

総 説

睡眠期の循環動態

勢 井 宏 義

徳島大学医学部第二生理学教室

(平成10年1月27日受付)

Cardiovascular change during sleep

Hiroyoshi Sei

Department of Physiology, School of Medicine, The University of Tokushima

はじめに

我々は、人生の約三分の一を睡眠に費やしているが、我々自身、睡眠中に自分の血圧や心拍数がどのように変化しているのかを知らない。睡眠時無呼吸症や睡眠時突然死、夜間狭心症発作など、睡眠時であっても、あるいは、睡眠時であるからこそ起こる疾患群が存在することから、睡眠時の循環動態を知り、その調節メカニズムを探ることは、覚醒中のそれを見るのと同様に重要であると考えられる。

1 睡 眠

睡眠は大きくノンレム(non-REM)睡眠とレム(REM)睡眠とに分類される。ノンレム睡眠は脳波上の高振幅徐波(デルタ波)を特徴とする睡眠で、ヒトでは、デルタ波の量を基準に、IからVIのステージに分類される。高齢になるとノンレム睡眠のステージVI、すなわち深いノンレム睡眠が削られ、睡眠全体が浅いものになる。レム睡眠のREMとはrapid eye movementの略であり、文字通り、急速眼球運動が出現する。筋、特に抗重力筋の活動が最も低い状態(atonia)になるにもかかわらず、脳波は逆説的に覚醒に近いものになる。このことから、レム睡眠は逆説睡眠(paradoxical sleep)とも呼ばれている。この時期に覚醒させると被験者はほとんどの場合、夢を見ていたと報告する。ノンレム睡眠中にも夢を見るが、その場合、レム睡眠中の活き活きとした映像を伴った夢とは異なり、思考型と呼ばれるものがほとんどである。ヒトの場合、就寝後、まず、ノンレム睡眠をステージIからVIへと経過し、一旦浅いノンレム睡眠を経てレ

ム睡眠に入る。レム睡眠は短い覚醒によって終了する。この覚醒は、ヒトにおいては意識されない場合がほとんどである。覚醒からノンレム、レム睡眠へのサイクルを睡眠周期と呼び、ヒトでは90~110分である。一晩のうち、4~5周期過ごす全体で7時間程度の睡眠時間になる。

1950年代から行われてきた睡眠の神経学的発生機構に関する基礎研究によって、ノンレム睡眠の発生には体温調節とも深く関連する視床下部前部・視索前野^{1,2)}が、レム睡眠の発生には橋被蓋野のアセチルコリン系神経群²⁻⁴⁾が深く関与していることが分かっている。また、ノンレム睡眠は睡眠物質と呼ばれる各種生体活性物質によって引き起こされることも1980年代から活発に研究されている⁵⁾。特に、プロスタグランジンD₂やインターロイキン1 β などは強力にノンレム睡眠を誘発することから、「睡眠は免疫過程のひとつである」というパラダイムも登場している⁶⁾。また、フリーラジカルで血管弛緩因子である一酸化窒素(NO)は脳内において、脳血流の調節⁷⁾のみにとどまらず、神経伝達物質に類似した働きを呈しながら、覚醒・睡眠調節に深く関わっていることが近年注目されている^{8,9)}。

睡眠期の自律神経活動の変化について述べる時、前もって把握すべき概念がある。それは持続的(tonic)と相動的(phasic)という2つの変動様式である。Tonicな変化とは、ホメオスタシス維持のために働いているフィードバック機構のセットポイントの変化とも考えられるもので、平均値で評価できるような平坦なベースラインの変化である。一方、phasicな変化とは一過性の、あるいはスパイク状の変化であり、また、ゆらぎと呼ば

れるものも含む。

2 覚醒期からノンレム睡眠期へ

血圧・心拍数の睡眠期の変動は、動物の種によって異なった結果が報告されている。覚醒期からノンレム睡眠期への変化はヒト¹⁰⁾、ネコ¹⁰⁾、ラット¹¹⁻¹⁴⁾、子ヒツジ¹⁵⁾において、血圧・心拍数の tonic な低下である。イヌ¹⁶⁾では、心拍数の低下は見られるが、血圧の変化は小さい。ノンレム睡眠期には血圧・心拍数・呼吸は非常に安定して一定値を維持する。Phasic な変化はみられない。ネコにおいて、覚醒期からノンレム睡眠期への血圧の低下は、主に心拍出量と末梢血管抵抗の低下によると考えられている¹⁰⁾。子ヒツジでは、心拍出量の低下はあるが、総末梢血管抵抗は変化しない¹⁵⁾。一方、ウサギではこの時期、血圧、心拍出量、心拍数の低下は見られない¹⁷⁾。

3 ノンレム睡眠期からレム睡眠期へ

ノンレム睡眠期からレム睡眠期への tonic な変化は、さらに種によって報告結果の違いが大きい。ヒトにおいては、レム睡眠期は血圧・心拍数ともに tonic に増加する¹⁰⁾。サルでは、心拍数はヒト同様、tonic に増加するが、血圧は逆に低下する¹⁸⁾。ネコ¹⁰⁾や子ヒツジ¹⁵⁾では、血圧、心拍数ともに tonic に低下する。また、イヌでは、心拍数は tonic に増加するが、血圧の tonic な変化はない¹⁶⁾。ラット¹²⁻¹⁴⁾やウサギ¹⁷⁾では、血圧は増加するが心拍数は低下する。ネコにおける血圧の低下は、1回心拍出量の変化を伴わない心拍数の低下によるものとする報告がある¹⁰⁾。子ヒツジでは、レム睡眠期の tonic な血圧低下は末梢血管抵抗の変化を伴わない心拍出量の低下による¹⁵⁾。ネコのレム睡眠中の末梢血管抵抗の変化には器官差が存在することが知られている。すなわち、皮膚・腸管・腎血管系においては、血管抵抗は低下するが、下肢血管抵抗は増加する¹⁰⁾。

しかし、このような動物の種による tonic な血圧・心拍数などの変化の差異は、その実験動物の健康状態や観察する時期、環境要因などによるものである可能性が示唆されてきている。たとえば、ネコのレム睡眠中の血圧低下は、実験開始時に施した手術の後1~2週間の間に見られる現象で、それよりも後、ネコが十分に回復した時には、ヒトやラットと同様に、レム睡眠期において血圧の tonic な上昇が観察される^{19,20)}。また、ラットにおけるレム睡眠期の心拍数低下も、実験している観察室の室温を通常の22~3度から28度に上昇させると、ヒトと

同じように、レム睡眠期に心拍数の tonic な上昇が観察されるようになる²¹⁾。これらのことから、ノンレム睡眠からレム睡眠への移行過程において、血圧や心拍数のベースラインが上昇するか下降するかといった tonic な変化は、レム睡眠そのものに依存したのではなく、他の要因によって影響を受けるものであり、動物の種差はさして重要なものではないと考えられる。

どの動物にも共通したレム睡眠期の血圧・心拍数などの変化の特徴は、ノンレム睡眠期の安定性とは対照的な、そのゆらぎの大きさ、すなわち、phasic な変動の存在である²²⁾。ノンレム睡眠期からレム睡眠期へ移行すると、ある一定値を安定して保ってきた血圧・心拍数・呼吸は大きくゆらぎ始める。一過性のスパイク状の血圧・心拍数の上昇や下降、浅くて速い呼吸や無呼吸が頻繁に出現する。図1にラットの例を示す。レム睡眠期においてスパイク状の血圧変化が3~4回出現している。最大の変化は50mmHgにおよぶ血圧上昇であり、これは覚醒時に経験しないほどの速く大きい変化である。レム睡眠期の終了時には大きな血圧低下、それに対する圧受容器反射による頻脈が観察される。早朝、レム睡眠から覚醒した際にときどき経験する頻脈は、この現象である可能性がある。また、レム睡眠期に陰茎が勃起することはヒトでは古くから知られていたが、最近、ヒト以外の動物として初めて、ラットにおけるレム睡眠期の陰茎勃起現象が確認された²³⁾。レム睡眠期には陰茎海綿体洞内圧は tonic に数10mmHg上昇し、さらに phasic に200mmHgを越す上昇が観察される。

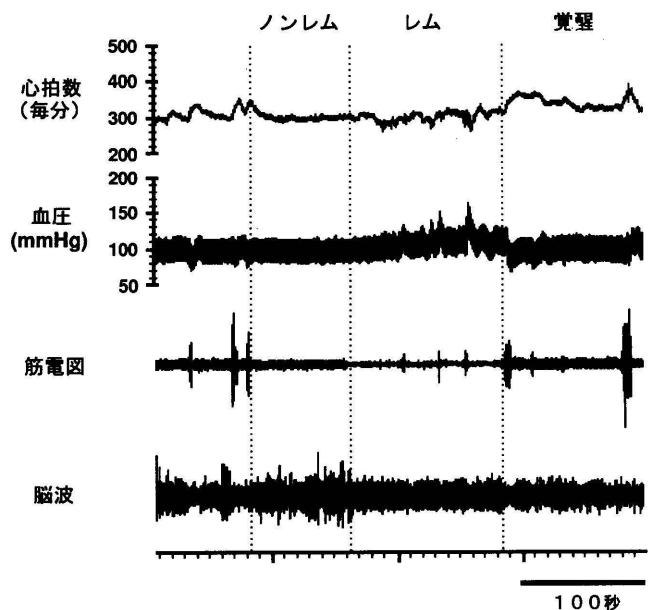


図1：ラット睡眠期の血圧および心拍数の変動例

このように、ノンレム睡眠期からレム睡眠期への自律神経系の変化は、ホメオスタシスの状態から非ホメオスタシスの状態への変化ととらえられている。

4 交感神経活動の直接記録

その実験手技の困難さから、睡眠期における自律神経活動を直接記録したデータは多くない。ヒトにおいては、膝下部に先端1 μm 程度の細いタングステン針を刺して、骨格筋や皮膚の血管を支配する交感神経を記録する microneurography 法があり、睡眠期における交感神経活動が記録、報告されている。筋血管支配交感神経活動²⁴⁻²⁷⁾は、覚醒期に比べノンレム睡眠期において tonic に低下する。一方、レム睡眠期には、活動の平均値から見ると覚醒期よりも増加する。そのレム睡眠期の増加は tonic な変化ではなく、一過性のバースト状群発発火、すなわち phasic な変動がその平均値を引き上げている。これら、筋交感神経活動の記録結果は、血圧の変動とほぼ一致するものである。一方、皮膚血管拡張神経活動²⁸⁾は、ノンレム睡眠期は覚醒期に比べ変化しないかやや低下するが、レム睡眠期には増加することが報告されており、血管径の調節という観点から見ると筋交感神経とは異なる動きをしている。実験動物では、ネコ^{29,30)}とラット(三木ら、私信)において、腎交感神経活動が記録されており、ノンレム睡眠期は覚醒期に比べ変化しないかやや低下し、レム睡眠期にはさらに低下する。しかし、ヒトの筋交感神経活動と同様に、レム睡眠期には phasic なバースト状発火が頻繁に観察される。

5 レム睡眠期の血圧変動のメカニズム

このレム睡眠期における血圧などの phasic な変動のメカニズムはほとんど解明されていない。上位中枢からの出力 (central command) によるものと、下位脳幹を中心とした、圧受容器などの反射ループによるものが想定されてきた。たとえば、ネコにおいて圧受容器反射を担う入力線維を除神経すると、レム睡眠期の血圧下降が増幅され、脳虚血を起こすケースもあるという報告³¹⁾や、ラットにおいて上記除神経を施すと、正常ではレム睡眠期に上昇していた血圧が下降するようになるという報告¹¹⁾があり、このことは、レム睡眠期の血圧上昇は、圧受容器反射系が引き起こしていることを示していると考えられた。しかし、最近、我々が注意深く完全に除神経を施したラットを十分に回復させ再検討したところ、上記の報告とは全く逆に、除神経したラットでは、レム睡

眠期に正常のラットよりはるかに大きい血圧上昇が観察された³²⁾。Fewell³³⁾は、ヒツジの各睡眠段階において脱血を行い、それに対する圧受容器反射などホメオスタシス機構を観察した。それによると、レム睡眠期には脱血をしても圧受容器反射による総末梢血管抵抗の上昇が起こらず、血圧が大きく低下した。しかし、心拍数は反射的に大きく増加しており、単純に、レム睡眠期に圧受容器反射の調節能が低下しているとも上昇しているとも言えない。一方、上位脳幹で脳を切断した除脳ネコにおいては、レム睡眠に類似した筋の atonia と急速眼球運動をともなったレム睡眠様ステージが観察されるが、その時期において、tonic にも phasic にも血圧上昇は観察されない^{34,35)}。また、レム睡眠期の phasic な血圧や心拍数の変化は、レム睡眠期の特徴である急速眼球運動や脳波の変化と同時に発生する。特に、ラットのレム睡眠期には大脳辺縁系の海馬由来の脳波 (シータ波) が観察されるが、このシータ波の周波数が血圧の phasic な上昇に1秒先行して速くなる³⁶⁾ (図2)。ヒトの PET を用いた研究で、レム睡眠期ではこれも大脳辺縁系のひとつである扁桃体が脳の中でもっとも高い活動を示すことも報

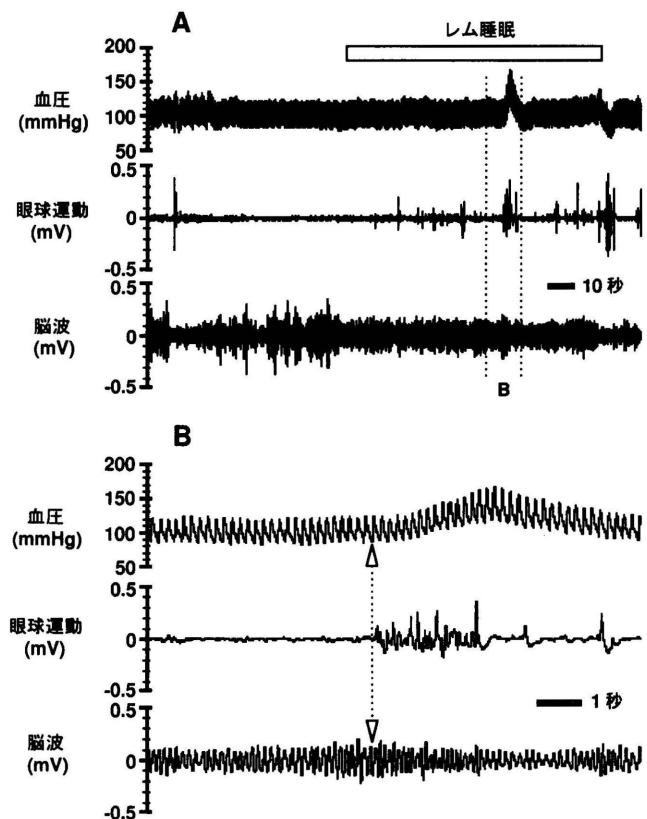


図2 : ラットのレム睡眠期における血圧、眼球運動、脳波の phasic な変動の時間的関連性。B は A の一部分 (点線で囲む) の拡大。脳波の速波化、急速眼球運動の群発 (点線がその開始時点)、血圧の上昇という順序で起こっている。

告されている³⁷⁾。ホメオスタシスを司るのは視床下部であるが、扁桃体はホメオスタシスよりも情動に関する自律神経活動の変化において、その出力源として深く関与している。また、ラットにおけるレム睡眠期の陰茎勃起は、性中枢のひとつである視索前野の破壊によってその現象が消失することが報告されている³⁸⁾。以上のことから、レム睡眠期には上位中枢から下降性に、ある特定器官を支配する自律神経系（血圧上昇に関しては血管収縮神経など）に対してかなり強い出力がでており、圧受容器反射によってその出力が緩衝されていると考えるほうが理解しやすい。

我々は、このレム睡眠期における phasic な血圧変動の発信源・メカニズム解明のひとつの手がかりとして、小頭症ラットにおける観察を行った (preliminary data)。methylazoxy-methanol acetate (MAM) という薬物を妊娠中の母ラットに投与すると、生まれた子ラットは小頭症になる。この小頭症ラットは主に大脳皮質の発達に障害があり、間脳や脳幹にはほとんど障害がない。この小頭症ラットにおいて、レム睡眠期の血圧変動は正常ラットと違いは見いだせなかった。このことは、MAM によって傷害された脳の部位（主に大脳皮質）はレム睡眠中の血圧変動に関与していないことが予測される。

6 睡眠期の血圧変動と心血管系疾患

心筋梗塞や狭心症発作などに関連して、睡眠期における心冠状動脈の血流変化を研究報告した例は少なく、また報告によって結果にばらつきがある。犬の冠状動脈では、ノンレム睡眠期において覚醒期よりも血流が tonic に低下し、レム睡眠期で tonic に増加する。レム睡眠期にみられる phasic な心拍数の増加に同期してさらに血流は増加する。この phasic な冠状動脈の血流増加は、心拍数増加のために起こった心筋の代謝増加によるものと考えられている^{16,39,40)}。一方、犬のレム睡眠中における tonic な冠状動脈の血流増加は心拍数の増加を伴わないので、自律神経活動のバランス変化によって血管が拡張したためである。ところが、同じ犬において、冠状動脈に実験的狭窄を作成すると、その被験体のレム睡眠期では、phasic な心拍数増加に伴い冠血流の低下が観察される⁴¹⁾。これらのことは、レム睡眠期の心冠状動脈の血流は複雑な調節を受けていることを示している。また、Somers ら²⁶⁾は、レム睡眠期における Phasic な交感神経活動が、血小板凝集、血栓の生成や粉碎、心冠状動脈のスパズムなどの発生しやすい状態を誘起し、心臓や脳で

の血管障害をまねく素地をつくるのではないかと仮説している。心筋梗塞や脳血管障害が早朝、午前中に比較的頻発する⁴²⁾のは、睡眠の後半、早朝にその持続時間が長くなるという日内リズムを持ったレム睡眠と関連しているというのである。しかしながら、その実験的アプローチの困難さのためか、いまのところ彼の仮説を指示する基礎的研究は見あたらない。また、Mancia⁴³⁾は、Somers 同様、レム睡眠期が心血管系にとって危険な時期であるとする仮説を容認しているが、血管の狭窄を持っている患者にとって、血圧調節のフィードバック機構のセットポイントが低下していると考えられるノンレム睡眠期も危険な時期であることを示唆している。彼は、ヒトはレム睡眠より長い時間をノンレム睡眠に費やすので、ノンレム睡眠期における血液の流量・速度低下が、血栓や血栓の成長を促す危険性もあると指摘している。

7 展望

睡眠期における血圧など循環動態の基礎的研究は遅々として進んでいないといえる。特にレム睡眠期の循環動態のメカニズムはほとんど未解明のままで、まるでやっかいな宿題のように後回しにされ取り残されている。例えば、1 睡眠の項で述べた NO に関しては、脳内 NO が睡眠の持続時間にはたす役割についての検討のみなされており、睡眠期の末梢血管などにおける NO の変動や、脳内 NO が睡眠期の循環動態にどう関わっているかといった研究はこれからのテーマである。海馬・扁桃体を中心とした大脳辺縁系には NO 合成酵素が多く存在しており、ラットの海馬シータ波出現に代表されるレム睡眠期の高い大脳辺縁系の活動と脳内 NO 動態との関連性は研究に値する。また、レム睡眠期における陰茎の勃起現象を消失させた局所的脳破壊実験のような研究も、今後、他の自律神経系パラメータの記録とともにを行い、発展させていく必要がある。

最近、レム睡眠期の発生を司る遺伝子配座が推定され始めたが⁴⁴⁾、「自律神経系の嵐」とも呼ばれ、秒単位で変動するレム睡眠期の phasic な循環動態のメカニズムや意義は、その遺伝子解析から見えてくるとは考えにくい。下位脳幹によって発現するレム睡眠期を土俵にして、その時、前脳内で何がどのように何の目的で展開されているのか、慎重で詳細な循環および神経生理学的研究が必要である。

文 献

1. 北浜邦夫：睡眠と視床下部。実験医学, 8 : 75-78, 1990
2. 小山純正, 香山雪彦：睡眠・覚醒の調節に関わるニューロンの特性, 神経進歩, 39 : 16-28, 1995
3. 酒井一弥：逆説睡眠の中樞機構—最近の進歩。神経進歩, 39 : 41-56, 1995
4. Sakai, K., Mansari, E.L., Lin, J.S., Zang, J.G., et al. : The posterior hypothalamus in the regulation of wakefulness and paradoxical sleep. *In* : The Diencephalon and Sleep (Mancia, G.M. and Marini, G., eds), Raven Press, N.Y., 1990, pp. 171-198
5. 井上昌次郎：液性情報による睡眠調節。神経進歩, 39 : 57-68, 1995
6. Krueger, J.M. : Somnogenic activity of immune response modifiers. *Trends Pharmacol. Sci.*, 11 : 122-126, 1990
7. Sato, A. and Sato, Y. 1995. Cholinergic Neural Regulation of Regional Cerebral Blood Flow. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 9 : 28-38, 1995
8. Kapas, L., Fang, J. and Krueger, J.M. : Inhibition of nitric oxide synthesis inhibits rat sleep. *Brain Res.*, 664 : 189-196, 1994
9. Kapas, L., Shibata, M., Kimura, M. and Krueger, J.M. : Inhibition of nitric oxide synthesis suppresses sleep in rabbits. *Am. J. Physiol.*, 266 : R150-R157, 1994
10. Mancia, G. and Zanchetti, A. : Cardiovascular regulation during sleep. *In* : *Physiology in Sleep* (Orem, J. and Barnes, C.D., eds), Academic Press, N.Y., 1980, pp. 1-55
11. Junqueira, L. F. Jr. and Krieger, E. M. : Blood pressure and sleep in the rat in normotension and in neurogenic hypertension. *J. Physiol.*, 259 : 725-735, 1976
12. Lacombe, J., Nosjean, A., Meunier, J. M. and Laguzzi, R. : Computer analysis of cardiovascular changes during sleep-wake cycle in Sprague-Dawley rats. *Am. J. Physiol.*, 254 : H217-H222, 1988
13. Del Bo, A., Ledoux, J., Tucker, L., Harshfield, G., et al. : Arterial pressure and heart rate changes during natural sleep in rat. *Physiol. Behav.*, 28 : 425-429, 1982
14. Meunier, J.M., Nosjean, A., Lacombe, J. and Laguzzi, R. : Cardiovascular changes during the sleep-wake cycle in spontaneous hypertensive rats and in their genetically normotensive precursors. *Pflugers Arch.*, 411 : 195-199, 1988
15. Fewell, J.E., Williams, B. J. and Hill, D. E. : Control of blood pressure during sleep in lambs. *Sleep*, 8 : 254-260, 1985
16. Kirby, D.A. and Verrier, R.L. : Differential effects of sleep stage on coronary hemodynamic function. *Am. J. Physiol.*, 256 : H1378-H1383, 1989
17. Lenzi, P., Ciani, T., Guidalotti, P. L. and Franzini, C. : Regional spinal cord blood flow during sleep-wake cycle in rabbit. *Am. J. Physiol.*, 251 : 957-960, 1986
18. Stoyva, J., Forsyth, R. P. and Kamiya, J. : Blood pressure during sleep in the rhesus monkey, before and after stress. *Am. J. Physiol.*, 214 : 1122-1125, 1968
19. Sei, H., Morita, Y., Morita, H. and Hosomi, H. : Long-term profiles of sleep-related hemodynamic changes in the postoperative chronic cat. *Physiol. Behav.*, 46 : 499-502, 1989
20. Sei, H., Sakai, K., Kanamori, N., Salvetti, D., et al. : Long-term variations of arterial blood pressure during sleep in freely moving cats. *Physiol. Behav.*, 55 : 673-679, 1994
21. Sei, H. and Morita, Y. : Effect of ambient temperature on arterial pressure variability during sleep in the rat. *J. Sleep Res.*, 5 : 37-41, 1996
22. Parmeggiani, P. L. : Behavioral phenomenology of sleep (somatic and vegetative). *Experimentia*, 36 : 6-11, 1980
23. Schmidt, M.H., Valatx, J.L., Schmidt, H.S., Wauquier, A., et al. : Experimental evidence of penile erections during paradoxical sleep in the rat. *NeuroReport*, 5 : 561-564, 1994
24. Hornyak, M., Cejnar, M., Elam, M., Matousek, M., et al. : Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain*, 114 : 1281-1295, 1991
25. Okada, H., Iwase, S., Mano, T., Sugiyama, T., et al. :

Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. *Neurology*, 41 : 1961-1966, 1991

26. Shimizu, T., Takahashi, Y., Suzuki, K., Kogawa, S., et al.: Muscle nerve sympathetic activity during sleep and its change with arousal response. *J. Sleep Res.*, 1 : 178-185, 1992
27. Somers, V.K., Dyken, M.E., Mark, A.L. and Abboud, F.M.: Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N. Engl. J. Med.*, 328 : 303-307, 1993
28. Noll, G., Elam, M., Kunimoto, M., Karlsson, T., et al.: Skin sympathetic nerve activity and effector function during sleep in humans. *Acta. Physiol. Scand.*, 151 : 319-329, 1994
29. Baust, W., Weidringer, H. and Kirchner, F.: Sympathetic activity during natural sleep and arousal. *Arch. Ital. Biol.*, 106 : 379-390, 1968
30. Reiner, P.D.: Correlational analysis of central neuronal activity and sympathetic tone in behaving cats. *Brain Res.*, 378 : 86-96, 1986
31. Guazzi, M. and Zanchetti, A.: Blood pressure and heart rate during natural sleep of the cat and their regulation by carotid sinus and aortic reflexes. *Arch. Ital. Biol.*, 103 : 789-817, 1965
32. 勢井宏義, 森田雄介, 角岡潔, 森田啓之: 圧受容器除神経がラット睡眠中の血圧変動におよぼす影響. 第75回日本生理学会大会抄録集, 1998
33. Fewell, J.E., Williams, B.J. and Hill, D.E.: Behavioral state influences the cardiovascular response to hemorrhage in lambs. *J. Dev. Physiol.*, 6 : 339-348, 1984
34. Kanamori, N., Sakai, K., Sei, H., Salvert, D., et al.: Power spectral analysis of blood pressure fluctuations during sleep in normal and decerebrate cat. *Arch. Ital. Biol.*, 132 : 105-115, 1994
35. Kanamori, N., Sakai, K., Sei, H., Bouvard, A., et al.: Effects of decerebration on blood pressure during paradoxical sleep in cats. *Brain Res. Bull.*, 37 : 545-549, 1995
36. Sei, H. and Morita, Y.: Acceleration of EEG theta wave precedes the phasic surge of arterial pressure in the rat. *NeuroReport*, 7 : 3059-3062, 1996
37. Maquet, P., Peters, J.M., Aerts, J., Delfiore, G., et al.: Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383 : 163-166, 1996
38. Schmidt, M.H., Valatx, J.L., Sakai, K. and Jouvett, M.: The basal forebrain and the control of sleep-related penile erections: evidence from cytotoxic lesions in the rat. *Sleep Res.*, 25 : 25, 1996
39. Dickerson, L.W., Huang, H.A., Thurnker, M.M., Nearing, B.D., et al.: Relationship between coronary hemodynamic changes and the phasic events of REM sleep. *Sleep*, 16 : 550-557, 1993
40. Dickerson, L.W., Huang, A.H., Nearing, B.D. and Verrier, R.L.: Primary coronary vasodilation associated with pauses in heart rhythm during sleep. *Am. J. Physiol.*, 264 : R186-R196, 1993
41. Kirby, D.A. and Verrier, R.L.: Differential effects of sleep stage on coronary hemodynamic function during stenosis. *Physiol. Behav.*, 45 : 1017-1020, 1989
42. Muller, J.E. and Tofler, G.H.: Circadian variation and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 325 : 1038-1039, 1991
43. Mancia, G.: Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N. Engl. J. Med.*, 328 : 347-349, 1993
44. Tafti, M., Franken, P., Kitahama, K., Malafosse, A., et al.: Localization of candidate genomic regions influencing paradoxical sleep in mice. *NeuroReport*, 8 : 3755-3758, 1997