수면질환의 최신지견

오 정 환
제주대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Neurology Update: Sleep

Jung-Hwan Oh, MD
Department of Neurology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Current lifestyle has brought about a significant sleep problem, and we often experience patients with sleep disorders in general neurology practices. With the development of new medical technique and growing public interests in sleep disorder, the sleep medicine is among the most promising parts in neuroscience. This review will provide an update on our current understanding of narcolepsy and obstructive sleep apnea syndrome.

Key Words: Sleep, Narcolepsy, Sleep apnea syndromes

서 론

현대 사회에서 빛, 소음, 스트레스 등에 대한 노출이 증가되며, 비만인구 또한 증가됨에 따라 수면 질환의 유병률도 증가되고 있는 실정이다. 최근 의학 기술의 발달 및 대중들의 수면에 대한 인식이 늘어남에 따라 수면의학은 선진국에서 각광받는 의학 분야로 여겨지고 있으며, 이에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 본 종설에서는 다양한 수면 질환 분야 중 기면병과 폐쇄성 수면 무호흡증의 최근 연구들을 중심으로 최신 지견을 정리하였다.

본 론

1. 기면병

기면병(narcolepsy)은 과다한 주간 졸림(excessive daytime sleepiness)이 나타나는 대표적인 질환으로, 비정상적인 렘수면 상태로 인해 입면환각(hypnagogic hallucination), 탈력발작(cataplexy) 및 수면마비(sleep paralysis) 등의 증상도 흔이 동반된다.[1] 1990년 제1판 국제수면질환분류(International Classification of Sleep Disorder, ICSD-I)에서 기면병의 정의가 확립되었고, 2005년 에는 제2판 국제수면질환분류(ICSD-2)에서 기존의 진단기준이 변경되었다.[2,3] 2014년의 제3판 국제수면질환분류(ICSD-3)에서도 기면병 진단기준의 재 개정이 있었고,[1] 본문에서는 기면병의 진단과 분류(ICSD-3을 중심으로), 그리고 병태생리 및 치료에 관한 내용을 최근의 연구 결과를 중심으로 기술하고자 한다.

1) 진단기준

최근에 개정된 ICSD-3 에서는 기면병을 제1형 기면병과 제 2형 기면병으로 구분한 것이 특징이다(Table 1). 이는 ICSD-2에서의 탈력발작이 동반된 기면병(narcolepsy with cataplexy)과 탈력발작이 동반되지 않는 기면병(narcolepsy without cataplexy)으로 구분한 것과 큰 틀에서 유사하나, ICSD-3의 진단기준이 보다 더 전기생리학적 및 생물학적 사항을 강조하고 있다고 할 수 있는데, ICSD-3 에서는 뇌척수액 hypocretin-1의 검사방법이 구체적으로 명시되어 있고, 수면다원검사에서 조기에 렘수면이 나오는 경우에도 다중수면잠복기검사의 SOREMPs(sleep-onset rapid eye movement periods) 으로 간주 할 수 있다는 것이 특이 할

Jung-Hwan Oh, MD
Departments of Neurology, Jeju National University Hospital, Aran 13 gil 15, Jeju-si, Jeju 63241, Korea
Tel: +82-64-717-1620 Fax: + 82-64-757-8276
E-mail: oh.junghwan77@gmail .com

Table 1. International classification of sleep disorders (ICSD)-3 for Narcolpesy (2014)

Narcolepsy type 1
Also known as hypocretin deficiency syndrome, narcolepsy-cataplexy and narcolepsy with cataplexy.
Diagnostic criteria (both criteria must be met):
- The patient has daily periods of an irrepressible need to sleep or daytime lapses into sleep occurring for at least 3 months
- The presence of one or both of the following:
  - Cataplexy and a mean sleep latency of ≤8 minutes and ≥2 sleep-onset rapid eye movement (REM) periods (SOREMPs)* detected on a standard multiple sleep latency test (MSLT)
  - Hypocretin 1 concentrations in the CSF of either ≤110 pg per ml or <33% of the mean control values obtained in normal individuals with the same standardized immunoassay

Narcolepsy type 2
Also known as narcolepsy without cataplexy.
Diagnostic criteria (all criteria must be met):
- The patient has daily periods of an irrepressible need to sleep or daytime lapses into sleep occurring for at least 3 months
- A mean sleep latency of ≤8 minutes and ≥2 SOREMPs* detected on a standard MSLT
- Absence of cataplexy
- Either the hypocretin 1 concentration in the CSF has not been measured, or the hypocretin 1 concentration in the CSF is of either >110 pg per ml or >33% of the mean control values obtained in normal individuals with the same standardized immunoassay
- The hypersomnolence and/or MSLT findings are not better explained by other causes, such as insufficient sleep, obstructive sleep apnoea syndrome, delayed sleep phase disorder, or the effect of medication or substances or their withdrawal

*A SOREMP on the preceding nocturnal polysomnography can replace one of the SOREMPs on the MSLT.

만하다.

2) 병태생리

제1형 기면병 환자의 대부분에서 hypocretin-1 이 감소되어 있으며, 따라서 hypocretin 신경세포 기능부전이 제 1형 기면병의 병인에 관계된 것임은 분명한 사실로 인식된다.[1] 아직까지 hypocretin 신경세포가 파괴되는 원인은 아직 정확히 밝혀져 있지 않고 있으나, 자가면역 기전이 유력하게 거론되고 있다.[1,4]

제1형 기면병 발병과 *HLA-DQB1*06:02* 대립유전자 발현은 관련이 있으며, 최근 연구에서는 제1형 기면병 환자에서 상기 유전자가 98% 가까이 검출되었다는 보고가 있었다.[5] *HLA-DQB1*06:02*가 발현된 제1형 기면병 환자에서 높은 빈도로 *HLA-DQA1*01:02* 또한 발현되었다는 보고도 있었지만, *HLA-DQA1*01:02*과 다른 *HLA-DQB1*이 같이 발현된 경우에 제1형 기면병의 위험성을 높이지 않음이 확인이 되었다.[5-7] 따라서, hypocretin 신경세포파괴와 관련하여, *HLA-DQB1*06:02*가 가장 중요한 역할을 하고, MHC class II *DQA1-DQB1* 복합체에 의해 제시된 항원과 연관 되어 유도되는 CD4+ T cells 관련 자가면역반응이 핵심이라 할 수 있다. 아울러, *HLA-DQB1*03:01* 및 *HLA-DPB1*05:01*는 제1형 기면병의 위험성을 증가시켰다는 보고가 있었으나,[5,6] *HLA-DPB1*04:01* 및 *HLA-DPB1*04:02*는 오히려 기면병의 위험성을 낮췄다는 주장도 있었다.[8] *HLA-A*11:01*, *HLA-B*35:01*, *HLA-B*51:01* 및 *HLA-C*05:01* 등 MHC class I 분자를 암호화하는 유전자 발현이 기면병의 발병과 관련이 있다는 연구 결과가 보고되고 있고, 이로 인해 MHC class I 와 연관되는 세포독성 CD8+ T cells 도 hypocretin 신경세포를 파괴하여 기면병의 발병에 어느정도 역할을 할 것임을 추론할 수 있다.[8,9]

핀란드, 스웨덴, 노르웨이 및 영국 등 유럽 국가나 중국의 지방에서 2009년 H1N1 인플루엔자(일명 신종플루)가 유행성으로 발생한 후 기면증 환자의 수가 증가된 경우가 있었고, 연구자들이 H1N1 인플루엔자 환자들의 혈청을 채취하여 인간세포에 투여해 본 결과, 이 들의 항원이 hypocretin 수용체(HCRT receptor 2)와 결합하는 것으로 밝혀졌다.[1] 최근에는 인플루엔자 백신접종과 기면병의 관련성도 보고되었다. H1N1인플루엔자(일명 신종플루)의 예방백신인 판뎀릭스(Pandemrix)를 접종받은 사람들 중 일부에서 제 1형 기면병에 걸렸던 사실이 밝혀졌는데(1 case per 16,000 individuals that received the vaccine),[10] hypocretin 수용체 중 일정 부분이 H1N1 인플루엔자바이러스의 핵단백질(nucleoprotein)과 유사한 것으로 보고되어,[11] 이는 팜뎀릭스가 기면병을 일으킬 수 있다는 이론적 근거를 뒷받침한다. 또한, influenza 바이러스 감염 때 다른 원인에 의한 감염(대표적으로 *Streptococcus pyogenes*)도 증가한다고 알려져 있고, 기면병 환자에서 *Streptococcus* 항체

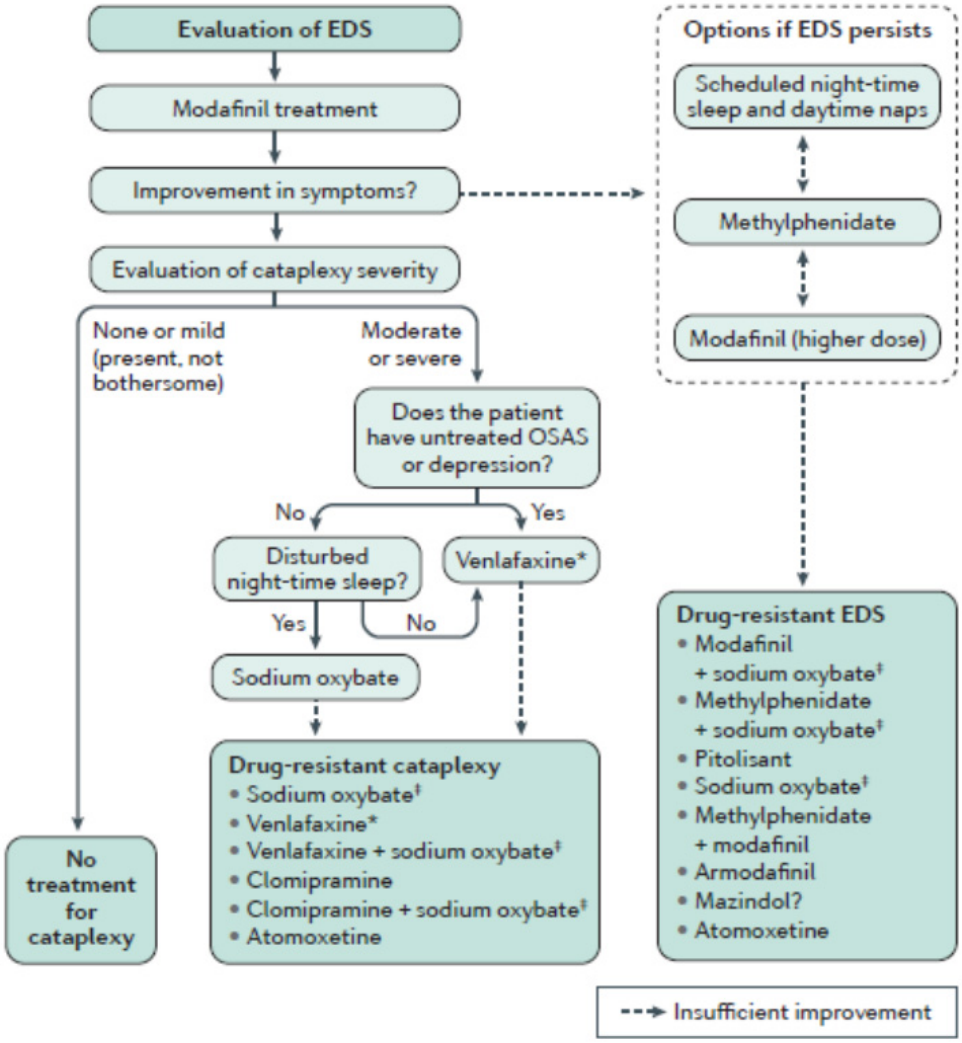

Figure 1. Treatment of narcolepsy. Adopted from reference 1.

발현율이 증가했다는 결과도 있었다.[12,13]

따라서, 기면병 발생에 있어 유전적인 요인 뿐 아니라, 환경적인 요인도 중요시 되고 있으며, 이러한 복합적인 요인들을 통한 자가면역 반응이 기면병 발생에 중요한 역할을 할 것이라 생각된다.

3) 치료

이전과 비교해서 기면병의 치료 방침은 크게 달라진 점은 없다. 최근 제시된 치료 가이드라인에 따르면(Fig. 1, Table 2), 기면병의 주 증상인 주간과다졸림증에는 1차 치료제로 modafinil이 추천된다. 50-60%의 기면병 환자에서 modafinil 단독 요법으로도 주간과다 졸림이 호전을 보였다는 연구 결과가 있어, modafinil 만으로도 충분한 경우가 많다.[14,15] Modafinil에 반응이 없을 경우 modafinil를 증량하거나 methylphenidate를 사용해 볼 수 있다. 중등도 이상의 탈력발작은 1차 치료제로 venlafaxine 이나 국내에서는 사용이 허가되지 않은 약제인 sodium oxybate가 추천된다. Venlafaxine은 폐쇄성 수면 무호흡이 있거나 우울증이 동반된 탈력 발작의 경우에,[16] 야간 수면이 불안정한 환자의 탈력 발작조절에는 sodium oxybate가 효과적이다.[17,18]

현재도 여러 기면병의 치료제들이 지속적으로 개발되고 있으며, 이 중 histamine H3 receptor antagonists 인 tiprolisant 는 phase III 연구에서 위약과 비교했을 때 주간과다졸림증을 효과적으로 감소시켰을 뿐 아니라, 현재까지 주

Table 2. Characteristics of available medications

Drug	Approval status	Dosage (adult)	Efficacy	Main adverse effects
EDS				
Modafinil	EDS in NT1 and NT2 (US FDA and EMA)	100-400 mg per day; in some cases, up to 600 mg (off-label)	First line	Often mild, but can include headache, nervousness, anxiety, nausea, dry mouth, insomnia and anorexia Rare cases of severe rashes in children
Armodafinil	EDS in NT1 and NT2 (FDA)	100-250 mg per day	First line	Headache, nausea, insomnia and anxiety
Methylphenidate (immediate release and extended release)	EDS in NT1 and NT2 (FDA and EMA)	10-60 mg per day	Second line	Tachycardia, hypertension, palpitations, neuropsychiatric symptoms (anxiety or irritability) and weight loss
Pitolisant	EDS in NT1 and NT2 (EMA)	9-36 mg per day	Second line	Headache, nausea and insomnia
Dextroamphetamine sulfate	EDS in NT1 and NT2 (FDA)	5-60 mg per day	Third line	Cardiac arrhythmias, hypertension, neuropsychiatric symptoms (irritability or aggressiveness, and psychotic symptoms), insomnia and abnormal movements
Cataplexy				
Sodium oxybate	Cataplexy (FDA) and NT1 (EMA)	Up to 9 g per night, titrated gradually from two split doses of 1-2.25 g to a maximum of two doses of 4.5 g every 4 weeks	First line	Nausea, insomnia, headache, dizziness, vomiting, weight loss and somnolence Psychiatric symptoms (depression and anxiety), enuresis and sleepwalking can be problematic in some cases Adverse effects are dose-dependent and often resolve by slight dose reduction
Venlafaxine	No	37.5-300 mg per day	First line	Headache, dry mouth, hyperhidrosis, constipation, nausea and dizziness
Atomoxetine	No	10-80 mg per day	Second line	Dry mouth, cough, decreased appetite, constipation, nausea and dizziness
Clomipramine	No	10-25 mg per day	Second line	Orthostatic hypotension, hyperhidrosis, constipation, impotence, anorexia, diarrhoea, weight gain, tiredness, sleepiness and decreased libido
Fluoxetine	No	20-60 mg per day	Second line or third line	Insomnia, mental stimulation and reduced sexual function
Citalopram	No	20-40 mg per day	Second line or third line	Insomnia, mental stimulation and reduced sexual function
Disrupted night-time sleep				
Sodium oxybate	NT1 (EMA)	As for cataplexy	First line	As for cataplexy
Benzodiazepines and related hypnotic Zdrugs	No	Depending on the drug	Second line	EDS

EDS, excessive daytime sleepiness; EMA, European Medicines Agency; NT, narcolepsy type. Adopted from reference 1.

간과다졸림증에 가장 효과적이라고 할 수 있는 modafinil 과의 차이도 없었다. 또한 위약과 비교 시 탈력 발작의 빈도의 감소 효과도 보여, 이 약제가 임상시험을 마치고 출시된다면, 향후 기면병 치료에 큰 전기가 마련될 것이다.[19] 이론적으로 기면병의 치료에서 hypocretin 대체요법이나, hypocretin 수용체 효현제가 가장 이상적일 수 있다. Hypocretin 대체요법은 어떻게 hypocretin 분자를 혈액-뇌척수액 장벽에 통과시키느냐가 관건인데, 이에 대한 방법 중 하나로 최근 비강 내 투여를 통한 hypocretin 대체요법의 유용성에 관한 연구가 진행되었지만, 기면병의 치료에 도움을 주지 못해 향후에도 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.[20,21] Hypocretin 수용체에 대한 효현제에 관한 연구는 현재 걸음마 단계이며 선택적 hypocretin receptor 2에 대한 수용체가 최근 개발이 되어, 새로운 기면병의 치료제

로 기대를 받고 있다. [1] 기면병의 병인론에 근거하여 스테로이드나 면역글로블린의 치료효과를 보기 위한 연구도 진행되었으나, 기면병 증상의 호전을 보이지는 못했다.[1,22]

2. 폐쇄성 수면 무호흡증

폐쇄성 수면무호흡증은 전체인구의 3-7%에서 생기는 비교적 흔한 질환으로, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨, 치매 및 암 등 만성 질환과 연관된다고 알려져 있고, 이전부터 뇌졸중을 포함한 심혈관계 질환과의 연관성이 많이 보고되고 있다.[23,24] 수면다원검사로 폐쇄성 수면무호흡증이 진단된 환자를 대상으로 6년간 추적 관찰한 코호트 연구에서는,[25] 나이, 인종, 흡연여부, 알코올 섭취, 체질량 지수, 당뇨, 고지혈증, 심방세동 및 고혈압 등 심혈관계 위험인자를 보정한 후에도 폐쇄성 무호흡 환자들의 뇌졸중과 사망 위험도는 통계적으로 유의하게 높았다(HR, 1.97; 95 % CI, 1.12-3.48; p=0.01). 또 다른 연구에서도 수면 무호흡 저호흡 지수(apnea-hypopnea index)가 20이상인 수면무호흡 환자들에서 뇌졸중의 유병률이 통계적으로 의미 있게 높았고(OR, 4.33; 95% CI, 1.32-14.24; p=0.02), 4년 이내에 뇌졸중이 발생할 위험도도 높았지만(unadjusted OR, 4.31; 95% CI, 1.31-14.15; p=0.02), 다른 위험인자들을 포함한 결과 통계적인 의의를 보이지 못해(adjusted OR, 3.08; 95% CI, 0.74-12.81; p=0.12), 이전 연구와는 달리 폐쇄성 수면무호흡증이 뇌졸중의 독립적인 위험인자라는 것을 증명하지는 못했다.[26] 최근 2717명의 폐쇄성 수면 무호흡증 환자를 대상으로 지속적 양압기 치료를 통한 심혈관계 질환의 예방효과를 연구 했던 SAVE Clinical Trials의 결과가 보고 되었다.[27] 대상군을 3.7년 간 추적관찰 하였을 때 지속적 양압기로 치료한 군에서 평균 수면 무호흡-저호흡 지수가 29.0/h에서 3.7/h 정도로 감소되는 효과를 보였으나, 심혈관계 질환의 발생률은 유의하게 감소되지 않았다 (HR, 1.10; 95% CI, 0.91 to 1.32; p=0.34).[27] 따라서 아직까지 폐쇄성 수면 무호흡이 뇌졸중을 포함한 심혈관계 질환의 독립적인 위험인자로 인정되기에는 근거가 충분하지 않다.

현재 임상에서 폐쇄성 수면 무호흡증의 치료로 지속적 양압기 치료, 수술적 치료 및 하악전진기구 등이 사용되고 있으며, 새로운 치료법의 개발 또한 진행되고 있다. 최근 STRA trial group 에서 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 설하신경(hypoglossal nerve) 자극술의 치료 효과를 보고하였는데, 126명의 환자들을 대상으로 설하신경 자극술 후 12개월간 추적관찰 한 결과 수면 무호흡-저호흡 지수가 29.3/h에서 9.0/h으로 감소하였고, 아울러 산소탈포화지수(oxygen desaturation index; the number of times per hour of sleep that the blood oxygen level drops by ≥4 percentage points from baseline) 도 25.4/h에서 7.4/h로 유의하게 감소하여 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 설하신경 자극술이 효과가 있음이 입증되었다.[28] STRA trial 3년 추적 관찰 결과도 2016년에 보고되었는데, 이 연구에서도 수면 무호흡-저호흡 지수가 28.2/h 에서 8.7/h으로 유의하게 감소되어, 폐쇄성 수면 무호흡증환자에서 오랜 기간 동안에도 설하신경자극술의 유용성이 확인되었다.[29]

결 론

주간과다졸림증을 특징으로 하는 대표적인 수면질환 중 기면병과 폐쇄성수면 무호흡증은 많은 수면질환 중 치료법이 가장 잘 정립되고, 치료 효과도 뛰어나 수면의학에서 각광받는 분야이나, 두 질환에 대해서 밝혀지지 않은 것 들도 많은 실정이다. 특히 기면병의 병태생리는 자가면역가설이 우세하나 이를 뒷받침할 근거는 아직도 부족하다. 폐쇄성 수면 무호흡증이 심혈관계질환의 독립위험인자인지에 대한 근거도 부족하며, 최근 연구에서는 폐쇄성 수면 무호흡증의 대표적인 치료방법인 지속적 양압기 치료의 심혈관계 예방효과를 부정하는 연구결과도 제시 된 바, 이들 질환에 대한 다각적인 연구가 체계적으로 진행되어야 할 것이다.

References

1. Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, Pizza F, Jennum PJ, Dauvilliers Y, et al. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:16100.
2. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:67-81.
3. Billiard M. Diagnosis of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. An update based on the International classification of sleep disorders, 2nd edition. *Sleep Med Rev* 2007;11:377-388.
4. Ratneswaran C, Mushtaq J, Steier J. Clinical update sleep: year in review 2015-2016. *J Thorac Dis* 2016;8:207-212.
5. Han F, Faraco J, Dong XS, Ollila HM, Lin L, Li J, et al. Genome wide analysis of narcolepsy in China implicates novel immune loci and reveals changes in association prior to versus after the 2009 H1N1 influenza pandemic. *PLoS Genet* 2013;9:e1003880.
6. Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of nar-

colepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001;68:686-699.
7. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, Valsesia A, Lammers GJ, Donjacour CE, et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 2010;42:786-789.
8. Ollila HM, Ravel JM, Han F, Faraco J, Lin L, Zheng X, et al. HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy. *Am J Hum Genet* 2015;96:136-146.
9. Tafti M, Lammers GJ, Dauvilliers Y, Overeem S, Mayer G, Nowak J, et al. Narcolepsy-Associated HLA Class I Alleles Implicate Cell-Mediated Cytotoxicity. *Sleep* 2016;39:581-587.
10. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 2012;7:e33536.
11. Ahmed SS, Volkmuth W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med* 2015;7:294ra105.
12. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009;32:979-983.
13. Koepsell TD, Longstreth WT, Ton TG. Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. *J Sleep Res* 2010;19:80-86.
14. Mitler MM, Harsh J, Hirshkowitz M, Guilleminault C. Long-term efficacy and safety of modafinil (PROVIGIL((R))) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Sleep Med* 2000;1:231-243.
15. Mignot EJ. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. *Neurotherapeutics* 2012;9:739-752.
16. Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Treatment Options for Narcolepsy. *CNS Drugs* 2016;30:369-379.
17. Boscolo-Berto R, Viel G, Montagnese S, Raduazzo DI, Ferrara SD, Dauvilliers Y. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2012;16:431-443.
18. Black J, Pardi D, Hornfeldt CS, Inhaber N. The nightly administration of sodium oxybate results in significant reduction in the nocturnal sleep disruption of patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2009;10:829-835.
19. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013;12:1068-1075.
20. Deadwyler SA, Porrino L, Siegel JM, Hampson RE. Systemic and nasal delivery of orexin-A (Hypocretin-1) reduces the effects of sleep deprivation on cognitive performance in nonhuman primates. *J Neurosci* 2007;27:14239-14247.
21. Weinhold SL, Seeck-Hirschner M, Nowak A, Hallschmid M, Goder R, Baier PC. The effect of intranasal orexin-A (hypocretin-1) on sleep, wakefulness and attention in narcolepsy with cataplexy. *Behav Brain Res* 2014;262:8-13.
22. Plazzi G, Poli F, Franceschini C, Parmeggiani A, Pirazzoli P, Bernardi F, et al. Intravenous high-dose immunoglobulin treatment in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 2008;255:1549-1554.
23. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-143.
24. Lim DC, Pack AI. Obstructive Sleep Apnea: Update and Future. *Annu Rev Med* 2017;68:99-112.
25. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, 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.
26. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447-1451.
27. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016;375:919-931.
28. Strollo PJ, Jr., Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:139-149.
29. Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB, Strohl KP, Maurer JT, de Vries N, et al. Three-Year Outcomes of Cranial Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: The STAR Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:181-188.