

수면 호흡 생리

Respiratory Sleep Physiology

김진우 · 이상학

Jin Woo Kim, Sang Haak Lee

■ ABSTRACT

Regulation of respiration differs significantly between wakefulness and sleep. Respiration during wakefulness is influenced by not only automatic control but also voluntary and behavioral control. Sleep is associated with definite changes in respiratory function. With the onset of sleep, voluntary control of ventilation that overrides automatic control during wakefulness becomes terminated. Also ventilatory response to various stimuli including hypoxemia and hypercapnia is decreased. With these reasons respiration during sleep becomes fragile and unstable so that marked hypoxemia can be happened in patients with lung disease especially during REM sleep. Obstructive sleep apnea may also be developed if upper airway resistance is increased in addition to these blunted ventilatory responses. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2009 ; 16(1) : 22-27

Key words: Sleep · Respiratory physiological phenomena.

서 론

본 론

22

호흡기계의 주된 작용은 계속적으로 변화하는 생리상태에 반응하여 동맥산소분압과 동맥이산화탄소분압, 그리고 산도를 일정하게 유지시키는 것으로, 이를 위해서는 우리 몸의 대사에 조금의 이상이 발생해도 재빠르게 반응하는 것이 필요하다(1). 깨어 있는 경우에는 본인의 의지에 의한 조절이 자동적인 조절보다 우위에 있으나 수면에 들어가게 되면 호흡의 조절에 변화가 생기게 된다. 이러한 변화는 호흡 양상을 변화시킬 뿐 아니라 외부의 자극에 대한 호흡 반응 역시 변화시키는데 수면단계에 따라 특이한 변화를 보이게 된다. 임상적으로는 수면무호흡 환자에서의 수면 중 무호흡 발생과 호흡기질환을 가지고 있는 환자에서 수면 중 발생하는 저산소혈증 등이 이러한 변화와 밀접한 관련을 가지고 있다(2,3).

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Division of Pulmonary, Critical care, and Sleep medicine, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author: Sang Haak Lee, Division of Pulmonary, Critical care, and Sleep medicine, Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine, 620-56 Jeonnong 2-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-709, Korea
Tel: 02) 958-2114, Fax: 02) 968-7250

E-mail: mdlee@catholic.ac.kr

1. 정상인에서 수면단계에 따른 호흡생리

수면생리 전반적인 측면에서 볼 때와 마찬가지로 수면중의 호흡생리도 렘(rapid eye movement, REM)수면과 비렘(non-rapid eye movement, NREM)수면 사이에 주요한 기능적 차이가 존재한다. 따라서 수면중의 호흡은 이러한 두 가지 형태의 수면단계에 따라 분리하여 분석하는 것이 필요하다.

1) 비렘수면

비렘수면은 얇은 수면(1~2단계)과 서파수면(3~4단계)로 나뉘어진다. 일반적으로 입면단계에서 바로 깊은 서파수면으로 진행하지는 못하고, 각성에서 1단계, 2단계 수면 사이를 수 분여 동안을 왔다갔다 한 후에 안정된 2단계 수면을 맞게 되고 그 이후에 3~4단계의 수면단계에 이르게 된다. 따라서 1단계와 각성에 의해 방해받는 2단계의 일부를 불안정한 비렘수면이라고 호칭하게 되며, 안정적 2단계와 3~4단계를 안정적인 비렘수면이라고 한다.

(1) 불안정한 비렘수면

불안정한 비렘수면 중에는 규칙적인 호흡진폭의 증감을

보이는 주기적 호흡이 특징으로 동맥산소분압과 이산화탄소 분압의 진동을 보인다. 분당 환기량은 감소하게 되고 이러한 호흡의 진동은 이 수면단계의 수면 불안정성에 기인하는 것으로 생각되고 있으며 호흡조절의 불안정성이 이러한 상황을 더욱 악화시킨다(4).

(2) 안정적 비렘수면

안정적 비렘수면 단계에서는 불안정한 비렘수면 단계에 비해 규칙적인 호흡 양상을 보이면서 저환기는 더욱 심해진다(5). 이러한 저환기는 상기도 저항의 증가에 따른 보상기전이 수면과 관련하여 감소되면서 동시에 환기구동(drive)이 저하되어 발생하는 것으로 여겨진다(6,7).

2) 렘수면

렘수면 동안에는 진폭이나 빈도 모두 불규칙한 얇은 호흡이 특징이다. 비렘수면시와 비교하여 유사하거나 보다 심한 저산소혈증을 보이는데 이는 주로 저환기에 의해 유발된다.

2. 호흡의 조절

호흡근육은 호흡중추로 불리는 숨뇌(medulla)로부터 흥분과(impulse)를 받게 된다(8). 신체의 생리적 조건이 변함에 따라 반응하기 위해서 호흡중추는 세 종류의 정보를 받고 이에 반응하게 되는데, 이 세 가지의 정보는 동맥산소분압과 동맥이산화탄소분압, 산도에 반응하는 화학수용체로부터 받는 화학정보, 폐와 흉벽에 존재하는 수용체로부터 받는 기계정보, 그리고 상부의 대뇌겉질중추로부터 받는 행동정보이다(9).

1) 화학정보

목동맥토리(carotid body)는 동맥산소분압을 감지하여 9번 뇌신경을 통해 숨뇌에 신호를 보내게 된다(10). 환기는 일반적으로 동맥산소분압이 60 mmHg 미만으로 감소되는 경우에만 증가하게 된다. 동맥산소분압이 30~40 mmHg 아래로 감소하게 되는 경우에는 저산소혈증에 의해 숨뇌의 기능이 저하되어 환기가 감소된다. 이산화탄소는 목동맥토리와 중추 화학수용체로 불리는 숨뇌의 일부분에서 감지되는데 동맥이산화탄소분압이 상승함에 따라 환기량은 급속히 증가하게 된다(11). 중추신경계를 억제하는 약물은 호흡에 대한 화학구동을 심각하게 억제할 수 있다.

2) 기계정보

폐질환이 존재하거나 호흡기계에 부하의 변화가 있게 되는 경우 폐와 흉벽에 있는 수용체는 숨뇌로 자극을 보내게

된다. 이러한 수용체는 자극(irritation), 팽창(inflation), 신장(stretch), 수축(deflation), 그리고 혈관의 울혈 등의 자극에 반응하여 미주신경(vagus nerve)을 통해 중추로 전달하게 된다. 이러한 자극은 흡기시간을 단축시키고 일회 호흡량을 감소시켜 빠르고 얇은 호흡을 유발한다.

3) 상부 중추신경계중추로부터의 정보

호흡기계는 노래나 웃음, 울음 등과 같이 호흡과 직접적인 관련이 없는 많은 기능을 가지고 있는데, 이러한 기능들은 상부 대뇌중추에 의해 지배를 받게 된다. 이 활동에 관여하는 원심성 신경로(efferent pathway)는 숨뇌에 있는 호흡중추를 거치지 않을 수 있으며 이러한 비호흡성 활동들은 호흡조절계의 대사항상성기능을 상회하여 작용할 수 있다.

3. 수면 중 저산소증에 대한 환기반응

성인에서 저산소증에 대한 환기반응은 수면 중 저하되게 된다. 대부분이 남성이 대상이었던 연구에서 저산소증에 대한 환기반응은 깨어있는 상태에 비해 비렘수면에서 저하되었다(10). 하지만 여성들이 다수였던 다른 연구에서는 깨어있는 상태와 비렘수면 사이에서 큰 반응성의 차이를 보이지 않았다(12,13).

저산소증에 대한 반응성이 남성과 여성간에 차이를 보이는 이유에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 남성과 여성을 비교한 결과를 보면 성별에 따른 주된 차이는 각성시 환기반응성으로 남성이 여성에 비해 훨씬 반응성이 높은 것으로 알려져 있다(13). 렘수면중의 저산소증에 대한 환기반응은 남녀에서 모두 비렘수면중 보다 감소한다(14).

4. 수면중 고탄산증에 대한 환기반응

성인에서 수면중 고탄산증에 대한 환기반응은 저하되게 된다. 비렘수면중 이산화탄소변화에 따른 환기의 변화양은 깨어있을 때에 비해 약 50% 감소하게 된다(5). 여성의 경우 남성에 비해 수면중 고탄산증에 대한 환기반응이 증가되어 있고 깨어있을 때와 차이가 없다는 보고들(15,16)이 있지만 성별에 따른 차이가 없다는 보고들도 있다(11,17).

렘수면에서 고탄산증에 대한 환기반응은 Douglas 등의 보고에 의하면 12명중 10명에서 비렘수면과 비교해서도 가장 저하되어있었고, 평균 환기반응성은 깨어있을 때의 28%에 불과하였다고 한다(11).

5. 수면 중 기도저항의 증가와 기도폐쇄

수면은 흡기저항의 증가에 따른 환기반응을 변화시킨다. 비렘수면 중에는 흡기저항의 발생에 따른 호흡반응이 둔감

해지고 환기 역시 감소한다고 알려져 있다(18). 기도폐쇄에 대한 반응은 비렘수면에서는 호흡노력의 점차적인 증가가 관찰되며, 렘수면 중에는 빠르고 얇은 호흡이 관찰된다(19). 하지만 아직 기류저항의 증가에 따른 환기의 변화가 수면 중 특히 렘수면에 어떻게 발생하는지는 명확하게 밝혀져 있지 않다.

6. 각성반응

1) 저산소증

정상인의 경우에 이산화탄소가 정상인 저산소증은 산소포화도가 70%까지 감소하더라도 각성을 유발하지 못하며 비렘수면과 렘수면사이에도 각성의 역치에는 차이가 없다(10,12,14). 하지만 질식성 저산소증을 가진 폐쇄성수면무호흡 환자의 경우에는 렘수면 중의 저산소증에 대한 각성 민감도가 감소되어 있다(20).

2) 고탄산증

고탄산증은 다양한 수준에서 각성을 유발하는데 호기말 이산화탄소가 깨어있을 때보다 15 mmHg 상승하게 되면 대부분의 사람에서 각성을 일으킨다(11,21). 수면단계별로는 서파수면 중에 각성역치가 2기 수면이나 렘수면에 비해 6 mmHg 정도 남성에서 높다는 보고가 있으나(15) 성별이나 수면단계에 따른 차이가 없다는 연구결과도 있다(22).

3) 저항의 증가

수면 중 흡기시 저항이 가해지거나 기도폐쇄가 발생하면 각성이 발생한다(19,23). 흡기시 저항이 가해지면 2단계와 3~4단계 그리고 렘수면 등 수면단계에 상관없이 비슷한 정도로 각성빈도가 증가하게 된다(24). 하지만 각성빈도가 3~4단계 수면에서 가장 감소되어 있고 흡기시 저항을 증가시키면 렘수면에서보다도 3~4단계 수면에서 계속 낮게 유지된다는 보고도 있다(25,26). 기도폐쇄에 의해 발생하는 각성반응은 렘수면에서 비렘수면보다 매우 빠르게 일어난다(19,27). 하지만 폐쇄성수면무호흡 환자의 경우에 있어 렘수면 중에 긴 무호흡을 보이게 되는데 이는 정상인의 경우 상기도 수용체가 기도폐쇄시 호흡압력의 변화를 받아들이지만 수면무호흡 환자의 경우는 그렇지 않기 때문이다. 아직 비렘수면에 비해 렘수면 중에 상기도 수용체가 보다 민감하게 반응하는 이유는 밝혀져 있지 않다.

화학자극에 의한 각성반응은 자극에 상관없이 비슷한 환기 수준에서 발생한다(15). 저산소증이나 고탄산혈증 또는 저항 증가에 의해 각성이 발생하게 되는 최종 공통경로는 환기 수면 호흡 생리

기노력의 정도로 생각된다(28). 상기도저항증후군 환자에서 일정한 수준의 흉막압에서 각성이 발생하고 이러한 각성이 유의한 저산소증이나 고탄산증이 없이도 발생한다는 사실은 이를 뒷받침하는 증거라고 할 수 있다.

4) 기관지 자극

수면은 흡입 자극제에 대한 기침반응을 억제하며 기침은 각성 후에만 발생할 수 있다. 유사하게 만성기관지염이나 폐기종 환자에서도 기침은 수면 중 억제되어 있다. 구연산 흡입을 이용한 실험에서 비렘수면과 렘수면간에 각성반응의 차이는 없었다(29).

5) 각성에 대한 환기반응

호흡과 관계된 일부 요소들이 각성을 일으키지만 그 반대로 각성 자체가 환기에 영향을 미친다. 마치 수면에 들게 되면 환기가 감소하는 것처럼, 수면에서 깨게 되면 각성을 유발한 자극의 종류에 상관없이 환기가 증가하게 된다.

7. 수면 중 호흡리듬의 조절

비렘수면 중에 가장 불규칙한 호흡을 보인 사람의 경우 각성상태에서 이산화탄소의 증가에 대한 환기증가의 반응정도가 가장 무디게 관찰되었다는 연구결과가 있다(5). 입면단계에서 이러한 이산화탄소 조절이 느슨하게 되는 이유로 인해 이 단계에서 불규칙한 호흡이 흔하게 관찰되는 것으로 여겨진다.

한편 저탄산증을 단독으로 혹은 저산소증과 함께 유도하면 정상인에서도 비렘수면 중에 불규칙한 호흡이 발생하게 되고 만약 여기에 흡기시의 저항이 더해지면 폐쇄성 무호흡이 유발될 수 있다. 비렘수면 중 기도폐쇄가 발생하면 특히 고탄산증에 높은 반응을 보이는 사람에게서는 과도한 환기반응이 일어나게 되고, 이는 수면 중 호흡이 불안정해지는 것에 기여하게 된다. 렘수면 중 불규칙한 호흡은 성인의 경우에 있어 정상적인 소견이다.

8. 수면 중 호흡조절에 영향을 미치는 요소

1) 기초대사율의 감소

수면 중 기초대사율은 수면단계에 따른 큰 차이 없이 감소하게 된다(30). 환기와 환기반응은 모두 대사율이 감소함에 따라 감소하는데 수면 중 기초대사율의 감소는 수면 중 화학감수성이 감소하는 요인이 될 것으로 여겨지고 있다(31). 하지만 비렘수면에서 렘수면으로 진행함에 따라 환기반응이 더 감소하는 이유는 아직 설명하지 못하고 있다.

2) 뇌혈류량-대사 관계

뇌혈류량은 수면 중에 증가된다. 서파수면의 경우 깨어있을 때에 비해 뇌혈류량이 4~25% 가량 증가하는데 이는 저환기로 인한 정도의 고탄산증이 원인으로 생각된다(32). 뇌혈류량은 특히 렘수면 중에 급격히 증가하게 된다(33). 한 동물실험에서 렘수면 동안 뇌혈류량의 증가폭이 이산화탄소의 증가로 설명할 수 있는 것 보다 크다고 하였고 또한 뇌의 대사는 렘수면에서 깨어있는 때와 비슷한 정도라고 하였다(32). 따라서 뇌혈류량-대사 비율의 증가가 렘수면 중 중추 화학수용체 활성도를 감소시키고 환기반응을 저하시키는 원인일 것으로 생각할 수 있다. 하지만 사람을 대상으로 한 연구에서 서파수면과 렘수면 동안에 뇌혈류량의 변화는 뇌의 산소대사와 비례하여 비슷한 정도로 변화한다고 보고하기도 하였다(34).

3) 수면 중 신경학적 변화

대뇌피질의 활성도가 호흡에 영향을 미칠 수 있다. 비렘수면 동안 화학자극과 기계자극에 대한 반응이 저하되고 저환기를 보이는 것은 깨어있는 상태에서 나타나는 환기구동이 소실되기 때문일 것이다(35).

렘수면 동안 감각 및 운동기능은 손상된다. 들신경세포(afferent neuron)는 연접전후(presynaptic and postsynaptic)로 억제되어 외부 자극에 대한 각성역치가 상승하게 되며, 운동신경세포는 연접후로 억제되어 렘수면의 특징적인 체위 근육긴장저하를 유발하게 된다(36-38). 이러한 감각 및 운동기능의 저하가 렘수면 동안의 환기반응 감소에 기여할 것이다.

4) 신경기계적 요소

(1) 흉부-복부 운동

렘수면 중에는 갈비사이근의 근육긴장저하로 인해 환기반응이 감소한다고 여겨져 오고 있다. 비렘수면과 비교할 때 렘수면 동안 흉부의 운동과 갈비사이근의 근전도가 감소된다는 사실에는 의심의 여지가 없지만 깨어있을 동안과 비교한 논문들에서는 깨어있는 동안과 렘수면 사이에 흉부 운동이 일회호흡량에 기여하는 정도는 비슷한 정도인 것으로 보고되고 있다(39).

(2) 기능잔기용량의 감소

기능잔기용량은 렘수면 동안 감소하여(40) 렘수면 중의 저산소증의 발생에 기여하지만 이러한 용량감소는 일반적으로 반응성을 증가시키므로 환기반응의 감소에는 기여하지

않을 것 같다(41).

(3) 기류 저항의 증가

기류저항은 수면 중 증가하게 되는데 사람의 경우에는 비렘수면에서 가장 많이 상승하게 된다(42,43). 이러한 저항의 증가는 수면 중 발생하는 상기도 열림 근육의 긴장저하가 원인이다. 고탄산증에 대한 폐쇄압력반응은 비렘수면 중에도 잘 유지되므로 비렘수면 동안 환기반응이 감소하는 것은 상기도 저항에 기인한다고 여겨지고 있다(44). 기관삽관을 시행하여 상기도 저항을 일정하게 유지한 상태로 호흡근육활성화에 대한 이산화탄소의 역치값을 조사한 연구에서 수면단계에 따라 이산화탄소에 대한 신경근육반응의 차이가 있음을 보여주었다(45).

호흡근육을 자극하는 이산화탄소 수치는 깨어있는 때보다 비렘수면에서 유의하게 증가하였다. 고탄산증에 대한 폐쇄압력반응은 렘수면 때 몹시 감소하여 신경근육기능이 감소하였음을 나타낸다(44).

9. 비정상적 환기반응에 의한 임상적 후유증

환기반응의 저하는 수면 중 저환기의 발생을 유발하고 이는 만성기관지염이나 폐기종과 같은 저산소증이 있는 환자에게서 수면과 관련된 저산소혈증을 유발하는데, 환기반응이 가장 저하된 렘수면에서 가장 심하게 발생한다(46,47). 수면 중 환기반응의 저하는 수면 중 화학자극에 대한 상기도 열림 근육의 반응 저하와 동반될 수 있는데 이 두 요인은 무호흡의 개시와 유지에 중요한 역할을 담당한다. 또한 이러한 조건을 가진 환자에서 수면 중의 외부자극에 대한 민감도 감소는 각성이 일어나기 전에 임상적으로 유의한 저산소증과 고탄산증이 발생할 수 있다.

반대로 과도한 환기반응을 보이는 일부 환자에서는 환기가 불안정하게 되어 주기적 호흡이 발생할 수 있는데 이는 좌심실부전 환자에서의 Cheyne-Stokes 호흡의 발생에 중요한 요인이다(48).

결 론

호흡이 조절되는 기전은 깨어있을 때와 수면 중에 확연한 차이를 보인다. 깨어있는 상태에서의 호흡은 동맥산소분압과 동맥이산화탄소분압, 산도 등에 의해 자동적으로 조절될 뿐 아니라 자발적인 그리고 행동적인 요소에 의해서도 조절되게 된다. 하지만 수면에 들면서 호흡기능은 뚜렷한 변화를 나타내는데, 자동적인 조절능력보다 상위에서 조절역할을 보이던 자발적 환기조절능력이 입면단계에서부터 사라지

게 되고, 또한 저산소혈증이나 고탄산증 등의 여러 자극에 대한 환기반응 역시 감소하게 된다. 이러한 이유들로 인해서 수면 중 호흡은 안정성을 잃고 쉽게 변화할 수 있으며 특히 폐질환을 앓고 있는 환자에서 렘수면 중에 심한 저산소혈증을 일으켜서 임상적으로 여러 문제를 야기할 수 있다. 다른 한편으로 수면 중 환기반응이 저하한 원인에 추가로 상기도 저항이 증가하게 되면 폐쇄성수면무호흡을 유발할 수 있다.

중심 단어 : 수면 · 호흡생리현상.

REFERENCES

- Smith DR, Lee-Chiong TL Jr. Respiratory physiology during sleep. *Sleep Med Clin* 2008;3:497-503
- Choi Y. Overlap Syndrome: Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sleep Med Psychophysiol* 2008;15:67-70
- Lee SH, Moon HS. Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea. *Sleep Med Psychophysiol* 2003;10:5-11
- Mosso A. Periodische Athmung and Luxusathmung. *Arch Physiol* 1886; (suppl) :37-116
- Bulow K. Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol Scand Suppl* 1963;209:1-110
- Henke KG, Dempsey JA, Kowitz JM, Skatrud JB. Effects of sleep-induced increases in upper airway resistance on ventilation. *J Appl Physiol* 1990;69:617-624
- Kawata K, Kotakehara Y, Hosaka K. Airway occlusion pressure during sleep in normal adolescents. *Sleep Res* 1983;12:70
- Ezure K. Synaptic connections between medullary respiratory neurons and considerations on the genesis of respiratory rhythm. *Prog Neurobiol* 1990;35:429-450
- Kreiger J. Respiratory physiology breathing in normal subjects. In: Principles and Practice of Sleep Medicine, ed by Kryger M, Roth T, Dement WC. Philadelphia, WB Saunders;2000. p.229-241
- Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Martin RJ, Hudgel DW, Zwillich CW. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:286-289
- Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:758-762
- Hedemark LL, Kronenberg RS. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia during sleep in adults. *J Appl Physiol* 1982;53:307-312
- White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Hypoxic ventilatory response during sleep in normal premenopausal women. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:530-533
- Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:632-639
- Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol* 1984;57:59-67
- Davis JN, Loh L, Nodal J, Charnock M. Effects of sleep on the pattern of CO₂ stimulated breathing in males and females. *Adv Exp Med Biol* 1978;99:79-83
- Gothe B, Altose MD, Goldman MD, Cherniack NS. Effect of quiet sleep on resting and CO₂-stimulated breathing in humans. *J Appl Physiol* 1981;50:724-730
- Gora J, Kay A, Colrain IM, Kleiman J, Trinder J. Load compensation as a function of state during sleep onset. *J Appl Physiol* 1998;84:2123-2131
- Issa FG, Sullivan CE. Arousal and breathing responses to airway occlusion in healthy sleeping adults. *J Appl Physiol* 1983;55:1113-1119
- Sullivan CE, Issa FG. Pathophysiological mechanisms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1980;3:235-246
- Birchfield RI, Sieker HO, Heyman A. Alterations in respiratory function during natural sleep. *J Lab Clin Med* 1959;54:216-222
- Gothe B, Cherniack NS, Williams L. Effect of hypoxia on ventilatory and arousal responses to CO₂ during NREM sleep with and without flurazepam in young adults. *Sleep* 1986;9:24-37
- Iber C, Berssenbrugge A, Skatrud JB, Dempsey JA. Ventilatory adaptations to resistive loading during wakefulness and non-REM sleep. *J Appl Physiol* 1982;52:607-614
- Gugger M, Molloy J, Gould GA, Whyte KF, Raab GM, Shapiro CM, Douglas NJ. Ventilatory and arousal responses to added inspiratory resistance during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1301-1307
- Santiago TV, Sinha AK, Edelman NH. Respiratory flow-resistive load compensation during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:382-387
- Netick A, Dugger WJ, Symmons RA. Ventilatory response to hypercapnia during sleep and wakefulness in cats. *J Appl Physiol* 1984;56:1347-1354
- Gugger M, Bogershausen S, Schaffler L. Arousal responses to added inspiratory resistance during REM and non-REM sleep in normal subjects. *Thorax* 1993;48:125-129
- Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:295-300
- Jamal K, McMahon G, Edgell G. Cough and arousal responses to inhaled citric acid in sleeping humans [abstract]. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:237
- Brebbia DR, Altshuler KZ. Oxygen consumption rate and electroencephalographic stage of sleep. *Science* 1965;150:1621-1623
- Zwillich CW, Sahn SA, Weil JV. Effects of hypermetabolism on ventilation and chemosensitivity. *J Clin Invest* 1977;60:900-906
- Santiago TV, Guerra E, Neubauer JA, Edelman NH. Correlation between ventilation and brain blood flow during sleep. *J Clin Invest* 1984;73:497-506
- Reivich M, Isaacs G, Evarts E, Kety S. The effect of slow wave sleep and REM sleep on regional cerebral blood flow in cats. *J Neurochem* 1968;15:301-306
- Madsen PL, Schmidt JF, Wildschjødtz G, Friberg L, Holm S, Vorstrup S, Lassen NA. Cerebral O₂ metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep. *J Appl Physiol* 1991;70:2597-2601
- Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:909-939
- Pompeiano O. Mechanisms of sensorimotor integration during sleep. *Prog Physiol Psychol* 1973;3:1-179
- Nakamura Y, Goldberg LJ, Chandler SH, Chase MH. Intracellular analysis of trigeminal motoneuron activity during sleep in the cat. *Science* 1978;199:204-207
- Pompeiano O. The control of posture and movements during REM sleep: neurophysiological and neurochemical mechanisms. *Acta Astronaut* 1975;2:225-239
- Mortola JP, Anch AM. Chest wall configuration in supine man: wakefulness and sleep. *Respir Physiol* 1978;35:201-213
- Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984;57:1319-1322
- Cherniack NS, Stanley NN, Tuteur PG, Altose MD, Fishman AP. Effects of lung volume changes on respiratory drive during hypoxia and hypercapnia. *J Appl Physiol* 1973;35:635-641
- Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respira-

- tory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984;56:133-137
43. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983;54:773-777
 44. White DP. Occlusion pressure and ventilation during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1986;61:1279-1287
 45. Ingrassia TS 3rd, Nelson SB, Harris CD, Hubmayr RD. Influence of sleep state on CO₂ responsiveness. A study of the unloaded respiratory pump in humans. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1125-1129
 46. Douglas NJ, Calverley PM, Leggett RJ, Brash HM, Flenley DC, Brezinova V. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1979;1:1-4
 47. Fleetham JA, Bradley CA, Kryger MH, Anthonisen NR. The effect of low flow oxygen therapy on the chemical control of ventilation in patients with hypoxemic COPD. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:833-840
 48. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993;341:949-954