlanmasında faydalı olabilmektedir. Hipertansif hastalarda OUAS'nin sorgulanması ve aynı zamanda OUAS'li hastaların da hipertansiyon gelişme riski açısından değerlendirilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27:465-84.
2. Lavie P, Ben Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108:373-6.
3. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103:190-5.

4. Williams AJ, Houston D, Finberg S, et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55:1019-22.
5. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:345-9.
6. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of CPAP. *Lancet* 1991; 338: 1480-1484.
7. Guilleminault C, Connolly S, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52:490-4.
8. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal-CPAP in stroke patients with sleep apnoea: A randomized treatment study. *Eur Respir J*. 2001;18: 630-4.
9. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti I, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome and stroke. *Neurology* 1992; 42: 75-82.
10. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264.
11. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328:303-7.
12. Kauffmann F, Annesi I, Neukirch F, Oryszczyn MP, Alperovitch A. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 1989; 2:599-603.
13. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:353-9.
14. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders 1994:667-77.
15. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45:7-11.
16. Lindberg E, Elmasry A, Gislason T, et al. Evaluation of sleep apnea syndrome in sleepy snorers. *Am. J. of Resp Crit. Care Med* 1999; 159:2024-7.
17. Indications for Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20:406-22.
18. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. In: McNicholas WT, editor. *Respiratory Disorders during Sleep*. Sheffield: European Respiratory Society 1998:227-65.
19. Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, Leuenberger UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1333-1338.
20. He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94:9-14.

21. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients, mortality. *Chest* 1988; 94:1200-4.
22. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir* 1972; 8:1159-72.
23. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1490-96.
24. Hoffstein V, Rubinstein I, Mateika S, Slutsky AS. Determinants of blood pressure in snorers. *Lancet* 1988; 2:992-4.
25. Escourrou P, Jirani A, Nedelcoux H, Duroux P, Gaultier C. Systemic hypertension in sleep apnea syndrome. Relationship with sleep architecture and breathing abnormalities. *Chest* 1990; 98:1362-5.
26. Rauscher H, Popp W, Zwick H. Systemic hypertension in snorers with and without sleep apnea. *Chest* 1992; 102:367-71.
27. Pankow W, Nabe B, Lies A, Kohl FV, Lohmann FW. Influence of obstructive sleep apnoea on circadian blood pressure profile. *J Sleep Res* 1995; 4:102-6.
28. Pankow W, Nabe B, Lies A, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997; 112:1253-8.
29. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1996; 19:382-7.
30. Noda A, Okada T, Hayashi H, Yasuma F, Yokota M. 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103:1343-7.
31. Lavie P, Yoffe N, Berger I, Peled R. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103:717-21.
32. Mayer J, Becker H, Brandenburg U, Penzel T, peter JH, von Wichert P. Blood pressure and sleep apnea: results of longterm nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991; 79:84-92.
33. Hedner J, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1240-5.
34. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 1988; 6:529-31.
35. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleeprelated breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:679-85.
36. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320:479-82.
37. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:717-20.
38. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
39. Motta J, Guilleminault C, Schroeder JS, Dement WC. Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep induced apnea. *Ann Intern Med* 1978; 89:454-8.
40. Coccagna G, Mantovani M, Brignai F, Parchi C, Lugaresi E. Tracheostomy in hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir* 1981; 8:1117-28.
41. Sullivan CE, Issa FG, Berhon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-5.
42. Jennum P, Wildschiodtz G, Christensen NJ, Schwartz T. Blood pressure, catecholamines, and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) treatment. *Am J Hypertens* 1989; 2:847-85.
43. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension*. 2000; 35:144-7.
44. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107:68-73.
45. Wilcox I, Grunstein RR, Collins FL, Berthon-Jones M, Kelly DT, Sullivan CE. The role of central chemosensitivity in central apnea of heart failure. *Sleep* 1993; 16:37-8.