

폐쇄수면무호흡증후군은 무증상 뇌백질병변의 위험인자인가?

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실, 단국대학교 의과대학 신경과학교실^a

윤지영 김지현^a 최경규 박기덕 김용재 이향운

Is Obstructive Sleep Apnea a Risk Factor of Subclinical White Matter Damages?

Jiyoung Yun, MD, Jee Hyun Kim, MD, PhD^a, Kyoung-Gyu Choi, MD, PhD,
Kee-Duk Park, MD, PhD, Yong-Jae Kim, MD, PhD, Hyang Woon Lee, MD, PhD

Department of Neurology, School of Medicine, Ewha Womans University and Ewha Medical Research institute, Seoul, Department of Neurology, Dankook University College of Medicine^a, Cheonan, Korea

Background: Obstructive sleep apnea (OSA) has been reported to increase risk of ischemic stroke. This study was performed to investigate the prevalence and relationship of subclinical white matter damages (SD) in patients with OSA.

Methods: All subjects ($n = 54$) had brain MRI and nocturnal polysomnogram (PSG). SD are defined by nonsymptomatic lacunar infarcts > 3 mm or periventricular white matter changes (PVWC). We analyzed the difference between OSA patients with and without SD (SD and non-SD groups), and also with and without PVWC. Using apnea-hypopnea index (AHI), we classified OSA into mild ($5 \leq \text{AHI} \leq 15$) and moderate to severe ($\text{AHI} > 15$).

Results: SD group ($n = 31$) showed significantly increased apnea-hypopnea index (AHI), apnea index (AI) and oxygen desaturation index (ODI) compared to non-SD ($n = 23$). Among the 37 patients without lacunar infarctions, 14 showed PVWC while the other 23 did not have any lesions. Compared to non-SD group, SD group showed increased AHI and ODI, and decreased lowest SaO_2 ($p < 0.05$). Similarly, AHI and ODI were higher and the lowest SaO_2 was lower in patients with PVWC than without PVWC ($p < 0.05$). Moderate to severe OSA group showed more frequent subclinical or periventricular white matter changes than mild group ($p < 0.05$).

Conclusions: Severity of OSA showed a positive correlation with the occurrence of subclinical white matter damages. OSA may cause subclinical white matter damages.

J Korean Neurol Assoc 26(4):323-332, 2008

Key Words: Obstructive sleep apnea, Subclinical white matter damage, Oxygen desaturation

서 론

폐쇄수면무호흡증후군(obstructive sleep apnea syndrome, OSA)은 성인 남성에서 2-4%의 유병률을 보이는 것으로 알려

져 있다.¹ 이 질환은 수면 중 발생하는 반복적인 상부기도의 협착으로 인하여 공기의 흐름이 막혀서 혈중 산소포화도가 떨어지고 미세각성이 일어나 수면이 분절되는 질환으로 코골이와 주간 졸림증이 동반된다.² 최근에는 집중력 및 인지기능의 저하, 주간 두통, 자동차 사고 및 업무 관련 사고의 증가 외에도 심혈관 질환의 유병률과 사망률 증가와도 관련성이 있다고 밝혀져 관심이 높아지고 있다.³⁻⁷ 또한 혈소판 기능을 활성화시켜 무증상 뇌혈관 손상(subclinical cerebrovascular damage)의 발생률을 높인다는 연구를⁸ 포함하여 수면무호흡증이 뇌경색의 위험 인자인 동시에 예후에 부정적 영향을 준다는 연구 결과가

Received March 10, 2008 Revised September 5, 2008

Accepted June 3, 2008

* Hyang Woon Lee, MD, PhD

Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Ewha Womans University, 911-1, Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul, 158-710, Korea

Tel: +82-2-2650-2673 Fax: +82-2-2650-2652

E-mail: leeh@ewha.ac.kr

발표되었다.^{8,9} 특히 수면무호흡증은 뇌경색의 교정 가능한 위험 인자로서 그 중요성이 부각되고 있다.¹⁰

대뇌 백질 변성(white matter change)은 고령 또는 고혈압 환자에서 흔히 관찰되는 병변으로 임상적으로 배뇨장애, 보행 장애, 인지기능 저하 및 치매 증상과 관련이 있으며, 뇌경색의 발생 위험을 예측하는 데 도움이 되는 인자로 보기도 한다.¹¹⁻¹³ 대뇌 백질 변성의 발생에 영향을 주는 요인 중에서 나이는 가장 대표적인 위험 인자로 알려져 있고, 고혈압, 당뇨, 흡연이 연관된다는 보고도 있었다.^{11,14} 그러나 일부 연구에서는 고혈압은 연관성이 없다고 발표하기도 하였고,^{15,16} 오히려 대뇌 백질 변성이 발견된 환자들에서 혈압 강하가 자주 나타났다고 보고하기도 하였다.¹⁷ 이에 대뇌 백질 변성의 발생 기전이 고혈압보다는 뇌혈류의 자동조절기능(cerebral autoregulation)의 변화나¹⁸ 야간혈압강하(nocturnal dip)의 소실과 같은 영향을 받을 것이라는 주장이 제기되었다.¹⁹

통계청이 발표한 ‘2006년 사망 및 사망 원인 통계결과’에 따르면, 뇌혈관질환은 악성 신생물에 이어 두 번째로 흔한 한국인의 사망 원인이었다.²⁰ 한국에서는 뇌혈관질환의 예방과 치료를 위한 다양한 연구가 진행되고 있으나, 그 위험 인자로 가능성이 제기되고 있는 수면무호흡증과의 관련성에 관한 연구는 부족한 실정이다.

저자들은 수면다원검사 후 수면무호흡증을 진단받은 환자들을 대상으로 뇌영상 검사를 실시하여 무증상 대뇌 백질 병변의 유무를 살피고, 수면무호흡증의 중증도와 무증상 대뇌 백질 병변의 상관관계에 대해 파악하고자 하였다. 아울러 뇌실 주위 백질 변성과 수면무호흡증의 관계를 확인해 보기로 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2005년부터 2007년 사이에 본원 수면클리닉을 방문한 환자들 중 수면무호흡증을 진단받은 35세에서 75세의 성인을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 뇌경색을 비롯한 신경학적 질환이나 정신과적인 질환을 진단받았던 경우, 검사 당시 전신적인 감염이 있었던 경우, 뚜렷한 두부외상이나 저산소증의 과거력이 있는 경우, 심부전을 진단받은 경우는 연구 대상에서 제외하였다. MRI를 시행하지 않은 경우도 대상에서 제외되었다. 총 대상자수는 54명이었고, 남자 37명과 여자 17명이었으며, 평균 나이는 53.6세였다.

2. 방법

1) 수면설문지와 의무기록

대상자들이 작성한 수면설문지를 검토하였다. 설문지의 내용은 기본적인 인구학적 특성 외에도 수면무호흡증이나 뇌경색과 관련성이 높다고 알려진 위험 요인을 가지고 있는지에 대한 설문이 포함되었다.

고혈압과 당뇨, 뇌경색을 비롯한 동반질환의 과거력은 설문 외에도 의무기록 검토를 통해 이루어졌다. 고혈압 진단을 받은 사실을 환자 본인이 모르고 있더라도, 고혈압 약물을 복용하고 있거나 야간수면다원검사 당일 측정된 수축기 혈압이 140 mmHg 이상 또는 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우에도 고혈압이 있다고 간주하였다.²¹

주간 졸림증의 평가를 위하여 Epworth sleepiness scale (ESS)²²과 Stanford sleepiness scale (SSS)²³을 사용하였으며, 우울증의 여부를 알기 위해 Beck depression inventory (BDI)²⁷가 사용되었다.

2) 신체계측

체중은 디지털 체중계(digital scale)로 측정하였고 신장은 평면에서 양말을 신은 채로 서서 측정하였다. 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나누어 체질량지수(body mass index, BMI, kg/m²)를 계산하였다. 목둘레(neck circumference, NC)는 앉은 자세에서 갑상연골 상단 바로 위 지점, 목의 장축에 수직인 평면에서 cm 단위로 측정하였다.

3) 수면다원 검사

Telefactor digital PSG (Grass-Telefactor, West Warwick, USA)를 이용하였다. 뇌파(C3-A2, C4-A1, O2-A2, O2-A1), 눈전위도(electro-oculogram), 턱 근전도를 통해 수면의 단계와 각성을 측정하였다. 호흡량은 온도감지기(thermistor)를 이용하여 공기 흐름을 측정하고(airflow monitoring) 비강공기압(nasal pressure transducer)을 측정하였다. 흉곽 및 복부 벨트(strain gauge)를 이용해 호흡운동을 기록하였고, 이 외에도 산소 포화도(finger pulse oximetry) 및 체위 감지기, 심전도(modified V2 lead), 양측 앞경골근 근전도 검사를 병행하였다.^{25,26}

수면 단계에 대한 scoring은 Rechtschaffen & Kale의 manual을 기준으로 하여 이루어졌다.²⁵ 검사 결과를 통해 수면구조, 수면 1시간당 발생하는 무호흡과 저호흡 횟수의 합인 평균 무호흡-저호흡지수(apnea-hypopnea index, AHI)와 호흡장애지수(respiratory disturbance index, RDI), 수면 중 최저 산소포화도(lowest oxygen saturation during sleep), 각성지수(arousal index, AI) 등을 확인하였다. 세부적으로는 total AHI

외에 REM AHI와 Non-REM AHI (NREM AHI), supine AHI와 non-supine AHI를 살펴보았다. AI도 그 원인에 따라 호흡각성지수(respiratory AI)와 코골이각성지수(snoring AI), 주기성 사지운동각성지수(periodic limb movement AI, PLMAI), 자발각성지수(spontaneous AI), 공기흐름제한각성지수(flow limitation AI, FLAI)로 구별하여 확인했다.

폐쇄수면무호흡은 호흡운동이 유지된 상태에서 호흡이 10초 이상 완전히 멈춘 경우로 정의하였다.²⁷ 저호흡은 열전대로 측정된 호흡량 진폭의 감소가 50% 미만이지만 10초 이상이며 시각적으로 구분이 가능하고, 이와 함께 뇌파상 각성이 있거나 산소 포화도가 4% 이상 감소되는 경우로 정의하였다. 저호흡의 기준에는 포함되지 않으나 pressure transducer airflow (PTAF)의 공기흐름(air flow)에서 뚜렷한 모양의 변화와 함께 뇌파상 각성을 보이는 경우 공기흐름제한각성(flow limitation arousal, FLA)으로 정의하였다.

AHI가 시간당 5 이상인 경우 폐쇄수면무호흡증이 있다고 정의하였는데, 5 이상 15 이하일 때를 경도의 수면무호흡군, 15 초과인 군을 중등도의 수면무호흡군으로 분류하였다.²⁵ 산소비포화지수(oxygen desaturation index, ODI)는 4% 이상 산소포화도의 저하를 동반하는 무호흡이나 저호흡의 수를 총 수면 시간으로 나눈 것으로 정의하였다. 모든 수면 변수는 총 개수를 총 수면 시간으로 나눈 지수(index)로 표시하였다.

4) 진단의학적 검사

대상자는 전체 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방(triglyceride), 공복혈당(fasting blood glucose), 혈소판, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 고민감 CRP (high-sensitive CRP, hsCRP), 호모시스테인을 검사하였다.

5) 뇌영상

모든 대상자에서 뇌자기공명영상(SIEMENS Avanto Syngo MRI 2004)을 이용해 무증상 뇌백질 병변(subclinical white matter damage, SD) 유무를 확인하였다. 본 연구에서 무증상 뇌백질 병변에는 열공경색(lacunar infarction) 또는 뇌실 주위 백질 변성(periventricular white matter change)이 포함되었다.

이때 열공경색은 경계가 뚜렷한 최대직경 3 mm에서 10 mm 미만의 병변으로 정의하였고, MRI에서는 T1강조영상에서는 저신호 강도로, T2강조영상에서는 고신호 강도로 보이는 경계가 명확한 허혈성 병변으로 한정하였다. T1강조영상과 T2강조영상에서 모두 저신호 강도를 보이는 출혈성 병변은 제외하였다.

무증상 열공경색과 Virchow-Robin 공간 사이에 구별이 어려울 경우에는 병변의 크기와 위치에 따라 구별하였다. 만약 바닥핵의 하부나 뇌간(brainstem)에 위치한 것이 아니라면 크기가 3×2 mm 이상일 경우 무증상 열공경색으로 분류하였다. 병변이 뇌간에 있다면 크기와 관계없이 무증상 열공경색으로 판단하였다. 만약 크기가 3×2 mm 이하이며 바닥핵의 하부의 병변이라면 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 영상이나 양성자밀도영상(proton density image)과 같은 추가 정보를 통해 판단하였다.²⁸

뇌실 주위 백질 변성은 MRI의 T2강조영상 또는 FLAIR영상에서 뇌실 주위 백질에 음영 변화가 관찰되거나 고신호 강도를 보이는 병변으로 한정하였다. 심부 백질에 위치한 경계가 불분명한 미만성 반점 양상(diffuse patch shape)의 고음영 소견은 열공경색이 동반되지 않을 경우 대뇌 백질 변성에 포함하지 않았다.²⁸

6) 통계 분석

열공경색을 포함한 무증상 대뇌백질 변성의 여부에 따른 인구통계학적, 수면 및 심리적 변수의 비교에는 Mann-Whitney U test 분석 방법을 사용하였고, 과거력, 위험 인자 유무의 비교에는 Chi-square 검사 및 Fisher's exact 검사를 사용하였다. 무증상 대뇌 백질 손상과 AHI, 나이, 고혈압, 당뇨, 고지혈증의 연관성의 강도를 살펴보기 위해 로지스틱 회귀분석(binary logistic regression analysis)을 사용하여 교차비(odds ratio, OR)를 추정하였다. 로지스틱 회귀분석을 할 때 연속 변수는 범주형 변수로 전환하여 사용하였다. 통계 분석에는 SPSS 통계 프로그램 13.0판(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상군의 특성 및 수면 변수의 비교

총 54명이 연구 대상이었으며 이들은 남자 37명, 여자 17명이었고, 평균 연령은 53.6 ± 10.0 세였다. 이 중 무증상 대뇌 백질 변성이 발견된 대상자(subjects with subclinical white matter damages, SD군)는 31명(57.4%), 발견되지 않은 대상자(subjects without subclinical white matter damages, non-SD군)는 23명(42.6%)이었다(Table 1). SD군 중 17명에서 열공경색, 14명에서는 뇌실 주위 백질 변성이 관찰되었다. 열공경색을 보인 17명 중, 3명은 열공경색 이외에 다른 병변을 보이지 않았고, 14명은 뇌백질 변성이 함께 관찰되었다.

SD군과 non-SD군 간의 연령, 성별, 체질량지수, 목둘레, 수축기혈압과 이완기혈압은 차이를 보이지 않았다. 통계적인

유의성은 없었으나 SD군에서 non-SD군에 비해 상대적으로 당 뇨($p=0.161$)와 고혈압($p=0.253$)을 진단받은 비율이 높은 경향

Table 1. Comparisons of characteristics with and without subclinical white matter damages

	SD (n=31)	Non-SD (n=23)	p-value
Questionnaire			
Age (years)	54.7±11.1	52.2±8.4	0.367
Sex (M:F)	21:10	16:7	0.887
Hypertension (%)	14.9	11.1	0.253
Systolic BP (mmHg)	131.8±21.2	126.0±16.7	0.366
Diastolic BP (mmHg)	79.1±12.0	75.7±9.8	0.371
ESS	7.5±5.1	8.3±4.4	0.533
SSS	3.2±1.6	3.4±1.8	0.771
BDI	8.6±8.7	8.7±6.8	0.523
DM (%)	25.8	8.7	0.161
Hyperlipidemia (%)	26.7	27.3	0.961
Smoking (%)	32.3	30.4	0.887
Arrhythmia (%)	3.2	8.7	0.569
Anthropometric measure			
BMI (kg/m ²)	26.0±2.7	25.6±2.8	0.353
NC (cm)	39.3±3.8	37.5±3.2	0.081
Laboratory test			
Fasting Glucose (mg/dl)	117.2±42.1	101.1±14.7	0.216
LDL (mg/dl)	101.1±33.5	107.0±26.3	0.503
HDL (mg/dl)	44.9±12.6	45.8±8.1	0.903
Total Cholesterol (mg/dl)	174.0±46.4	183.8±28.7	0.386
Triglyceride (mg/dl)	118.3±81.0	119.0±51.3	0.593
Platelet (×10 ³ /μl)	265.8±168.8	248.6±59.3	0.332
ESR (mm/hr)	14.1±22.0	5.3±5.3	0.534
HsCRP (mg/dl)	0.6±1.0	0.2±0.4	0.216
Homocysteine (μmol/ml)	11.0±4.4	9.8±1.2	0.805
Sleep architecture			
Stage 1 sleep (%)	36.1±20.2	25.2±10.7	0.059
Stage 2 sleep (%)	37.3±15.6	46.1±8.9	0.009 ^a
Slow wave sleep (%)	11.2±12.8	10.7±8.1	0.506
REM sleep (%)	17.4±13.2	17.9±8.2	0.290
AHI			
Total AHI	38.6±22.9	21.8±15.5	0.005 ^a
RDI	42.7±21.9	26.5±14.8	0.005 ^a
REM AHI	30.4±25.8	20.9±16.3	0.238 ^a
NREM AHI	34.2±22.6	20.8±17.8	0.022 ^a
Supine AHI	49.2±26.1	32.4±27.5	0.032 ^a
Non-supine AHI	21.2±24.1	6.7±8.2	0.005 ^a
AI			
Total AI	37.8±19.0	24.4±9.2	0.005 ^a
Respiratory AI	28.0±20.8	14.1±9.7	0.009 ^a
Snoring AI	1.5±2.5	1.4±2.7	0.380
PLMAI	1.8±6.3	0.9±3.4	0.709
Spontaneous AI	5.9±4.9	6.9±4.5	0.391
FLAI	0.4±1.1	0.6±1.5	0.829
Lowest level of SaO ₂ (%)	81.4±8.6	87.7±4.0	0.001 ^a
ODI	25.2±22.3	9.8±10.9	0.016 ^a

AHI; apnea-hypopnea index, AI; arousal index, BDI; Beck depression inventory, BMI; body mass index, ESS; Epworth sleepiness scale, FLAI; flow limitation arousal index, NC; neck circumference, Non-SD; subjects without subclinical white matter damages, ODI; Oxygen desaturation index, PLM; periodic limb movement, RDI; respiratory disturbance index, SD; subjects with subclinical white matter damages, SSS; Stanford sleepiness scale.

^a $p<0.05$ by Mann-Whitney U test, Chi-square test, or Fisher's exact test.

을 보였다(Table 1).

수면 양상은 수면다원검사 결과와 설문 응답을 중심으로 분석하였다. AHI는 SD군(38.6 ± 22.9), Non-SD (21.8 ± 15.5)

으로 SD군에서 높았다($p=0.005$). 이 외에도 RDI, non-REM AHI, supine AHI, non-supine AHI는 모두 SD군에서 높았다 (각각 $p=0.005$, $p=0.022$, $p=0.032$, $p=0.005$). 그러나 REM

Table 2. Comparisons of characteristics with and without periventricular white matter damages

	PVWC(+) ($n=14$)	Non-SD ($n=23$)	<i>p</i> -value
Questionnaire			
Age (years)	57.7 ± 9.5	52.2 ± 8.4	0.110
Sex (M:F)	11:9	21:8	1.000
Hypertension (%)	55.0	41.4	0.286
Systolic BP (mmHg)	131.6 ± 20.3	126.0 ± 16.7	0.512
Diastolic BP (mmHg)	79.5 ± 10.5	75.7 ± 9.8	0.433
DM (%)	30.0	6.9	0.346
Hyperlipidemia (%)	35.7	27.3	0.716
Smoking (%)	20.0	27.6	0.710
Arrhythmia (%)	5.0	6.9	1.000
ESS	6.5 ± 4.7	8.3 ± 4.4	0.533
SSS	2.9 ± 1.4	3.4 ± 1.8	0.779
BDI	8.9 ± 9.6	8.7 ± 6.8	0.583
Anthropometric measure			
BMI (kg/m^2)	26.7 ± 2.4	25.6 ± 2.8	0.052
NC (cm)	39.0 ± 3.8	37.5 ± 3.2	0.282
Laboratory test			
Fasting Glucose (mg/dl)	125.8 ± 53.1	101.1 ± 14.7	0.059
LDL (mg/dl)	120.8 ± 35.0	107.0 ± 26.3	0.231
HDL (mg/dl)	49.3 ± 13.9	45.8 ± 8.1	0.305
Total Cholesterol (mg/dl)	189.2 ± 59.9	183.8 ± 28.7	0.591
Triglyceride (mg/dl)	106.4 ± 97.5	118.9 ± 51.3	0.205
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	251.8 ± 111.3	243.1 ± 54.9	0.715
ESR (mm/hr)	9.5 ± 8.7	3.2 ± 1.2	0.293
HsCRP (mg/dl)	1.8 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.073
Homocysteine ($\mu\text{mol}/\text{ml}$)	9.5 ± 2.7	9.8 ± 1.2	0.570
Sleep architecture			
Stage 1 sleep (%)	31.2 ± 14.2	25.2 ± 10.7	0.246
Stage 2 sleep (%)	39.8 ± 12.3	46.1 ± 8.9	0.026 ^a
Slow wave sleep (%)	12.0 ± 12.4	10.7 ± 8.1	0.825
REM sleep (%)	17.0 ± 6.5	17.9 ± 8.2	0.754
AHI			
Total AHI	39.3 ± 21.2	21.8 ± 15.5	0.005 ^a
RDI	42.0 ± 20.7	26.5 ± 14.8	0.005 ^a
REM AHI	40.0 ± 29.4	21.0 ± 16.3	0.238
NREM AHI	37.8 ± 21.0	20.8 ± 17.8	0.022 ^a
Supine AHI	51.7 ± 22.6	32.4 ± 27.5	0.032 ^a
Non-supine AHI	16.0 ± 20.0	6.7 ± 8.2	0.005 ^a
AI			
Total AI	33.7 ± 17.8	24.4 ± 9.2	0.121
Respiratory AI	23.7 ± 17.2	14.1 ± 9.7	0.082
Snoring AI	0.8 ± 1.1	1.4 ± 2.7	0.987
PLMAI	2.7 ± 7.8	0.8 ± 3.0	0.208
Spontaneous AI	5.2 ± 3.3	6.9 ± 4.5	0.339
FLAI	0.2 ± 0.6	0.6 ± 1.5	0.696
Lowest level of SaO_2 (%)	83.8 ± 6.1	87.7 ± 4.0	0.048 ^a
ODI	24.8 ± 22.6	9.8 ± 10.9	0.039 ^a

AHI; apnea-hypopnea index, AI; arousal index, BDI; Beck depression inventory, ESS; Epworth sleepiness scale, FLAI; flow limitation arousal index, Non-SD; subjects without subclinical white matter damages, ODI; oxygen desaturation index, PLMAI; periodic limb movement arousal index, PVWC (+); subjects with periventricular white matter changes, RDI; respiratory disturbance index, SSS; Stanford sleepiness scale.

^a $p < 0.05$ by Mann-Whitney U test, Chi-square test, or Fisher's exact test.

AHI는 차이가 없었다. 수면 중 최저산소포화농도($p=0.001$)는 SD군에서 낮았고, ODI는 SD군에서 높았다($p=0.016$).

Total AI는 SD군은 37.8 ± 19.0 , non-SD군은 24.4 ± 9.6 로 SD군에서 높았다($p=0.005$). 세부적으로 살펴보면, respiratory AI는 SD군에서는 28.0 ± 20.8 , Non-SD군에서는 14.1 ± 9.7 로 차이를 보였다($p=0.009$). 그러나 snoring AI, PLMAI, spontaneous AI, FLAI는 차이가 없었다.

2단계 수면은 SD군과 non-SD군에서 각각 $37.3 \pm 15.6\%$, $46.1 \pm 8.9\%$ 로 차이가 있었다($p=0.009$). 1단계 수면, 렘수면, 서파수면에서는 차이가 없었다. SD군과 non-SD군의 ESS와 SSS, BDI 사이에는 차이가 없었다.

2. 뇌실 주위 대뇌 백질 변성 유무에 따른 특성 및 수면 변수의 비교

SD군을 다시 열공경색 동반군과 열공경색 없이 뇌실 주위 대뇌 백질 변성이 있는 군과 없는 군으로 나누어 각각 병변이 없는 군과 비교하였다. 뇌실 주위 대뇌 백질 변성이 있는 대상자는 14명이었고 PVWC(+)군, 열공경색군은 LI(+)군으로 지칭하였다. 열공경색과 뇌실 주위 백질 변성이 모두 없는 군은 결국 병변이 관찰되지 않은 군이므로 non-SD군이라는 명칭을 그대로 사용하였다. PVWC(+)군과 non-SD군 간의 연령, 성별, 목둘레, 수축기와 이완기혈압은 차이를 보이지 않았다. 통계적인 의미는 없었으나 PVWC(+)군에서 non-SD군에 비해 상대적으로 BMI ($p=0.052$)가 높은 경향을 보였다. 진단의학적 검사에서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다. ESS, SSS와 BDI는 차이가 없었다(Table 2).

AHI ($p=0.005$), RDI ($p=0.005$), supine AHI ($p=0.032$), non-supine AHI ($p=0.005$), ODI ($p=0.039$)는 PVWC(+)군에서 높았고, 수면 중 최저산소포화농도($p=0.048$)는 non-SD군이 더 높았다. 그러나 REM AHI, NREM AHI, supine AHI는 차이가 없었다.

Total AI와 respiratory AI는 PVWC(+)군에서 더 높지만 통계적인 의미는 없었다(각각 $p=0.121$, $p=0.082$). 그 외 snoring AI, PLMAI, spontaneous AI, FLAI도 차이가 없었다. 수면 구조에서는 stage 2 sleep이 PVWC(+)군과 non-SD군에서 차이를 보였다($p=0.026$). Stage 1 sleep, REM sleep과 slow wave sleep은 차이가 없었다.

대뇌 백질 변성의 위험 인자로 추정되는 고령, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연과 함께 수면무호흡증의 주요 평가 인자인 AHI를 이용하여 뇌실 결 대뇌 백질 변성과의 관련성에 대해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다(Table 3). 그 결과, AHI가 15 이상인 군은 15 미만인 군에 비해 대뇌 백질 변성이 발견될 위험도가 9.96배 높았고 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.049$). 55세 이상 연령, 당뇨, 고혈압, 고지혈증과 흡연은 유의한 예측 인자가 아니었다. 본 연구 집단에서는 15 이상의 AHI가 대뇌 백질 변성과 관련된 독립적인 예측 인자였다.

열공경색을 보인 LI(+)군과 non-SD군의 비교에서는 연령, 성별, 체질량지수, 목둘레, 수축기혈압과 이완기혈압, 고혈압과 당뇨의 유병률은 차이를 보이지 않았다. AHI ($p=0.020$), RDI ($p=0.017$), non-supine AHI ($p=0.003$), AI ($p=0.002$), RAI ($p=0.010$)는 LI(+)군에서 높았고, 수면 중 최저산소포화농도($p=0.001$)는 non-SD군이 더 높았다. 그러나 REM AHI, NREM AHI, supine AHI, ODI는 차이가 없었다(각각 $p=0.859$, $p=0.129$, $p=0.129$, $p=0.050$).

3. 수면무호흡증의 중증도와 무증상 뇌백질 병변의 상관관계

AHI가 15 미만인 정도의 수면무호흡군(mild OSA group)과 15 이상인 중등도 이상의 수면무호흡군(moderate to severe OSA group) 사이의 무증상 뇌백질 병변의 유무를 비교하였다. 본 연구 대상에서 정도의 수면무호흡군과 중등도 이상의 수면무호흡군의 AHI는 각각 7.5 ± 1.5 , 37.5 ± 20.0 , RDI는 $12.4 \pm$

Table 3. Odds ratio with 95% confidence interval for periventricular white matter damages by age, hypertension, DM, smoking, hyperlipidemia and apnea-hypopnea index

	Coefficient	Standard Error	Odds Ratio	p-value
Age	1.135	0.913	3.112	0.214
Hypertension	0.593	0.848	1.565	0.484
DM	0.291	1.393	0.678	0.835
Hyperlipidemia	-0.170	0.917	0.844	0.853
Smoking	-0.518	0.990	0.596	0.776
AHI	2.214	1.248	9.956	0.049 ^a

AHI; apnea-hypopnea index, DM; diabetes mellitus.

^a $p<0.05$ by binary logistic regression analysis.

3.6, 41.8 ± 18.9 였다(각각 $p < 0.001$, $p < 0.001$). REM AHI, NREM AHI, supine AHI, non-supine AHI는 모두 유의한 차이를 보였다(각각 $p = 0.015$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$). 수면 중 최저산소포화농도($p < 0.001$)와 ODI도 차이를 보였다($p = 0.036$).

두 군 간의 수면 구조는 얇은 수면인 1단계 수면($17.9\% \pm 7.1\%$ vs. $35.0 \pm 17.8\%$, $p < 0.001$), 2단계 수면($51.9 \pm 11.6\%$ vs. $38.2 \pm 13.0\%$, $p = 0.002$)에서 차이를 보였지만, 서파수면과 렘수면은 유의한 차이를 보이지 않았다. 그 외 경도와 중등도 이상의 수면무호흡군의 수면 양상의 차이는 표 4와 같다.

경도의 수면무호흡군과 중등도 이상의 수면무호흡군 간의 연령, 성별, 체질량지수, 목둘레, 수축기혈압과 이완기혈압은 차이가 없었다. 또한 중등도 이상의 수면 무호흡군이 경도 수면무호흡군에 비해 고혈압을 진단받는 경향이 높았으나 통계적인 의미는 없었다.

한편, 무증상 뇌백질 병변이 발견되는 빈도는 경도 무호흡군에 비해 중등도 이상의 무호흡군에서 높았다($p = 0.003$). 대뇌 백질 변성이 발견되는 빈도도 중등도 이상의 무호흡군에서 높았다($p = 0.034$).

뇌혈관질환의 위험 인자로 기준에 알려진 고령, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연과 함께 수면무호흡증의 주요 평가 인자인 AHI를 이용하여 로지스틱 회귀분석을 하였다(Table 5). 그 결과 본 연구 대상 집단에서는 AHI가 15이상인 군이 15미만인 군에 비해 무증상 뇌백질 변성이 발견될 위험도가 13.13배($OR = 13.126$)로 높았고 이는 통계적으로 유의하였다($p = 0.009$). 당뇨나 고혈압을 진단받은 과거력이 있을 경우 그렇지 않은 군에 비해 무증상 뇌백질 병변이 발견될 위험도가 각각 7.02배($OR = 7.021$)와 1.75배($OR = 1.749$)로 높았으나 통계적 의미는 없었다. 고지혈증과 고연령도 유의한 예측 인자는 아니었다. 본 연구 집단에 한해서는 15 이상의 AHI는 무증상 뇌백질 병변의 발생에 대해 독립적으로 유의한 예측 인자였다.

고 찰

본 연구 결과 폐쇄수면무호흡증이 있는 환자 중에서 무증상 뇌백질 병변이 있는 환자군이 병변이 없는 환자군보다 AHI가 높았고 수면 중 산소포화도가 뚜렷하게 저하되었다. 또한 열공경색 없이 뇌실 주위 백질 변성만 있는 환자도 병변이 없는 군에 비해 AHI가 높고 수면 중 산소포화도의 저하 정도가 심하고 빈도 역시 더 높았다. 경도의 수면무호흡증에 비해 중등도 이상의 수면무호흡증 환자에서 무증상 뇌백질 병변이 관찰되는 빈도가 높았다.

수면무호흡증과 무증상 뇌백질 병변의 상관관계에 관한 현재까지의 연구 결과는 연구에 따라 상충되는 양상을 보인다. 한 연구에서는 수면무호흡군에서 무증상 뇌경색이 발견될 가능성은 25%였고, 나이와 BMI, 음주력, 흡연력이 짝지어질 경우 수면무호흡군과 대조군 간에 유의한 차이를 보이지 않는다고 하였다.²⁹ 반면 다른 한 연구에서는 비만대조군과 경도의 수면무호흡군에 비해 중등도 이상의 수면무호흡군에서 무증상 대뇌백질 병변이 높은 빈도로 발견되었다고 보고하였다.¹⁰ 이 연구 결과에서는 중등도 이상의 수면무호흡증 환자 25%에서 무증상 대뇌백질 병변이 관찰되었고, 비만이나 수면무호흡증이 없는 군에서는 6.7%, 경도의 수면무호흡증 군에서는 7.7%의 무증상 대뇌백질 병변이 관찰되었다($p < 0.05$). 이는 경도에 비해 중등도 이상의 수면무호흡증 환자에서 무증상 백질 변성이 발견될 가능성이 더 높았던 본 연구의 결과와 유사하였다.

수면무호흡과 무증상 뇌혈관 질환의 병태생리학적 관계에 대해서는 여러 가설이 있다. 첫 번째로 수면무호흡증이 있을 때 발생하는 저산소 스트레스(hypoxic stress)가 전신적인 염증반응(systemic inflammation)과 혈소판 활성화(platelet activation)를 촉진하는 요소로 작용하여 무증상 뇌경색을 유발한다는 추정이다.¹⁰ 특히 무증상 뇌경색이 관찰된 수면무호흡증 환자에서는 CRP,³⁰ sCD40L,³¹ sP-selectin³¹의 혈중 농도가 증가된다는 보고가 있었는데, 이 연구들에서는 수면무호흡증으로 인해 발생한 저산소 스트레스의 영향으로 전신적인 염증반응이 촉진되고 그 결과 뇌경색 발생이 증가할 것으로 추정하고 있다.¹⁰ 본 연구에서는 hsCRP를 평가하였는데 뚜렷한 차이를 보이지는 않았으며 혈소판 활성화 인자들에 대한 검사를 시행하지는 않았다.

허혈-재관류가 반복되면 활성산소(reactive oxygen specie, ROS)가 생성되어 주변 조직의 손상을 일으키게 되는데, 이를 허혈-재관류 손상(ischemic-reperfusion injury)이라 하며 뇌혈관질환의 병리기전 중 하나로 보기도 한다. 한 연구에서는 수면 중 동맥혈의 산소포화도가 반복적으로 저하되었다가 회복되는 상황이 허혈-재관류 손상이 유발되는 상황과 유사하다는 가정 아래, 산화 스트레스(oxidative stress)와 수면무호흡증과의 상관관계를 연구하였다. 이 연구에서는 수면무호흡증의 중증도와 산화 스트레스는 상관관계가 있고, 특히 수면 변수 중 ODI가 산화 스트레스와 가장 상관성이 높다고 보고하였다.³² 본 연구에서는 무증상 열공경색이나 백질 변성이 관찰되는 군에서 ODI가 높았다.

대뇌의 백질 변화는 나이, 과거 뇌졸중 병변, 고혈압 등의 위험인자와 연관이 있다고 알려졌다.^{11,17} 대뇌 백질 변화를 보이는 환자군과 그렇지 않은 환자군 사이에 고혈압의 유병률에는

Table 4. Comparison of characteristics between mild and moderate to severe OSA group

	Mild (n=11)	Moderate to severe (n=43)	p-value
Questionnaire			
Age (yr)	55.5±8.4	53.1±10.4	0.445
M:F	5:6	32:11	0.081
Hypertension (%)	27.3	53.5	0.120
Systolic BP (mmHg)	121.5±16.6	130.2±19.3	0.082
Diastolic BP (mmHg)	73.8±9.9	78.1±10.4	0.084
DM (%)	9.1	8.0	0.667
Smoking (%)	9.1	37.2	0.143
Hyperlipidemia (%)	18.2	29.3	0.705
Arrhythmia (%)	4.7	9.1	0.502
ESS	7.5±3.7	7.9±5.0	0.821
SSS	3.9±2.0	3.1±1.6	0.137
BDI	10.7±7.3	8.1±8.0	0.111
Anthropometric measure			
BMI (kg/cm ²)	26.1±2.8	24.6±2.1	0.141
NC (cm)	37.0±3.7	39.0±3.6	0.168
Laboratory test			
Fasting glucose (mg/dl)	107.1±24.1	112.0±37.3	0.925
LDL (mg/dl)	116.4±28.7	100.2±31.5	0.235
HDL (mg/dl)	42.0±4.5	46.0±12.2	0.307
Total Cholesterol (mg/dl)	181.1±34.1	176.7±42.6	0.856
Triglyceride (mg/dl)	93.1±38.1	123.5±75.6	0.324
Platelet (×10 ³ /μl)	224.3±62.3	268.2±148.3	0.454
Fibrinogen (103/μl)	334.0±32.5	383.5±153.8	0.855
ESR (mm/hr)	4.7±1.2	10.4±18.9	0.248
HsCRP (mg/dl)	1.3±0.5	1.4±0.5	0.173
Homocysteine (μmol/ml)	10.7±0.0	10.7±3.8	0.630
	Mild (n=7)	Moderate to Severe (n=36)	p-value
Sleep architecture			
Stage 1 sleep (%)	17.9±7.1	35.0±17.8	<0.001 ^a
Stage 2 sleep (%)	51.9±11.6	38.2±13.0	0.002 ^a
Slow wave sleep (%)	9.7±10.3	11.3±11.2	0.723
REM sleep (%)	20.5±9.1	16.8±11.7	0.098
AHI			
Total AHI	7.5±1.5	37.5±20.0	<0.001 ^a
RDI	12.4±3.6	41.8±18.9	<0.001 ^a
REM AHI	11.9±8.5	30.1±23.6	0.015 ^a
NREM AHI	5.9±2.5	34.3±20.5	<0.001 ^a
Supine AHI	11.2±6.4	49.9±25.5	<0.001 ^a
Non-supine AHI	2.5±3.5	17.7±21.1	0.001 ^a
AI			
Total AI	20.4±7.3	35.1±17.3	0.006 ^a
Respiratory AI			
Snoring AI	6.2±4.4	26.2±18.2	<0.001 ^a
PLM AI	1.8±3.6	1.4±2.3	0.583
Spontaneous AI	1.9±4.8	1.3±5.4	0.083
Flow limitation AI	9.1±4.0	5.6±4.7	0.022 ^a
Lowest level of SaO ₂ (%)	0.0±0.0	0.6±1.4	0.101
ODI	90.0±3.1	82.6±7.8	<0.001 ^a
SD (%)	7.8±8.5	22.1±21.1	0.036 ^a
PVWC (%)	18.2	67.4	0.003 ^a
	10.0	48.1	0.034 ^a

AHI; apnea-hypopnea index, AI; arousal index, BDI; Beck depression inventory, BMI; body mass index, BP; blood pressure, DM; diabetes mellitus, ESS; Epworth sleepiness scale, NC; neck circumference, ODI; oxygen desaturation index, OSA; obstructive sleep apnea, PLM; periodic limb movement, RDI; respiration disturbance index, SSS; Stanford sleepiness scale.

^ap<0.05 by Mann-Whitney U test, Chi-Square test, or Fisher's Exact test.

Table 5. Odds ratio with 95% confidence interval for subclinical white matter damages by age, hypertension, DM, smoking, hyperlipidemia and apnea-hypopnea index

	Coefficient	Standard Error	Odds Ratio	p-value
Age	-0.427	0.736	0.652	0.562
Hypertension	0.559	0.744	1.749	1.749
DM	1.949	1.225	7.021	0.112
Smoking	-0.649	0.799	0.522	0.416
Hyperlipidemia	0.605	0.826	0.546	0.464
AHI	2.575	0.988	13.126	0.009 ^a

AHI; apnea-hypopnea index.

^ap<0.05 by binary logistic regression analysis.

차이가 없다는 보고가 있었고,¹⁵⁻¹⁷ 오히려 혈압 강하가 자주 보였다는 연구도 있었다.¹⁷ 대뇌의 백질 변화가 발생하는 기전이 고혈압으로 인한 세동맥경화만이 아니라 뇌혈류의 자동조절기능(autoregulation)의 변화에 기인할 것이라는 연구도 있었다. 자동조절기능에는 경동맥이나 두개 내 중간동맥이 주로 관여하지만, 소혈관도 중요한 역할을 한다.³³ 일부 연구에서는 대뇌의 백질 변화나 다발성 열공 뇌경색을 보이는 환자의 경우 본래 정상적으로 나타나는 혈압의 야간강하(nocturnal dip)현상이 보이지 않은 점을 지적하며 혈압의 야간강하는 소혈관 보호와 뇌경색의 발생 억제에 필요한 방어 기전이라고 제시한 바 있다.¹⁹ 혈압의 야간강하가 소실되는 현상은 기존의 본태 고혈압과는 발생 기전이나 혈압의 패턴이 다를 것으로 추정되며 수면무호흡증은 혈압의 야간 강하를 저해하는 주요 원인일 수 있다는 점에서 대뇌 백질 병변과의 관련성을 추정해 볼 수 있었다. 본 연구에서는 혈압의 야간강하를 직접 확인해 보지는 않았지만 대뇌 백질 병변의 발견 여부와 수면무호흡증의 중증도는 상관성을 보였다.

본 연구는 수면무호흡증으로 내원한 환자를 대상으로 수면무호흡증이 대뇌 백질 병변을 비롯한 무증상 뇌혈관 병변에 미치는 영향을 수면다원검사, 뇌영상, 진단검사의학적 검사와 설문을 이용해 분석한 후향적 조사연구이다.

연구의 제한점을 살펴보자면, 우선 상대적으로 적은 수의 인원을 대상으로 진행되었으며, 본 병원을 방문한 환자들을 대상으로 하여 선택 편재와 정보 편재가 발생할 가능성이 높다는 점을 들 수 있다. 따라서 본 연구의 결과를 기존의 연구 결과와 단순 비교하여 적용하거나 일반화하기에는 무리가 있다.

그러나 적어도 고혈압과 당뇨, 고지혈증 유무와 연령이 유사한 두 군에서는 무증상 뇌백질 손상의 유병률이 AHI나 수면 중 최저 산소포화도와 상관성이 있다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 중등도 이상의 수면무호흡증이 있을 경우 경도의 수면무호흡군에 비해 무증상 뇌백질 병변이 발견될 가능성이 높다는 것을 알 수 있었다. 기존에 알려진 뇌경색의 위험 인자와 함께 회

귀분석을 시행한 결과, 본 연구 집단 내에서는 중등도 이상의 수면무호흡증은 위험도와 유의성이 높은 무증상 뇌백질 병변의 위험 인자로 나타났다. 무증상 뇌백질병변이 뇌경색의 위험을 가중시킨다고 보고한 기존의 다른 연구 결과를 바탕으로 생각해보면, 본 연구는 수면무호흡증이 뇌혈관 병변의 위험 인자일 뿐 아니라, 교정 가능한 위험 인자로도 제안될 수 있음을 시사한다. 또한 기존의 연구에서 뇌경색의 위험 인자로 알려진 고혈압과의 상관관계가 명확하지 않은 뇌백질 병변이 고령의 나이 외에도 AHI와의 상관성이 있음을 확인해 볼 수 있었다.

앞서 지적한 바와 같이 연구 대상 수가 적다는 점과 대상군 선정의 문제점 등 본 연구의 한계를 극복하기 위해서는 이후에 전향적인 대단위 다기관 협동연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한, 수면무호흡증이 혈소판의 활성화나 세혈관의 자동조절기능에 미치는 영향 등 기전을 밝히기 위해서는 혈소판의 기능이나 뇌혈류 역학적 검사 등의 후속 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual Chicago, Illinois. American Academy of Sleep Medicine. 2001.
2. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998;19:1-19.
3. Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2000;869-878.
4. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996;334:99-104.
5. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997;111:387-393.
6. Findley LJ, Unverzgat ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:337-340.
7. Stoohs RA, Bingham LA, Itoi A, Guilleminault C, Dement WC. Sleep and sleep disordered breathing in commercial long-haultruck

- drivers. *Chest* 1998;107:1275-1282.
8. Yaggi HK, Concato J, Kernan W, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041.
9. Yaggi HK, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004;3:333-342.
10. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:612-617.
11. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter; a comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol* 1992;49:825-827.
12. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:658-660.
13. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam scan study. *Stroke* 2003;34:1126-1129.
14. Fukuda H, Kitani M. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke* 1995;26:1593-1597.
15. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Leukoaraiosis in stroke patients. The Copenhagen stroke study. *Stroke* 1995;26:588-592.
16. Havlik RJ, Foley DJ, Sayer B, Masaki K, White L, Launer LJ. Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke* 2002;33:26-30.
17. Harrison MJ, Marshall J. Hypoperfusion in the aetiology of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger type). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:754.
18. Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, Nakamura M, Sawada T, Omae T, et al. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23:565-568.
19. Jeong S, Lee BC, Yu KH, Jeong SC, Kim SM, Kwon KH, et al. 24-hour blood pressure monitoring in chronic cerebrovascular disease, decreased nocturnal blood pressure dip. *J Korean Neurol Assoc* 1996; 14:921-929.
20. Vital Statistics division of Korea national statistical office. 2006 *Annual report on the cause of death statistics*. 2007:1-31.
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
22. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
23. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10:431-436.
24. Beck AT, Ward CH, Mendelson Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
25. Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized technology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: Brain information service/brain research institute: University of California-Los Angeles, 1968.
26. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:173-184.
27. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-689.
28. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol* 1998;245:116-122.
29. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Traill ZC, Anslow P, Davies RJ, et al. Case control study of cerebrovascular damage defined by magnetic resonance imaging in patients with OSA and normal matched control subjects. *Sleep* 2001;24:715-720.
30. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-2464.
31. Lobbes MB, Lutgens E, Heeneman S, Cleutjens KB, Kool ME, van Engelshoven JM, et al. Is there more than C-reactive protein and fibrinogen? The prognostic value of soluble CD40 ligand, interleukin-6 and oxidized low-density lipoprotein with respect to coronary and cerebral vascular disease. *Atherosclerosis* 2006;187:18-25.
32. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-1679.
33. Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, Nakamura M, Sawada T, Omae T. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *Hypertension* 1994;23:565-568.