

Kompleks Uyku Apne Sendromu

Complex Sleep Apnea (CompSA)

Dr. Mehmet KARADAĞ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Kompleks uyku apne sendromu (CompSAS); obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısıyla tedaviye alınan hastalarda, tedavi sürecinde obstrüktif apneler kontrol altına alınırken, santral apnelerin ortaya çıkması ve tabloya hakim olması olarak tanımlanabilir. Kompleks uyku apne sendromunda, polisomnografi çalışması sırasında uykuda obstrüktif ve santral apne kombinasyonlarının aynı kayıttta bir arada bulunması kuraldır. Hiperkapnik bir duruma adapte olmuş bir obstrüktif apne hastasında sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), bi-level pozitif hava yolu basıncı (BPAP) ya da otomatik pozitif hava yolu basıncı (APAP) tedavisiyle alveolar ventilasyonun artması, normokapnik duruma gelmesi, CO₂'nin apne eşliğinin altına düşmesi sonucunda santral apne ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Kompleks uyku apne sendromu tedavisinde temel amaç, altta yatan OUAS'ı tedavi ederken, solunum hızını ve derinliğini dengede tutarak, hipokapni gelişmesini ve kan CO₂ seviyesinin apne eşliğinin altına inerek santral apne geliştirmesini önlemektir.

Anahtar Kelimeler: Kompleks uyku apnesi, santral apne, PAP tedavisi

SUMMARY

Complex Sleep Apnea Syndrome determines while treatment of the patients diagnosed as obstructive sleep apnea; when obstructive apneas become under control, central apneas become dominant. Polysomnographic studies in Complex Sleep Apnea Syndrome shows both obstructive and central apneas together. In an obstructive sleep apnea patients adapted to hypercapnic situation; increase in the alveolar ventilation with CPAP, BPAP or APAP treatment, become normocapnic situation; causes fall in CO₂ apnea threshold and results central apnea occurrence. The main objective in treatment of complex sleep apnea syndrome (CompSAS); while the treatment of underlying OSAS; keep the breathing rate and depth in balance; prevent from hypocapnia development and drop below blood CO₂ levels apnea threshold; that results central sleep apnea.

Key Words: Complex Sleep Apnea, central sleep apnea, PAP treatment

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

e-posta: guncelgogus@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2014.0006

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (2): 178-183

TANIM

Kompleks uyku apne sendromu (CompSAS); obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısıyla tedaviye alınan hastalarda, tedavi sürecinde obstrüktif apneler kontrol altına alınırken, santral apnelerin ortaya çıkması ve tabloya hakim olması olarak tanımlanabilir. Kompleks uyku apne sendromunda, polisomnografi (PSG) çalışması sırasında uykuda obstrüktif ve santral apne kombinasyonlarının aynı kayıta bir arada bulunması kuraldır. Ancak bu mikst apnedeki gibi santral başlayıp obstrüktif apne şeklinde devam eden apneler değil, aynı kayıta farklı alanlarda obstrüktif ve santral apnelerin bir arada bulunması şeklinde olmalıdır (Şekil 1). Kayıta mikst apne olup olmaması önemli değildir.

Kompleks uyku apne sendromu uluslararası kabul gören American Academy of Sleep Medicine (AASM) uyku bozuklukları sınıflamasının 2. versiyonunda International Classification of Sleep Disorders-2 (ICSD-2) yer almazken, 2014 yılı Şubat ayında yayınlanan 3. versiyonda (ICSD-3) tedavi sonucu ortaya çıkan santral apneler başlığıyla değerlendirmeye alınmıştır. Ancak bu sınıflamada “kompleks uyku apne sendromu” adı kullanılmamış, genel bir tablo tanımlanmıştır.

Kompleks uyku apne sendromu ilk kez 2005 yılında Gilmartin ve arkadaşları⁽¹⁾ tarafından, Obstrüktif Sleep Apne Sendromu tanısı alan hastalar arasında, özellikle pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisinden yarar görmeyen bir grup hastanın, PSG’de santral apnelerinin de varlığına dikkat çekilerek, değişik faktörlerin etkisiyle farklı bir tablo oluşturduklarının, örneğin hasta sırt üstü yatarken obstrüktif apne, diğer pozisyonlarda yatarken santral apne geliştiğini tespit etmeleriyle gündeme gelmiştir. Bu araştırmacılar; hızlı göz hareketi (REM) döneminde şiddetli obstrüktif apneler görülürken, non-REM döneminde periyodik solunum görüldüğünü tespit etmişler, bu kompleks yapıda Apne-Hipopne İndeksi’nin (AHİ), Obstrüktif Apne İndeksi ve Santral Apne İndeksi şeklinde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Nihayet 2006 yılında Morgenthaler ve arkadaşları⁽²⁾ kompleks uyku apne tanımını yapmış ve kompleks uyku apne sendromu; OUAS tanısı nedeniyle sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi uygulanan bazı olgularda, CPAP tedavisi sonrası santral apnelerin veya Cheyne-Stokes (periyodik) solunum paterninin meydana gelmesi durumudur şeklinde tanımlamışlardır.

Obstrüktif uyku apnenin tedavisi için PAP uygulaması sırasında ortaya çıkan santral uyku apneleri, kompleks uyku apnesinin en yaygın biçimidir. Bu tabloda (ICSD-3), tedavi sonucu ortaya çıkan santral apneler başlığıyla değerlendirmeye alınmıştır. Ancak bu sınıflamada yer almamakla birlikte Morgenthaler ve arka-

daşları⁽³⁾ tarafından tanımlanan, obstrüktif ve santral apne kombinasyonlarının aynı kayıta bir arada bulunmasıyla karakterize olan kompleks uyku apne tabloları, primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta ele alınmaktadır.

- A- Primer kompleks uyku apne sendromu (CompSAS)
 - 1- İntrinsik hiperkapnik (Kemosensitiviteye bağlı gelişmiş)
 - 2- Uyku evrelerine bağlı gelişen (REM, non-REM)
 - 3- Uyku sürecine bağlı (konjestif kalp yetmezliğinde düşük PCO2 ile gecenin ilerleyen dönemlerinde)
 - 4- Sıklık alternan pattern’e (CAP) bağlı gelişen
- B- Sekonder kompleks uyku apne sendromu (CompSAS)
 - 1- OUAS tedavisi için PAP uygulanan hastalarda ortaya çıkan
 - a. Kardiyak bozukluklar
 - b. Hipopne
 - c. RERA (Solunum eforuna bağlı gelişen arousal)
 - d. Maske kaçağı
 - 2- Opioid ile ilişkili
 - 3- OSA tedavisi için uygulanan PAP dışı tedavilerde ortaya çıkan
 - a. Trakeostomi
 - b. Maksillomandibuler ilerleme ameliyatı
 - c. Mandibula ilerletici oral cihaz

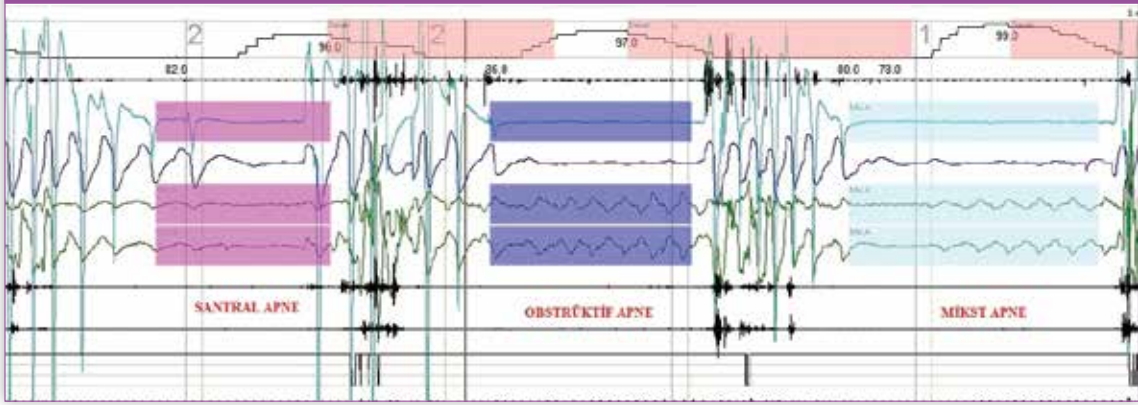
FİZYOPATOLOJİ

Kompleks uyku apne sendromunun gelişiminde hem obstrüktif hem de santral apnelerin anatomik ve fizyolojik hazırlayıcı faktörlerinin etkileri vardır. Obstrüktif apnede sık görülen üst solunum yollarında darlığa neden olan anatomik ve fizyolojik bozuklukların yanında, santral apnede hazırlayıcı faktör olarak bilinen, temel hipokapni, kalp yetmezliğine bağlı uzamış dolaşım süresi ve düşük kardiyak output ya da eşzamanlı kullanılan opioidlerin etkileri vardır.

Santral apnelerde temel fizyopatolojik mekanizma, solunum merkezinden gelen “soluk alma uyarısının” düzensizleşmesidir. Aşırı solunum dürtüsü olduğunda hiperventilasyon nedeniyle, Cheyne-Stokes solunumu ve primer santral uyku apne sendromu gelişirken, yetersiz solunum dürtüsü olduğunda da hipoventilasyon nedeniyle konjenital uyku hipoventilasyon sendromu ve sekonder hipoventilasyon şeklinde santral apneler görülebilmektedir.

Solunum kontrolü, istemli ve otomatik kontrol olmak üzere iki ana mekanizma tarafından sağlanır. Uykuya

Şekil 1. Aynı epokta obstrüktif, santral ve mikst apnenin bir arada bulunmasına örnek kayıt.



dalınması ile beraber istemli kontrol devre dışı kalır. Uyku sırasında solunum otomatik olarak kontrol edilir.

REM döneminde etkin olan kontrol sistemi, refleksler yani davranışsal cevaplardır. Özellikle fazik REM döneminde hiperkapniye karşı solunum cevabında baskın olan bu davranışsal sistem bozulmuştur⁽⁴⁾. Ayrıca santral duysal uyarılara karşı spinal motor nöronların, membran potansiyelleri üzerine hiperpolarizasyon etkileri kas aktivitesinde bozulmaya neden olmaktadır⁽⁵⁾. Bu olaylar sonucunda hem obstrüktif apneye hem de hiperkapniye eğilim artmaktadır.

Non-REM döneminde ise, REM döneminin aksine metabolik kontrol daha etkindir. Uykuda solunum regülasyonu üzerine etkili olan faktörler; santral ve periferik kemoreseptörler yoluyla kan CO_2 , pH, O_2 düzeyleri ve akciğer mekanikleri üzerinden Nervus vagustur⁽⁶⁾.

Erişkinlerde bu nedenle obstrüktif apne bazen sadece REM uykusunda ya da daha sık REM uykusunda belirginken, santral apne bazen sadece non-REM uykusunda ya da daha sık non-REM uykusu sırasında görülür⁽⁷⁾.

Uyku sırasında normal CO_2 düzeyinde hafif artış olur (2-4 mmHg), solunum merkezinin apne eşiği de yükselir ve solunum merkezinin CO_2 'ye duyarlılığı azalır. Apne eşiği yani apneye neden olan en düşük $PaCO_2$ düzeyi yükselir. Beyinde solunum merkezini inhibe eden inputların, solunum merkezini uyaran inputlardan daha güçlü olması sonucu santral apnelere ortaya çıkar. Kandaki parsiyel karbondioksit değerinin ($PaCO_2$) belli bir sınırın altına inmesi santral apnelere neden olur.

Solunum regülasyonuna, vücuttaki CO_2 üretim miktarı ve CO_2 düzeyine karşı solunum cevabını oluşturan reflekslerdeki değişiklikler etkin olmaktadır. CO_2 homeostazisindeki disregülasyon, solunum ve/veya kardiyovasküler kontrolde instabilite ve barorefleksi duyarlılığındaki değişim CompSAS patofizyolojisindeki en önemli faktörlerdir.

Alta yatan bir kalp yetmezliği olanlarda CO_2 için karotid cisim kemosensitivitesinde değişiklik olması predispozan bir faktör haline gelmiştir. Sonuç olarak bu hastalarda apne eşiği yükselerek, normokapnik bir durum santral apne nedeni olabilmektedir⁽⁸⁾. Apne eşiğinin etkisiyle solunum duraklamaları ya da santral apnelere, bazen önemli bir hastalığı olmayan kişilerde bile uyku uyanıklık geçişleri sırasında oluşabilmektedir. Örneğin; uyanıklıkta, normal $PaCO_2$: 40mmHg iken, apne eşiği $PaCO_2$: 35 mmHg civarındadır. Uykuda ise normal $PaCO_2$: 45 mmHg iken, apne eşiği $PaCO_2$: 40 mmHg civarına yükselir. Uykunun başlangıcında, solunum paterni yavaşlayıp $PaCO_2$ hafif artış gösterene kadar, mevcut $PaCO_2$ değeri apneik sınırın altına iner ve santral apne görülebilir.

Hiperkapnik bir duruma adapte olmuş bir obstrüktif apne hastasında CPAP, bi-level pozitif hava yolu basıncı (BPAP) ya da otomatik pozitif hava yolu basıncı (APAP) tedavisiyle alveolar ventilasyonun artması, normokapnik duruma gelmesi, CO_2 'nin apne eşiğinin altına düşmesi sonucunda santral apne ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Kalp yetmezliği olmayan hastalarda tedavi sırasında santral apnelere ortaya çıkması durumunda özellikle BPAP uygulamasıyla basıncın artırılması tidal volümü ve dakika ventilasyonunu artırarak uykuda solunum bozukluğunu tam olarak ortadan kaldırmaktadır. Ancak sistolik kalp yetmezliği olanlarda CPAP uygulamasıyla, santral apne tedavisinde fazla bir başarı sağlanamamaktadır. CPAP uygulamasıyla santral apnelere tedavi edilemeyen hastalarda mortallite oranları artmaktadır⁽⁹⁾.

TANI KRİTERLERİ

American Academy of Sleep Medicine uyku bozuklukları sınıflamasının 3. versiyonunda (ICSD-3) tedaviyle ortaya çıkan santral uyku apnelere tanısında 3 kriterin bir arada olması gerekmektedir;

Tanı kriterleri: A,B ve C

- A- Tanısal PSG'de saatte 5 ya da daha fazla obstrüktif-mikst apne, hipopne veya RERA olması
- B- PAP titrasyonu sırasında obstrüktif olaylar belirgin olarak azalsa da santral olayların ortaya çıkması ya da artması yanında aşağıdakilerin her ikisinin varlığı
 - Santral AHİ \geq 5
 - Solunumsal olayların %50'den fazlasının santral tipte olması
- C- Santral uyku apnesinin diğer bir olayla, Cheyne-Stokes solunumu veya ilaç-madde kullanımı ile açıklanamaması

PREVALANS

Prevalans açısından ICSD-3 yayınlanıncaya kadar tanı kriterlerinde standart bir yaklaşım olmadığı için toplumdaki yaygınlığı açısından farklı verilere ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi (VKİ), kalp yetmezliği, opioid ilaç bağımlılığı gibi faktörler dışlanmadan yapıldığında heterojen sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda yapılan bu tür çalışmalarda CompSAS sıklığı %13 ile %20 arasında bildirilmiştir⁽²⁾. Bundan sonra yapılacak çalışmaların sonuçları prevalans açısından daha sağlıklı verilere ulaşılmasını sağlayacaktır.

Yaş önemli bir faktör olarak prevalansta etkili olmaktadır. Santral uyku apne prevalansı 65 yaş altında %0.4 iken, 65 yaş üzerinde %1.1 olarak saptanmıştır. Gözlemsel bir çalışmada 741 olgu incelenmiş, yaşı 65 üzerinde olanların %12'sinde, 65 yaş altındakilerin ise yalnızca %1.7'sinde santral apne hipopne indeksi (AHİ) 2.5 ve üzerinde saptanmıştır⁽¹⁰⁾.

Obstrüktif uyku apne sendromu, santral uyku apnesi ve CompSAS hastalarının demografik karşılaştırılması yapıldığında, çeşitli çalışmalarda, erkek cinsiyetin CompSAS hastalarında, diğer OUAS veya santral uyku apnesi hastalarından daha sık olduğu tespit edilmiştir⁽¹¹⁾.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Kompleks uyku apne sendromu olgularının klinik özellikleri OUAS olgularına, solunum paternleri ise santral uyku apneli (CSA) olgulara benzemektedir. Semptomlarına bakılarak önceden CompSAS hastalarını tahmin etmek mümkün değildir.

Ancak VKİ OUAS hastalarında, genel nüfusa göre tipik olarak daha yüksek olmasına karşın, CompSAS hastalarında OUAS hastalarından biraz daha düşük bulunmuştur⁽²⁾. Erkeklerde görülme sıklığı da daha fazla olarak dikkati çekmektedir. Genel olarak OUAS

hastalarının yaklaşık %60'ı erkek olarak belirlenirken, bu oran CompSAS'da %80 gibi daha yüksek bir oranda görülmektedir. Bunun sebebi tam olarak tespit edilememekle birlikte, erkeklerde hiperkapnik solunum cevabının yüksek olması suçlanmaktadır⁽¹²⁾.

İlk PSG'de CompSAS gelişme ihtimali olan hastaları tespit etmek mümkün olmamakla birlikte, uyku mimarisinde bozulmanın daha fazla olması ve non-REM'de REM'den daha yoğun hipopnelerin ve solunum olaylarının görülmesi, santral apne indeksinin 5'ten fazla olması ve arousal indeksinin yüksek olması CompSAS gelişmesi ihtimalinin güçlü olabileceğini düşündürülebilir.

TEDAVİ

Kompleks uyku apne sendromu tedavisinde temel amaç, altta yatan OUAS'ı tedavi ederken, solunum hızını ve derinliğini dengede tutarak, hipokapni gelişmesini ve kan CO₂ seviyesinin apne eşığının altına inerek santral apne geliştirmesini önlemektir.

Pozitif hava yolu basıncı tedavisi, standart tedavi olarak ilk uygulanacak tedavi olmalıdır. Retrospektif bir çalışmada 1286 OUAS hastası değerlendirmeye alınmış, ilk titrasyondan sonra CompSAS tespit edilen hastalardan, 42 hastaya CPAP uygulaması yapıldığında hastaların 33'ünde (%78.6) obstrüktif apnelerle birlikte santral apnelerin de kontrol altına alındığı tespit edilmiştir⁽¹³⁾.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi ile kontrol altına alınamayan CompSAS olgularında, santral apne ya da periyodik solunum nedeniyle, tidal volüm ve dakika solunum hacmini artırarak hipokapniye neden olabileceği için standart BPAP tedavisinden kaçınmak gerekir⁽¹⁴⁾. Bu olgularda BPAP-ST iyi bir alternatif oluşturmaktadır. BPAP-ST santral apne tedavisinde, AASM uygulama parametreleri arasında CPAP ve oksijen tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda önerilmektedir⁽¹⁵⁾. BPAP-ST konjestif kalp yetersizliği ile ilişkili CPAP'a yanıt alınamayan santral apneli olgularda, hem sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu hem de AHİ'yi belirgin şekilde düzeltebilmektedir⁽¹⁶⁾.

CompSAS tedavisinde APAP kullanımı konusunda yeterli veri yoktur. Santral apne tedavisinde de APAP kullanımı kontrendike olarak kabul edildiği için bu konuda yapılmış yeterli çalışma yoktur.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı ya da BPAP-ST uygulaması ile tedavi edilemeyen CompSAS olgularında etkin bir alternatif olarak Adaptive Servo Ventilasyon (ASV) gündeme gelmektedir. ASV hastanın son iki-üç solunumundaki tidal volüm değişimini algılayarak, buna göre inspirasyon pozitif hava yolu basıncını (İPAP) ayarlar. Hastanın tidal volümü arttığında cihaz İPAP'ı azaltır, tidal volüm azaldığında ise İPAP'ı arttı-

rır. Böylece tidal volüm dalgalanmaları ASV ile stabilize edilir. AASM tarafından konjestif kalp yetmezliğine bağlı gelişen santral apnelerin ve primer santral apnelerin tedavisinde ASV önerilmektedir.

Nadiren ASV'ye dirençli olgularda santral apneleri kontrol altına alabilmek için yeni mod geliştirme çalışmalarından olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir⁽¹⁷⁾. ASV ve APAP özelliklerini birleştiren Anticyclic Modulated Ventilation (AMV) etkin bir alternatif oluşturmakta ancak maliyet-etkinlik açısından endikasyonu sınırlıdır.

PAP Dışı Tedaviler:

Farmakoterapi; CompSAS tedavisinde etkin olduğu kanıtlanmış herhangi bir ilaç mevcut değildir. Ancak CompSAS'a neden olabileceği bilinen, metadon ve baklofen gibi opiatlardan kaçınmak büyük önem kazanmaktadır. Teofilin ve asetazolamide gibi periyodik solunum tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliği konusunda kanıt olmaması ve yan etkilerinin fazla olması tedavide kullanımlarını sınırlamaktadır.

Ölü boşluk tedavisi; hipokapni gelişmesi ve kan CO₂ seviyesinin apne eşiğinin altına inmesi santral apne gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumunun tedavisinde %1 ila %4 CO₂ inhalasyonunun santral apneleri önlediği gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. CompSAS tedavisinde CO₂ kullanımı konusunda yapılan çalışmalar ümit vermekle birlikte maliyet ve yan etki potansiyelinin yüksek olması bu alandaki çalışmaları sınırlandırmaktadır.

CompSAS hastalarının tedavisi konusunda yapılan çalışmalarda Allen ve arkadaşları CPAP'a dirençli olması nedeniyle ASV uygulanan 100 hastanın sonuçlarını değerlendirirken, CPAP tedavisine dirençli CompSAS hastalarına CPAP'a ek olarak oksijen uygulanmasının solunum olaylarında düzelmeye neden olduğunu gözlemlemişlerdir⁽¹⁸⁾. Hipoksemik olmayan hastalarda oksijen uygulanması, CompSAS hastalarından bazılarında yararlı etkilerinin gözlenmesine rağmen tartışmalı bir konudur.

SONUÇ

Polisomnografide obstrüktif ve santral apne kombinasyonları aynı kayıta bir arada bulunan OUAS hastalarında, PAP tedavisine beklenen cevabın alınmaması durumunda kompleks apne düşünülmelidir. Ancak kompleks apne hastalarında CPAP tedavisinden hemen vazgeçmeyip en az 4 haftalık bir süre izlenmesi durumunda hastaların büyük çoğunluğunda tedaviye cevap alındığı unutulmamalıdır. CPAP tedavisinden cevap alınamayan hastalarda BPAP-ST daha

etkin olmakta, ondan cevap alınmaması durumunda da ASV tedavisi gündeme gelmektedir. Standart ASV tedavisi ile de yeterli cevabın alınmadığı hastalar için yeni geliştirilen AMV modu büyük ümitler vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 485-93.
2. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker A.:- Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006; 29: 1203-9
3. Richard JC, Ruckshanda M. Complex Sleep Apnea. *SleepMedClin* 2013; 8: 463-75.
4. Phillipson EA. Regulation of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 217-24.
5. Glenn LL, Foutz AS, Dement EC. Membrane potential of spinal motor neurons during natural sleep in cats. *Sleep* 1978; 1: 199-204.
6. Fink BR. Influence of cerebral activity of wakefulness on regulation of breathing. *J Appl Physiol* 1961; 16: 15-20.
7. Lugaresi E, Cocogna G, Mantovani M, et al. Pathophysiological, clinical and nosographic considerations regarding hypersomnia with periodic breathing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1972; 8: 1249-56.
8. Javaheri S, Almoosa KF, Saleh K, et al. Hypocapnia is not a predictor of central sleep apnea in patients with cirrhosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 908-11.
9. Bradley DB, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-33.
10. Bixler EO1, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleepapnea in men: I. Prevalence and severity. *Am Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-8.
11. Cassel W, Canisius S, Becker HF, et al. A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea. *EurRespir J* 2011; 38: 329-37.
12. Lehman S, Antic NA, Thompson C, et al. "Central sleepapnea on commencement of continuous positive airway pressure in patients with a primary diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea." *Journal of Clinical SleepMedicine* 2007; 3: 462-6.
13. Javaheri S, Smith J, and Chung E, "the prevalence and natural history of complex sleep apnea." *Journal of ClinicalSleepMedicine* 2009; 5: 205-11.
14. Johnson KG, Johnson DC. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep. *Chest* 2005; 128: 2141-50.
15. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, et al. Thetreatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analysis. *Sleep* 2012; 35: 17-40.

16. Dohi T, Kasai T, Narui K, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, et al. Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure. *Circ J* 2008; 72: 1100-5.
17. Randerath WJ, Galetke W, Kenter M, et al. Combined adaptive servo-ventilation and automatic positive airway pressure (anticyclic modulated ventilation) in co-existing obstructive and central sleep apnea syndrome and periodic breathing. *Sleep* 2008.09.017
18. Allam JS, Olson EJ, Gay PC, et al. Efficacy of adaptive servoventilation in treatment of complex and central sleep apnea syndromes. *Chest* 2007; 132: 1839-46