

## 수면장애에서의 자율신경이상

계명대학교 의과대학 신경과학교실

김 현 아

## Autonomic Dysfunction in Sleep Disorders

Hyun-Ah Kim, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine; <sup>2</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

### ABSTRACT

Sleep and the autonomic nervous system are closely related from anatomical, physiological, and neurochemical points of view. A large number of neurologic and general medical disorders (diabetes, cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases) are associated with both autonomic failure and sleep disorders. Patients with primary and secondary autonomic failure disorders may present with a wide variety of symptoms, including sleep disturbances. Conversely, some primary sleep disorders, in particular congenital central alveolar hypoventilation syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, REM sleep behavior disorder, and narcolepsy may determine or be associated with autonomic dysfunction.

(J Pain Auton Disord 2012;1:32-36)

### KEYWORDS

Sleep, Autonomic nervous System

### 서 론

자율신경계는 순환계, 호흡계, 체온조절, 신경내분비, 위장관계, 비뇨생식계를 담당하고 있다. 이러한 자율신경계는 수면과 해부학, 생리학, 신경화학적으로 밀접한 관련을 가지고 있다. Lugaresi 등이 1972년 수면 무호흡 환자에서 전신혈압과 폐동맥압을 측정하여 처음으로 수면 동안의 자율신경계 검사의 중요성을 언급하였다.<sup>1</sup> 또한 수면 동안 자율신경계의 비정상적인 혈압변화가 뇌혈관과 심혈관계 질환의 위험인자가 된다고 밝혀져 수면질환과 연관된 자율신경계 활동 변화

에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 많은 수의 신경학적 질환이나 내과적 질환들이 자율신경이상과 연관되며 이중 많은 수의 환자가 수면장애를 가진다. 표 1은 수면장애와 연관된 일차성, 이차성 자율신경이상 질환을 열거한 것이며 이중 대표적인 적인 것이 파킨슨병, 루이소체 치매, 다발계 위축증과 같은 신경퇴행성 질환과 당뇨병이다. 반면 일차성 수면 장애 중 자율신경계 이상과 관련되어 있거나 혹은 직접적인 원인이 되기도 하는 질환들이 있는데 이에 대해 간단히 살펴보도록 하겠다(Table 2). 이들은 미미한 자율신경계 변화를 일으키기도 하며 임상적으로 의미가 있는 자율신경계 부

Received: September 2, 2012 / Revised: September 9, 2012 / Accepted: September 12, 2012

Address for correspondence: Hyun-Ah Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7475, Fax: +82-53-250-7840, E-mail: kha0206@dsmc.or.kr

**Table 1.** Disorders of Primary and Secondary Autonomic Failure which are Associated with Sleep Dysfunction

Neurodegenerative and prion diseases
Multiple system atrophy
Parkinson disease
Progressive supranuclear palsy
Fatal familial insomnia
Cerebellar degeneration
Alzheimer disease
Central nervous system lesions and other neurologic disorders
Hypothalamic tumors
Brainstem lesions
Stroke
Epilepsy
Multiple sclerosis
Headache
Neuromuscular diseases
Myasthenia gravis
Myotonic dystrophy
Amyotrophic lateral sclerosis
Peripheral nervous system diseases
Autonomic neuropathies
General medical disorders
Cardiac arrhythmias
Myocardial infarction
Diabetes
Bronchial asthma
Chronic renal failure
Chronic fatigue syndrome
AIDS

전을 일으키기도 한다.

### 폐쇄성 수면 무호흡증

폐쇄성 수면 무호흡증(Obstructive sleep apnea syndrome)을 가진 환자에서 자율신경계의 교감, 부교감 신경계 변화 모두 보고되고 있고 폐쇄성 수면 무호흡증은 이런 환자들에서 심혈관계 질환의 위험성을 높인다고 알려져 있다.<sup>2</sup> 많은 연구들이 무호흡 삽화와 관련하여 교감신경계의 과활성화에 대해 강조하고 있다. 예를 들어 근육 교감신경활동이 수면 무

**Table 2.** Sleep Disorders Associated with Clinically Relevant Autonomic Nervous System Dysfunction

Sleep disorders
Obstructive sleep apnea syndrome
Congenital central alveolar hypoventilation syndrome
REM sleep behavior disorder
Narcolepsy

호흡 삽화 동안과 무호흡 삽화 이후 증가하는 것인데 이는 저산소증에 의한 흥분성 화학반사 구심성 신경의 활성화가 증가되어 근육으로 가는 원심성 교감신경 활동의 증가를 일으킨 것이 아닌가 생각된다.<sup>3</sup> 또한 심박 변이도에 대한 스펙트럼 분석에서도 교감신경계 활성화가 수면 무호흡 삽화 동안 관찰되었다.<sup>4</sup> 이러한 심박 변이도 검사의 검사수치는 폐쇄성 수면무호흡증의 진단에도 도움이 되며 호흡장애의 중증도도 평가하게 해준다.<sup>5</sup>

그러나 폐쇄성 수면 무호흡증은 수면 동안만이 아니라 깨어 있을 때도 심박 변이도에 영향을 준다. 심박 변이도의 생물학적 주기를 따라 조사한 결과를 보면 대조군에 비해 아침에서 정오까지 평균 고빈도 수치(부교감신경활성도)는 낮고 저빈도/고빈도 비율(교감신경활성도)은 높다.<sup>6</sup> 정상혈압을 가진 폐쇄성 수면 무호흡증 환자가 대조군에 비해 각성 상태에서 휴식 동안 더 높은 심박과 혈청 노르에피네프린 수치를 보이고 기립경 검사 동안 더 높은 혈압반응을 보이며 이는 교감신경계 과활성화를 의미한다.<sup>7</sup> 또한 폐쇄성 수면 무호흡증을 가진 환자들은 찬물에 얼굴을 담그면 심박수가 과도하게 감소하고 호흡시의 심박 변화가 낮으며 낮은 발살바비를 보이는데 이는 압수용체과 관련된 반사의 저하와 이에 반해 정상 혹은 증가된 심장미주의 원심성 활동의 증가를 의미한다. 비만과 정상체중의 정상인과 비교하여 과격한 운동 이후의 심박 회복의 감소 즉, 심박의 자율신경계 조절의 불균형 또한 폐쇄성 수면 무호흡증을 가진 환자에서 관찰된다.<sup>8</sup> 마지막으로 심한 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 자발적인 압수용기 반사 민감도의 저하가 발견되며 이는 아마 저산소증에 의한 화학 수용기의 자극과 동반되고 수면 동안 교감신경계 과활동과 관련하여 일어난다고 생각된다. 폐쇄성 수면 무호흡 환자에서 생리학적 주기 동안 이러한 자율신경계의 변화는 결국 심혈관계와 뇌혈관계 질환의 위험을 증가시키게

된다.<sup>9</sup>

예전부터 고혈압이 수면 무호흡의 임상 증상의 하나로 알려져 왔으나 많은 관련인자들(비만, 나이, 음주 등)이 있으므로 수면 무호흡과 고혈압 사이의 관련성은 명확치 않다.<sup>10</sup> 그러나 수면 무호흡이 고혈압에 직접적인 기여를 한다는 것을 많은 역학조사들이 뒷받침한다. 게다가 본태성 고혈압 환자군에서 non-dipper 상태가 밤 동안 폐쇄성 수면 무호흡의 존재와 관련이 있다고 알려졌다.<sup>11</sup> 수면 무호흡이 어떻게 낮 동안의 혈압 상승을 일으키는 지에 대한 많은 가설들이 있는데 가장 중요한 원인이 되는 요소들은 화학수용기와 교감신경 활동에 영향을 미치는 간헐적인 저산소증과 고탄소증, 폐쇄성 무호흡 동안 흉곽 내 압력의 심한 변화에 반응하여 심혈관계를 조절하는 것, 수면방해로 인한 전신적인 스트레스 그리고 다른 대사성 혹은 내분비적 요소들이다. 그러나 고혈압과 폐쇄성 수면 무호흡증이 공통적으로 가지는 기전은 교감신경계 과활성이다.<sup>12</sup> 특히 고혈압과 폐쇄성 수면 무호흡증을 가진 환자에서, 심장자율신경 조절의 변화와 심혈관계 질환 발생의 위험과 과도한 주간 졸음과 관련 있다는 보고가 있었다. 사실 과도한 주간 졸음을 가진 환자는 가지지 않은 환자와 비교했을 때 야간 수면 동안 의미 있게 낮은 압수용체 민감도와 의미 있게 높은 심박 변이도의 저빈도/고빈도 비율을 보인다.<sup>13</sup> 또한 과도한 주간 졸음을 가진 환자는 가지지 않은 환자에 비해 수면 중 호흡장애와 고혈압간의 강한 관련성을 가진다.<sup>14</sup> 과도한 수면 졸음과 심장자율신경 이상을 일으키는 공통적인 기전이 수면 동안 무호흡과 관련하여 자율적으로 각성하는 데에 있다고 생각된다.<sup>15</sup>

자율신경계 변화로부터 발생한 수많은 부정맥이 폐쇄성 수면 무호흡증과 관련하여 발생한다. 가장 흔한 것이 서맥-빈맥 부정맥(brady-tachyarrhythmias)이다. 이는 폐쇄성 호흡 동안의 상대적인 서맥과 정상 호흡으로 회복했을 때 상대적인 빈맥이다. 다른 부정맥으로 정상 서맥, 2-13초 동안의 정상 맥중단, 2도 심차단, 심실성 전위맥, 심실성 빈맥 등이다. 심실성 혹은 상심실성 부정맥이 산소포화도 감소 정도와 연관성 있어 보이지만 폐쇄성 수면 무호흡증에서 부정맥과 관련된 명확한 원인은 확실하지 않다. 그러나 수면 무호흡 환자에서 야간의 갑작스러운 무수축은 다른 수면 무호흡증 환자에서 보다 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 더 많았다. 또한 서맥과 심정지 발작의 수는 동맥의 산화헤모글로빈 포화

도감소의 기간이 길고 주간 각성상태의 산소 포화도가 낮은 것과 관련 있다고 알려져 있다.<sup>16</sup> 폐쇄성 수면 무호흡증과 관련된 부정맥의 발생은 심방 세동이나 심장 돌연사와 관련된다고 생각된다. 폐쇄성 수면 무호흡증은 급성으로 야간 부정맥을 일으키거나 혹은 만성적으로 전기생리학적으로 혹은 심근에 영향을 미치기도 한다.<sup>17</sup> 따라서 심각한 심장 부정맥의 위험성을 가진 폐쇄성 수면 무호흡증을 발견하기 위해 심박 변이도 검사나 QT 동태 수치 검사가 비침습적인 방법으로 유용하다고 생각된다. 또한 지속적 양압술로 폐쇄성 수면 무호흡증을 치료하는 것은 자율신경계 조절과 심혈관 변이도를 향상시키고 심혈관계 질환의 발생 위험을 낮출 수 있다.<sup>2,18</sup>

## 렘수면 행동장애

렘수면 행동장애(REM sleep behavior disorder)는 사건수면의 일종으로 렘 수면 동안 일어나며 꿈에서 일어나는 일을 행동하고 때로는 과격하고 다칠 수도 있다. 생리적으로 근육의 무긴장과 관련되며 특발성이거나 혹은 다른 신경학적 질환과 관련되어 나타날 수도 있다. 또한 파킨슨병, 루이소체 치매, 다발계 위축증 같은 자율신경부전을 가지는 몇몇 신경퇴행성 질환이 나타나기 수 년 전에 먼저 나타나기도 한다.<sup>19,20</sup> 특발성 렘수면 행동장애가 있는 환자들에서 신경퇴행성 질환의 강력한 예측인자가 있는지 임상적, 신경정신과학적, 전기생리학적, 신경방사선학적으로 연구되어 왔다.<sup>19,21</sup> 그 중 하나가 렘수면 행동장애가 있는 환자들에서 발견될 수 있는 자율신경계 이상이다.

Mahowald and Schenck는 처음으로 이러한 환자들에서 렘수면 동안 과도한 행동과 관련하여 심박 변화의 감소를 보고 하였다.<sup>22</sup> 이후 대조군, 그리고 하지 불안 증후군 환자와 비교했을 때 특발성 렘수면 행동장애를 가진 환자에서 수면과 관련한 움직임과 심박 반응의 둔화가 관련이 있다고 보고되었다.<sup>23</sup> 또한 특발성 렘수면 행동장애 환자에서 비렘수면과 비교하여 심박 변이도의 스펙트럼 분석에서 렘수면에서 정상적으로 관찰할 수 있는 부교감신경의 퇴거와 저빈도의 증가가 사라짐이 보고되었다.<sup>24</sup> 이는 특발성 렘수면 행동장애 환자에서 수면 동안 자율신경계, 특히 교감신경계의 심장조절의 이상을 의미한다. 자율신경계 심장 조절 이상은 파킨슨병

이나 루이소체 치매환자에서 흔하며 병 초기에 나타날 수 있다. 특발성 렘수면 행동장애, 파킨슨병, 루이소체 치매 환자에서 비슷한 정도의 심장(123)I-metaiodobenzylguanidine uptake의 감소를 보이고 이는 교감신경 말단의 손실과 관련된다는 것을 확인하였다. 그러나 특발성 렘수면 행동장애에서의 자율신경이상이 뒤에 신경퇴행성질환으로 진행되는 것과 관련이 있을지는 명확하지 않다.<sup>25</sup>

최근의 후향적 연구에서는 깨어있는 동안 심박 변이도의 저빈도 성분이 처음 진단된 특발성 렘수면 행동장애 환자에서 대조군에 비해 감소되어 있었다.<sup>26</sup> 그러나 이는 이후에 신경퇴행성질환으로 진행되는 환자나 하지 않는 환자 사이에는 차이가 없었다. 또한 렘수면 행동장애 환자보다 파킨슨병 환자에서 자율신경이상이 더 나쁘지 않았고 렘수면 행동장애에는 파킨슨병보다 자율신경이상을 더 잘 예측할 수 있었다.<sup>27</sup> Kashihara 등도 (123)I-metaiodo-benzylguanidine uptake는 파킨슨병 환자가 비교하여 특발성 렘수면 행동장애 환자에서 확연히 감소되어 있다고 하였다.<sup>28</sup> 따라서 자율신경이상은 신경퇴행성 질환의 전구적 징후라기 보다는 렘수면 행동장애의 발병기전과 관련이 있다고 추측할 수 있겠다.

이런 연구들과 신경퇴행성 질환의 조기 발견을 위한 표시를 찾는 것의 중요성은 자율신경이상과 렘수면 행동장애 사이의 관련성과 신경퇴행성 질환의 조기 진단에의 예측적 역할에 대한 체계적이고 전향적인 자율신경학적 조사가 특발성 렘수면 행동장애 환자에서 필요하겠다.

## 기면증

기면증(Narcolepsy)은 탈력 발작, 수면마비, 입면 시 환각을 동반하는 과도한 낮 동안 졸림을 특징으로 하는 질환이다. 탈력 발작을 동반하는 기면증은 외측 후측 시상하부의 hypocretin 세포의 소실과 뇌척수액의 hypocretin-1의 수치감소와 연관되어 있다. 기면증 환자에서 자율신경이상은 이미 암시야에서 비정상적인 동공축정기능과 발기부진, 심혈관계의 자율신경 조절 부전 등이 보고되어 있다.<sup>29-31</sup> 그러나 심혈관계반사의 자율신경계 조절을 검사하거나 심박 변이도 검사를 했을 때의 결과는 반대였다. Sachs and Kaijser는 치료받지 않은 기면증 환자가 주먹 쥐기 검사와 발살바 검사에서 감소된 자율신경반사를 보였으나 얼굴 담금 검사와 기립성 검사에서는 그

렇지 않았다.<sup>32</sup> 그러나 Hublin 등은 심박 변이도의 스펙트럼 분석에서 치료받지 않은 기면증 환자는 대조군에 비해 잠 들기 전 깨어있는 동안 저빈도/고빈도 비율이 증가된 것을 확인하였고 이는 이들 환자에서 교감신경항진을 의미한다.<sup>33</sup> Grimaldi 등도 누운 상태와 기립성 검사 동안에 심박 변이도 검사에서 대조군에 비해 이들 환자에서 누운 상태에서와 기립성 검사 모두에서 교감신경활동이 증가한 것을 발견하였다.<sup>34</sup> 반대로 Fronczek 등은 기면증 환자에서 각성상태에서 누워서 실시한 심박 변이도 검사상 대조군과 비교하여 저빈도/고빈도 비율과 그 의미하는 바가 비슷한 모든 빈도에서 높은 수치를 보였고 이는 이들 환자에서 감소된 교감신경을 의미한다.<sup>35</sup> 심혈관계 자율신경조절의 이상과 교감신경계 과활성은 여러 심혈관 질환의 특징이다(허혈성 심질환, 만성심부전, 고혈압). 차후 각성상태와 수면 상태에서의 자율신경 조절에 대한 검사가 이들 환자들에게서 이루어져야 할 것이다.

Congenital central hypoventilation syndrome은 혈중 이산화탄소 증가와 저산소에 대한 자율 신경계와 호흡 조절 기능의 선천성 결함으로 호흡의 저환기가 주로 수면시에 발생하는 질환이다. 이는 신경 이주장애 질환(neurocristopathy)에 속한다고 알려져 있으며 선천성 거대결장 등의 질환과 잘 동반된다. 흔히 호흡기 외의 다른 자율신경이상이 동반된다고 알려져 있다. Congenital central hypoventilation syndrome은 드물고 실제로 경험하기 힘들기 때문에 생략하도록 하겠다.

## 결론

폐쇄성 수면 무호흡증, 렘수면 행동장애, 기면증 등이 자율신경이상을 동반할 수 있는 대표적인 일차성 수면장애이다. 일차성 수면장애에 동반된 자율신경이상에 대한 연구는 위험한 심혈관 질환이나 신경퇴행성 질환을 예측하는데 도움이 될 것으로 생각되므로 앞으로도 활발히 이루어져야 할 것이다.

## REFERENCES

1. 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 (Nancy)* 1972;8:1159-1172.

2. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82-93.
3. Watanabe T, Mano T, Iwase S, et al. Enhanced muscle sympathetic nerve activity during sleep apnea in the elderly. *J Auton Nerv Syst* 1992;37:223-226.
4. Vanninen E, Tuunainen A, Kansanen M, Uusitupa M, Lansimies E. Cardiac sympathovagal balance during sleep apnea episodes. *Clin Physiol* 1996;16:209-216.
5. Mendez MO, Corthout J, Van Huffel S, et al. Automatic screening of obstructive sleep apnea from the ECG based on empirical mode decomposition and wavelet analysis. *Physiol Meas* 2010;31:273-289.
6. Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 1998;21:271-276.
7. Sforza E, Pardi P, Cortelli P, Cortelli P, Lugaresi E. Do autonomic cardiovascular reflexes predict the nocturnal rise in blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome? *Blood Press* 1994;3:295-302.
8. Hargens TA, Guill SG, Zedalis D, Gregg JM, Nickols-Richardson SM, Herbert WG. Attenuated heart rate recovery following exercise testing in overweight young men with untreated obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31:104-110.
9. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens* 1997;15:1621-1626.
10. Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine Reviews* 2002;6:157-173.
11. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997;15:1227-1233.
12. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003;26:15-19.
13. Lombardi C, Parati G, Cortelli P, et al. Daytime sleepiness and neural cardiac modulation in sleep-related breathing disorders. *J Sleep Res* 2008;17:263-270.
14. Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ, Sleep Heart Health Study G. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? *Sleep* 2008;31:1127-1132.
15. Lombardi C, Castiglioni P, Lugaresi E, Cortelli P, Montagna P, Parati G. Autonomic arousals in sleep related breathing disorders: a link between daytime somnolence and hypertension? *Sleep* 2009;32:843-844.
16. Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:669-677.
17. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:869-894.
18. Maser RE, Lenhard MJ, Rizzo AA, Vasile AA. Continuous positive airway pressure therapy improves cardiovascular autonomic function for persons with sleep-disordered breathing. *Chest* 2008;133:86-91.
19. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:15-54.
20. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Medicine Reviews* 2009;13:385-401.
21. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-1300.
22. Schenck CH, Mahowald MW. Review of nocturnal sleep-related eating disorders. *Int J Eat Disord* 1994;15:343-356.
23. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002;59:1889-1894.
24. Lanfranchi PA, Fradette L, Gagnon JF, Colombo R, Montplaisir J. Cardiac autonomic regulation during sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2007;30:1019-1025.
25. Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, Usui Y, Suzuki K, Hirata K. Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;67:2236-2238.
26. Postuma RB, Lanfranchi PA, Blais H, Gagnon JF, Montplaisir JY. Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;25:2304-2310.
27. Postuma RB, Montplaisir J, Lanfranchi P, et al. Cardiac autonomic denervation in Parkinson's disease is linked to REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2011;26:1529-1533.
28. Kashihara K, Imamura T, Shinya T. Cardiac 123I-MIBG uptake is reduced more markedly in patients with REM sleep behavior disorder than in those with early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2010;16:252-255.
29. Plazzi G, Moghadam KK, Maggi LS, et al. Autonomic disturbances in narcolepsy. *Sleep Medicine Reviews* 2011;15:187-196.
30. Yoss RE, Moyer NJ, Ogle KN. The pupillogram and narcolepsy. A method to measure decreased levels of wakefulness. *Neurology* 1969;19:921-928.
31. Karacan I. Erectile dysfunction in narcoleptic patients. *Sleep* 1986;9:227-231.
32. Sachs C, Kaijser L. Autonomic regulation of cardiopulmonary functions in sleep apnea syndrome and narcolepsy. *Sleep* 1982;5:227-238.
33. Hublin C, Launes J, Nikkinen P, Partinen M. Dopamine D2-receptors in human narcolepsy: a SPECT study with 123I-IBZM. *Acta Neurol Scand* 1994;90:186-189.
34. Grimaldi D, Pierangeli G, Barletta G, et al. Spectral analysis of heart rate variability reveals an enhanced sympathetic activity in narcolepsy with cataplexy. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1142-1147.
35. Fronczek R, Overeem S, Reijntjes R, Lammers GJ, van Dijk JG, Pijl H. Increased heart rate variability but normal resting metabolic rate in hypocretin/orexin-deficient human narcolepsy. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2008;4:248-254.