

上气道阻力综合征病例分析并文献综述

程涵蓉*, 魏永莉, 温申萍, 林少芳, 唐玉鸣, 郑水霞, 杨汉芸

暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院, 深圳市人民医院呼吸疾病研究所睡眠医学中心, 广东 深圳

Email: *chr621@163.com

收稿日期: 2020年8月31日; 录用日期: 2020年9月15日; 发布日期: 2020年9月22日

摘要

目的: 探讨上气道阻力综合征临床表现及诊治。方法: 对深圳市人民医院呼研所睡眠医学中心2019年8月至2020年3月29例诊断为上气道阻力综合征患者进行分析并对上气道阻力综合征——非缺氧性睡眠呼吸紊乱进行文献综述。结果: 临床上对睡眠呼吸障碍的认识不足, UARS的诊断经常被忽视。结论: 上气道阻力综合征(UARS)和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)一样, 都是睡眠中的异常呼吸。UARS综合征的定义是为了识别“OSAS”未涵盖的病理, 使医护人员更早地认识到疾病的病理, 并对睡眠呼吸紊乱(SDB)的发展特征进行研究。SDB随着年龄的增长而演变, 最后导致OSA。如何更早地认识到UARS导致阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的问题, 并了解预防其向OSA的发展的措施, 这才是最重要的。临床上应加强对非缺氧性睡眠呼吸障碍(NHSDB)的认识。

关键词

上气道阻力综合征, 非缺氧性睡眠呼吸障碍, 吸气流量限制

Case Analysis and Literature Review of Upper Airway Resistance Syndrome

Hanrong Cheng, Yongli Wei, Shenping Wen, Shaofang Lin, Yuming Tang, Hanyun Yang

Institute of Respiratory Diseases, Shenzhen People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, The Second Clinical Medicine College of Jinan University, Shenzhen Guangdong

Email: *chr621@163.com

Received: Aug. 31st, 2020; accepted: Sep. 15th, 2020; published: Sep. 22nd, 2020

*通讯作者。

文章引用: 程涵蓉, 魏永莉, 温申萍, 林少芳, 唐玉鸣, 郑水霞, 杨汉芸. 上气道阻力综合征病例分析并文献综述[J]. 临床医学进展, 2020, 10(9): 2061-2067. DOI: 10.12677/acm.2020.109309

Abstract

Objective: To investigate the clinical manifestations, diagnosis and treatment of upper airway resistance syndrome. **Methods:** From August 2019 to March 2020, 29 patients diagnosed as upper airway resistance syndrome were analyzed and literature review was carried out on upper airway resistance syndrome—non-hypoxic sleep disorder of breathing in the Sleep Medical Center of Huyan Institute of Shenzhen People's Hospital. **Results:** The clinical understanding of sleep dyspnea is insufficient, and the diagnosis of UARS is often neglected. **Conclusion:** Upper airway resistance syndrome (UARS) as obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) has been described as abnormal breathing during sleep. The definition of UARS syndrome was aimed at recognizing pathology not covered by 'OSAS'. It was aimed also at pushing specialists to recognize pathologies earlier and to elicit research in the developmental features of sleep-disordered-breathing (SDB). UARS leads to OSAS with aging. However, the real issue is to recognize the problems leading to the co-morbid obstructive sleep apnea (OSA) much earlier, and to understand what can be done to prevent the development of co-morbid OSA. The recognition of non-hypoxic sleep disordered breathing (NHSDB) is a step in this direction.

Keywords

Upper Airway Resistance Syndrome, Non-Hypoxic Sleep Disordered Breathing, Inspiratory Flow Limitation

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Guilleminault 等人在 1970 年代研究儿童患者的睡眠呼吸暂停时观察到, 在夜间多导睡眠监测(PSG)中, 有短的(1~3 秒) alpha (7~9 Hz)的觉醒, 使用食管压力探针或 PES 测量发现在此之前有 3~20 秒的胸内压升高[1]。后来发现, 这些觉醒与氧饱和度降低、呼吸暂停或低通气无关, 但患者在 PSG 期间常表现出呼吸努力增加, 吸气流量受限(IFL), 并经历明显的日间症状和发育障碍[2], 被描述为上气道阻力综合征(UARS)。这些病人不同于阻塞性睡眠呼吸暂停患者, UARS 患者比 OSA 患者更年轻、更瘦、合并症更少[3]。UARS 患者与 OSA 患者一样经历着睡眠质量欠佳和白天嗜睡, 还有不同程度的躯体、心身和精神疾病(如头痛、注意力不集中), UARS 患者的觉醒明显与 Pes 所见的事件相关, 然而, 这些事件不被传统的呼吸暂停和低通气定义(AHI)视为“可评分事件”。睡眠呼吸障碍已成为阻塞性睡眠呼吸暂停的同义词, 在过去的 45 年中, 由于临床上对睡眠呼吸障碍的认识不足, UARS 的诊断经常被忽视。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

我们对深圳市人民医院呼研所睡眠医学中心 2019 年 8 月至 2020 年 3 月 29 例诊断为上气道阻力综合征患者进行分析。20 例新诊断为上气道阻力综合征患者, 排除心脑血管疾病和肺部疾病患者。记录年龄、性别、体重指数(BMI)等人口统计学资料, 既往史包括 CVD 和代谢性疾病及药物史。用 Epworth 嗜睡量表对每位患者进行嗜睡评定。

2.2. 研究方法

多导睡眠监测评估 通过计算机化系统(Alice 6)对所有患者进行全夜诊断性多导睡眠描记术(PSG),记录脑电图,眼电图,颏下肌电图(EMG),双侧胫骨前肌电图,心电图,通过电感容积描记法进行的胸壁和腹壁运动,通过鼻压传感器测量,并辅以口腔热敏电阻器,脉冲血氧计,根据美国睡眠医学学会的标准[4],多导睡眠描记记录在30秒内对睡眠,呼吸和氧合进行评分。

3. 结果

20名UARS患者中,均无糖尿病、神经肌肉病和代谢病等,其中女性11例,男性9例,平均年龄31岁,平均BMI 21.8,均不超重或肥胖;都日间有过度嗜睡症状,平均ESS 13.5;呼吸紊乱指数在正常范围,平均AHI (2.67次/小时);无夜间低氧血症,平均最低血氧饱和度(92.4%);RERAs的次数 ≥ 5 , EEG觉醒指数 $> 10/h$,平均觉醒指数20.7次/小时,均无夜间低氧血症。鼻导管测定吸气气流波形,存在平台呼吸波形。

4. 讨论

因UARS患AHI指数正常,无夜间低氧血症,许多临床医护工作者容易忽视UARS的诊断。但UARS患者日间嗜睡症状明显, EEG觉醒指数 $> 10/h$,鼻导管测定吸气气流波形:部分塌陷的上气道类似于Starling阻力器,在一定范围内,吸气气流可随呼吸努力增加导致的驱动压增加而增加,但到达一定水平即使呼吸努力增加,吸气气流也不会再增加,则气流波形出现平台。平台呼吸波形提示患者存在IUAR。20名UARS患者中,有的在外院行PSG检查,结果提示正常的,因患者打鼾,白天症状明显,到我院复查PSG,在我院诊断上气道阻力综合征。ASDA制定的UARS的诊断标准为有与OSAS相同的症状且每小时睡眠中RERAs的次数 ≥ 5 次[5]。如果不能明确证实有IUAR,下列特征的存在提示可能为UARS [6]。主要特征:1)临床主诉有过度嗜睡;2) EEG觉醒指数 $> 10/h$;3)呼吸紊乱指数 < 5 次/h睡眠。次要特征:1)临床主诉有打鼾;2)在EEG觉醒前打鼾强度增加;3)存在与EEG觉醒相关的气流受限;4)进行nCPAP试验性短期治疗后临床症状改善。

“AHI”——每小时呼吸暂停和/或低通气的次数,是用来衡量睡眠呼吸暂停严重程度。随着临床认识的提高,睡眠呼吸暂停的患病率迅速增长,AHI评分已成为“健康睡眠”的标志。然而,如果只关注AHI,而忽略导致EEG觉醒的增加或持续呼吸努力,我们就忽略了UARS,也就忽略了导致慢性症状的原因。目前的评分系统不能识别UARS。

4.1. 上气道阻力综合征

UARS在PSG上定义为AHI < 5 且血氧饱和度最低点等于或大于92% [7]。UARS患者表现为呼吸时上气道气流阻力逐渐增加,并与睡眠觉醒相关。Guilleminault等人发现,在与潮气量突然但有限的减少(即睡眠期间上气道阻力的异常增加)相关的一到三次呼吸限制中,经常可以观察到觉醒[8]。UARS患者主诉慢性疲劳,白天注意力难以集中,睡眠片段化,无明显阻塞性睡眠呼吸暂停症状而有睡眠起始和维持性失眠。在1995年至1998年间对94例UARS患者进行的长达4.5年的纵向研究中,发现他们被误诊并被不适当的管理[9]。在这项研究中,没有一个受试者接受适当PAP疗法。然而,在随访中,这些患者的初始症状(疲劳,失眠,焦虑,抑郁,慢性疲劳综合征,纤维肌痛)的加重,并且应用了对症药物而没有解决根本原因。为了更好地区分UARS和OSAS,研究强调了两种综合征在主诉和症状上的差异,UARS更多见于绝经前妇女,较少打鼾,更多主诉“日间疲劳”,睡眠不好,工作表现差,注意力不集中,记忆力问题,非特异性肌肉疼痛和情绪综合征。

4.2. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征和上气道阻力综合征的病理生理

在 1990 年和 2000 年早期, 研究集中在打鼾对 OSA 发展中的作用[10] [11]。这些研究强调 OSA 是在打鼾后数年才出现的。Friber 等人根据上气道(UA)肌肉的组织学和神经生理学研究, 提出 OSA 是“打鼾”的结果[12]。这些研究表明, OSA 患者存在局部多发性神经病变, 涉及支配 UA 的小的感觉和运动纤维, 特别是舌肌。最有趣的发现是非常小的感觉纤维的参与, 这些纤维可能作为“受体”将信息传递给“脑干控制区域”, 从而导致 UA 肌肉在吸气的作用下收缩。Nguyen 等人与对照组相比, 使用气脉冲刺激咽部和喉部, 证实了 Friberg 等最初报道的神经生理学发现, 并指出在慢性大声打鼾者中, 不仅咽部的感觉反应受到干扰, 而且会厌反射也受到干扰[11]。慢性打鼾患者对振动和温度的敏感度逐渐降低, 并伴有肌肉组织肥大的局部脱髓鞘性神经病变。这是由 Nguyen 等人在 2005 年发现病变的严重程度与 OSA 的严重程度相关。在腭部和后咽部的活检中, 有证据表明神经源性病变与上气道传入感受器对塌陷反应的钝化有关[12]。相反, 研究中的 UARS 患者维持与对照组相似的正常 UA 感觉反应, 因此不会出现 OSA 患者受损的 UA 反射[10]。

UARS 患者睡眠障碍的一个重要原因是由于 UA 的阻力增加而引起的感觉运动环路的持续异常刺激。对 OSA、UARS 和对照受试者的睡眠结构和睡眠脑电图的研究支持了这一点。在 UARS 患者的睡眠结构中, 除了 NREM 唤醒外, 还有其它明显的变化。他们的慢波睡眠减少, 睡眠开始后的清醒时间增加。有几项研究支持这种结论: 循环交替模式(CAP)评分系统的使用表明在 NREM 睡眠期间 A2 型模式增加, 而 OSA 呈现更多的 A3 相模式, 这与 AASM 定义的“EEG 唤醒”相似[13]。在 CAP 和 UARS 的研究中, CAP 率也被显示与白天的嗜睡症状相关[14]。另一项研究结果表明, 不同受试者组在总睡眠时间内的功率密度存在明显差异, UARS 患者在慢 alpha-EEG (7~9 Hz)和 delta 波段的功率密度均高于 OSA 患者和对照受试者[8]。这些发现表明, 尽管 EEG 睡眠模式持续存在, 但仍有持续的觉醒(增加 alpha 功率), 并努力重新强化睡眠(delta 功率) [15]。这一“唤醒”机制刺激增加的发现被推断是维持开放的 UA 的原因: 在睡眠过程中有异常 UA 抵抗的倾向, 但会触发“警觉回路”, 如 alpha (有时也是 beta)功率增加所示, 并导致没有呼吸暂停或低通气, 没有血氧饱和度明显下降, 从而观察到 UARS。这种异常的皮层受累可能是睡眠期间出现“超唤醒中枢神经系统”的原因。

4.3. 多导睡眠监测识别上气道阻力综合征

早期, 因为认为其他技术不准确, 食管测压术-PES 被用来诊断睡眠呼吸障碍。然而, 尽管认识到热敏的不准确性, 但随着睡眠实验室数量的增加, 热敏电阻的使用在许多地方取代了 PES, 并且从热敏电阻获得的曲线下降 50%和血氧饱和度下降 3%~4%的关联被诊断睡眠期间的异常呼吸。现在技术上有了明显的改进(使用鼻插管和更精确的脉搏血氧计)。Pes 允许测量呼吸努力, 这是今天在 PSG 中也很难识别的。吸气肌, 即膈肌/肋骨笼肌活动的测量比热敏提供更好的信息, 但少数人使用, 并且很少有人知道如何校准和使用这些信息[16]。

在 20 世纪 90 年代中期, 睡眠界认识到, 有必要进一步识别正在发生的没有呼吸暂停和低通气但与睡眠中的异常呼吸有关的唤醒。这种认识与大声打鼾的存在有关, 但在使用呼吸记录仪和/或 Pes 的研究中没有发现“可评分”的呼吸暂停-低通气[17]。打鼾的研究很容易, 人们认识到, 打鼾可能与 EEG 唤醒有关, 而且通常存在声音的渐强模式, 并以巨大的鼾声和 3 秒或更长的唤醒终止: 这种模式被定义为“呼吸事件相关唤醒”或 RERA。在 20 世纪 80 年代末和 90 年代初, 不仅使用 Pes, 而且使用面罩和肺记录仪进行的研究已经证明, 睡眠呼吸障碍中存在流量限制, 并且呼吸努力的增加, 流量限制和 EEG 唤醒之间存在直接关系, 从而避免了上气道塌陷的发生, 并保持了非缺氧状态。然而, 尽管它在识别睡眠中的病态呼吸方面非常有用, 但该设备很难整夜在患者身上应用, 并且只在研究中使用。

20世纪90年代末,鼻插管压力传感器的使用可以更精确地测量鼻吸气流量曲线[IFL曲线][18]。此外,吸气流量曲线振幅的降低并不能区分继发于气流受限的膈肌用力的降低或增加。记录吸气肌肉用力和鼻插管的结合,或者使用校准的Pes,是将呼吸努力和气流限制联系起来的方法。最后,用Pes描述了几种模式来识别异常的UA抵抗:“渐强”模式,最常见于N1和N2阶段;“持续持续努力”模式,最常见于N3阶段。虽然Pes能更好地评价这些模式,但鼻插管能更好地识别异常鼻气流。例如,RERA是基于从鼻插管获得的吸气流量曲线的振幅降低来计算的:当鼻流量曲线的振幅与相邻呼吸相比降低了30%并且第二次EEG唤醒大于等于3或更多时,并且氧饱和度没有3%或更多的下降。这样的PSG模式可以让我们发现睡眠时呼吸异常的存在,而没有明显的血氧饱和度下降。然而CAP和EEG功率分析显示,皮层对UA抵抗的异常增加不会花费3秒或更多的时间来作出反应,这忽略了UARS患者皮层的异常反应。

目前的睡眠多导睡眠仪,都允许进行比以往更复杂的鼻流量记录,并且允许对记录的信号进行更复杂的分析。吸气流量限制的最低评分标准已经在圣保罗联邦大学的一般人群样本中进行了研究[19]。这是一项对圣保罗市有代表性的研究对象进行的睡眠障碍的流行病学研究,共对1048名受试者进行了完整的分析。对受试者进行为期一周的调查:包括医学评估、问卷调查、7天的体动图检查和一次实验室夜间PSG检查,带鼻导管但不带PES。研究人员使用了文献中的PSG对“气流受限”的定义,证实了该定义的有效性,并首次发现了“气流受限”(即无呼吸暂停和低通气,无氧含量下降3%或4%的受试者)与主诉之间的规范性数据。该研究得出结论,至少30%睡眠时有气流受限的受试者有与睡眠相关的主诉,并在血液分析中有异常代谢发现[19]。这是第一个给出无呼吸暂停低通气和氧饱和度下降至少3%的病理呼吸分界点的普通人群研究。

4.4. 迷走张力与上气道阻力综合征

随着睡眠的起始,甚至更重要的是随着快速眼动睡眠,自主神经平衡会发生变化。睡眠起始与交感神经活动的减少和迷走神经张力的增加有关。在研究心率-HR-血压-BP-和手指体积描记-PPG时,可以遵循自主神经系统-ANS-活动。睡眠中的觉醒与HR,PPG和BP的变化相关联,这可能表明觉醒持续时间少于3秒。然而,自主神经平衡的改变可能并不总是提示皮层的觉醒,睡眠障碍和患者的主诉的原因可能仅提示“自主神经激活”,即局限于脑干反射的障碍,而不经丘脑门,也不干扰皮层。

睡眠中ANS的变化通常仅在OSA的背景下考虑,即存在至少3秒的EEG唤醒和血氧饱和度下降。这样的结合导致交感神经的激活。然而,在睡眠过程中反复刺激迷走神经张力,每次呼吸都没有血氧饱和度下降,导致“交感神经功能-去传入神经”。一项针对4409名睡眠障碍患者的日间血压变化的大型研究发现,小部分(2.3%)患者在日间出现异常低血压,并伴有直立不耐受和手脚冰冷,其中98%诊断为UARS[20]。为了更好地了解UARS患者,主要是绝经前妇女,是如何表现为低血压和迷走神经切断术的症状的,对49例经PES诊断的UARS患者进行了一项研究。根据Hilbert-Huang-Transform进行逐次呼吸研究,探索在吸气流量受限期间观察到的自主神经系统变化[21]。副交感神经系统的过度激活是在吸气流量受限的情况下被证实的,与呼吸努力增加和极短的EEG睡眠中断相关联。这些通常持续很长时间的呼吸变化对血氧饱和度(常见的交感神经激活剂)没有或非常有限的影响[21],这解释了在一些UARS患者中观察到的白天症状的存在。

4.5. 普通人群中上气道阻力综合征和气流限制的患病率

圣保罗联邦大学的流行病学研究涉及1048名受试者,研究了这个问题。本研究明确了“气流限制”的PSG模式,基于他们的群体计算出30%的夜间睡眠时间用于判断吸气流量限制的点。他们计算15%的样本符合他们定义的“UARS”[19]。这些研究人员还报告,基于年龄,OSA和UARS的分布非常不同。

年轻受试者多有 UARS, 而 OSAS 多未见, 随着年龄的增长, UARS 少见, OSAS 多见。从 UARS 向 OSA 的转变发生在 40 岁左右: 在 20~29 岁时, 31% 的受试者出现 UARS, 而只有 7.4% 的受试者出现 OSAS, 但在 60~69 岁时, 只有 5.5% 的受试者出现 UARS, 62% 的受试者出现 OSA。40 岁时, UARS 的患病率为 24.6%, OSAS 的患病率为 24.2%。由于这不是一项纵向研究, 他们只能提示一个病理过程。一项观察相隔约 5 年的两个不同点的研究表明: 大多数 UARS 患者(通常是年轻人)尽管向医生提出了临床症状, 但通常没有接受治疗, 并且临床上症状加重, 但只有少数患者在重复 PSG 后诊断为 OSAS [9]。

在出生时和生命的最初几年中, 许多人已经有导致睡眠中异常呼吸的因素的迹象。认识到这些因素可以更早的治疗和避免问题的加重。在临床实践中, 许多人至今仍未认识到这些问题的早期征兆, UARS 让我们更好地理解“睡眠中的异常呼吸”, 并将其从 OSA 和 AHI 的区分开来。技术的进步使我们的领域更早地认识到一个随着时间的推移只会加重的问题。到目前为止, 许多人只认识到 OSA, 并将重点放在 OSA 的治疗上。

5. 结论

多年来, 人们只关注“缺氧-睡眠-呼吸紊乱-H-SDB”, 导致了对“睡眠呼吸障碍”的研究非常有限。对于许多人来说, SDB 很早就开始了。现在应该认识和治疗“非缺氧性”SDB, 以避免健康问题的进一步演变和可能的缓慢加重。关键问题是适当地监控许多变量, 并知道如何给它们打分。任何治疗研究都应该包括对睡眠期间适当的鼻呼吸的评估, 因为恢复正常的鼻呼吸是成功治疗结果的唯一指示。目前需更好地定义“气流受限”。在儿童中, 已经发现“打鼾”而不是 OSAS, 与学习、记忆和行为异常密切相关。

参考文献

- [1] Guilleminault, C., Tilkian, A. and Dement, W.C. (1976) The Sleep Apnea Syndromes. *Annual Review of Medicine*, **27**, 465-484. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.27.020176.002341>
- [2] Guilleminault, C., Stoohs, R., Clerk, A., Cetel, M. and Maistros, P. (1993) A Cause of Excessive Daytime Sleepiness: The Upper Airway Resistance Syndrome. *Chest*, **104**, 781-787. <https://doi.org/10.1378/chest.104.3.781>
- [3] Guilleminault, C., Black, J., Palombini, L. and Ohayon, M. (2000) Clinical Investigation of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Upper Airway Resistance Syndrome Patients. *Sleep Medicine*, **1**, 51-56. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(99\)00011-8](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(99)00011-8)
- [4] Gold, A.R., Dipalo, F., Gold, M.S and Daniel, O. (2003) The Symptoms and Signs of Upper-Airway-Resistance-Syndrome: A Link to the Functional Somatic Syndromes. *Chest*, **123**, 87-95. <https://doi.org/10.1378/chest.123.1.87>
- [5] Listed, N.A. (1999) Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep*, **22**, 662-689. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.5.667>
- [6] Wheatley, J.R. (2000) Definition and Diagnosis of Upper Airway Resistance Syndrome. *Sleep*, **23**, S193-S196.
- [7] Bao, G. and Guilleminault, C. (2004) Upper Airway Resistance Syndrome-One Decade Later. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **10**, 461-467. <https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000143689.86819.c2>
- [8] Guilleminault, C., Kim, Y.D., Chowdhuri, S., Horita, M., Ohayon, M. and Kushida, C. (2001) Sleep and Daytime Sleepiness in Upper Airway Resistance Syndrome Compared to Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *European Respiratory Journal*, **117**, 838-847. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.17508380>
- [9] Guilleminault, C., Kirisoglu, C., Poyares, A., Palombini, L., Leger, D., Farid-Moayer, M. and Ohayon, MM. (2006) Upper Airway Resistance Syndrome: An Outcome Study on a Retrospective Cohort. *Journal of Psychiatric Research*, **40**, 273-279. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.03.007>
- [10] Guilleminault, C., Li, K., Chen, N.-H. and Poyares, D. (2002) Two-Point Palatal Discrimination in Patients with Upper Airway Resistance Syndrome, Obstructive Sleep Apnea Syndrome, and Normal Control Subjects. *Chest*, **122**, 866-870. <https://doi.org/10.1378/chest.122.3.866>
- [11] Nguyen, A.T., Jobin, V., Payne, R., *et al.* (2005) Laryngeal and Velopharyngeal Sensory Impairment in Obstructive

- Sleep Apnea. *Sleep*, **28**, 585-593. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.5.585>
- [12] Friberg, D., Gazelius, B., Linblad, L.E., *et al.* (1998) Habitual Snorers and Sleep Apneics Have Abnormal Vascular Reaction of the Soft Palatal Mucosa or Afferent Nerve Stimulation. *The Laryngoscope*, **108**, 431-436. <https://doi.org/10.1097/00005537-199803000-00022>
- [13] Terzano, M.G., Parrino, L., Chervin, R., *et al.* (2001) Rules and Recording Techniques for the Scoring of the Cyclical Alternating Pattern (CAP) in Human Sleep. *Sleep Medicine*, **2**, 537-554. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(01\)00149-6](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(01)00149-6)
- [14] Guilleminault, C., Lopes, M.C., Hagen, C.C. and Da Rosa, A. (2007) The Cyclic Alternating Pattern Demonstrates Increased Sleep Instability and Correlates with Fatigue and Sleepiness in Adults with Upper Airway Resistance Syndrome. *Sleep*, **30**, 641-647. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.5.641>
- [15] Poyares, D., Guilleminault, C. and Rosa, A. (2002) Arousal, EEG Spectral Power and Pulse Transit Time in UARS and Mild OSAS Subjects. *Clinical Neurophysiology*, **113**, 1598-1606. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00214-6](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00214-6)
- [16] Stoohs, R.A., Blum, H.C., Knaack, L., *et al.* (2005) Comparison of Pleural Pressure and Transcutaneous Diaphragmatic Electromyogram in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*, **28**, 321-329.
- [17] Stoohs, R., Skrobal, A. and Guilleminault, C. (1993) Does Snoring Intensity Predict Flow Limitation or Respiratory Effort during Sleep? *Respiration Physiology*, **92**, 27-38. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(93\)90117-S](https://doi.org/10.1016/0034-5687(93)90117-S)
- [18] Ayappa, I., Norman, R.G., Krieger, A.C., *et al.* (2000) Non-Invasive Detection of Respiratory Effort-Related Arousals (RERAs) by a Nasal Cannula/Pressure Transducer System. *Sleep*, **23**, 763-771. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.6.763>
- [19] Palombini, L., Tufik, S., Rapoport, D., *et al.* (2013) Inspiratory Flow Limitation in a Normal Population of Adults in Sao Paulo, Brazil. *Sleep*, **36**, 1663-1668. <https://doi.org/10.5665/sleep.3122>
- [20] Guilleminault, C., Faul, J.L. and Stoohs, R. (2001) Sleep Disordered Breathing and Hypotension *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **164**, 1242-1247. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.7.2011036>
- [21] Lin, C. and Lo, M.T. (2017) Guilleminault C Exploring the Abnormal Modulation of the Autonomic Systems during Nasal Flow Limitation in Upper Airway Resistance Syndrome by Hilbert-Huang Transform. *Frontier Medicine*, **4**, 161. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00161>