

Fisiopatologia dell'attività del sistema nervoso autonomo durante il sonno

Chiara Bersano, Miriam Revera, Emilio Vanoli

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Pavia

Key words:
Autonomic nervous system;
Pathophysiology;
Sleep.

Sleep consists of two phases that periodically alternate: the rapid eye movement (REM) phase and the non-REM phase. The non-REM stage is characterized by wide synchronous waves in the electroencephalogram, by a low heart rate and by a decrease in arterial blood pressure and peripheral resistances. This hemodynamic setting is the consequence of the autonomic balance characterized by high vagal activity and low sympathetic activity. Such an autonomic condition is adequately described by the spectral analysis of heart rate variability documenting a prevalence in the high frequency band (the respiratory vagal band). The REM stage of sleep is characterized by asynchronous waves in the electroencephalogram and it is associated with a further increase in the vagal dominance of the autonomic balance resulting in a lower heart rate and decreased peripheral resistances. The REM phase of sleep is, however, also characterized by hemodynamic instability due to sudden bursts of sympathetic activity, associated with the rapid eye movements. These sympathetic bursts cause sudden changes in heart rate and peripheral resistance and may influence cardiac electrical stability both at the atrial and ventricular levels. Additionally, REM sleep may enhance the risk of anginal attacks in coronary artery disease patients. Analysis of the autonomic balance during the different phases of sleep may also help in the identification of autonomic derangements typically associated with myocardial infarction.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (8): 840-844)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 9 gennaio 2001; accettato il 19 aprile 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Emilio Vanoli

Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi
IRCCS Policlinico
S. Matteo
Piazzale Golgi, 2
27100 Pavia
E-mail:
evanoli@compuserve.com

Il sonno è una condizione reversibile, ricorrente, in cui l'organismo rimane in uno stato di ridotto tono muscolare ed è meno percettivo e reattivo all'ambiente esterno¹. Il sonno tuttavia non è uno stato fisiologicamente uniforme, ma è caratterizzato da repentini cambiamenti dell'attività corticale che si traducono anche in variazioni dell'attività del sistema nervoso autonomo² che può quindi essere studiato in assenza di stimoli sensoriali esterni. La maggior parte delle informazioni che abbiamo circa le risposte del sistema nervoso autonomo che si verificano durante il sonno derivano da misurazioni a livello dell'effettore dato che registrazioni dirette dell'attività autonoma sono infatti estremamente complesse da ottenere.

Il sonno consiste di due fasi, quello non a rapidi movimenti oculari (REM) e quello REM, che si alternano periodicamente in modo irregolare. In condizioni normali, il sonno non-REM è sempre la prima tappa del ciclo. Negli esseri umani vi sono quattro cicli di sonno non-REM che possono essere distinti in base all'aspetto elettroencefalografico (frequenza ed ampiezza delle onde). La lunghezza di un ciclo di sonno (dall'inizio della fase non-REM alla fine

della fase REM) varia nelle diverse specie. Anche se la lunghezza media di un ciclo di sonno nell'uomo è di 90 min, esiste comunque un'ampia variabilità ed, in particolare, verso il mattino il sonno REM tende a prevalere sul sonno non-REM.

Fasi del sonno ed attività autonoma

Il sonno non-REM. Il sonno non-REM è caratterizzato da quiescenza del corpo e da onde elettroencefalografiche di alta ampiezza e bassa frequenza. È anche chiamato sonno sincronizzato, ad onde lente o sonno tranquillo. Durante questa fase il tono muscolare è ridotto e molti neuroni del sistema nervoso centrale scaricano a frequenza bassissima, ad eccezione di alcuni neuroni del sistema limbico che hanno una frequenza di scarica maggiore. Lo stereotipo dell'attività cardiovascolare in tale fase del sonno nei mammiferi è basato sullo sviluppo di efficienti meccanismi di regolazione automatica. Le alterazioni sonno-relatede nell'attività nervosa autonoma producono importanti effetti sul sistema cardiovascolare^{3,4}. Baust e Bohnert⁵ nel 1969 hanno osservato, nei gatti, che la frequenza

cardiaca si riduce con il passaggio dallo stato di veglia al sonno non-REM e ciò deriva principalmente dall'aumento tonico dell'attività parasimpatica in combinazione, come spesso succede nel bilanciamento autonomo, con una riduzione dell'attività tonica simpatica. La riduzione dell'attività nervosa simpatica durante il sonno non-REM è documentata sperimentalmente da registrazioni dirette, nel gatto, dell'attività dei nervi simpatici a livello cervicale e renale³. Durante tale fase del sonno anche la pressione arteriosa diminuisce e studi sperimentali hanno mostrato che i meccanismi alla base di questa modificazione emodinamica includono cambiamenti consensuali di frequenza cardiaca, gittata cardiaca e resistenze periferiche³⁻⁷. Tali cambiamenti cardiovascolari durante il sonno non-REM rappresentano una risposta omeostatica alla fase di relativa quiescenza. L'omeostasi, infatti, è mantenuta ad un livello più basso, in relazione al ridotto livello di attività ed alla conseguente diminuita richiesta metabolica⁴. Nell'uomo, i cambiamenti nell'attività autonoma durante il sonno non-REM probabilmente sono simili a quanto descritto sperimentalmente nel gatto⁵. Tuttavia, diversamente da quanto succede nel gatto, nell'uomo la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca possono non ridursi ulteriormente o possono perfino aumentare nel sonno REM, fatto che è stato ipotizzato da Mancina e Zanchetti⁷ essere il risultato di una maggiore incidenza di eventi fasici, con associata attività simpatica.

Nel complesso si può affermare che il sonno ad onde lente (non-REM) è associato ad un aumento della sensibilità barocettoriale² e mostra una notevole stabilità della regolazione autonoma caratterizzata da una prevalenza vagale. È per questo che il sonno non-REM è considerato una condizione ideale per studiare le caratteristiche individuali dell'attività autonoma vagale.

Il sonno REM. Il sonno REM, anche chiamato sonno desincronizzato, paradossale o attivo è caratterizzato da atonia muscolare, rapidi movimenti oculari ed un elettroencefalogramma a basso voltaggio e ad onde rapide⁴. Si verifica ad intervalli di 90 min, dalle 4 alle 6 volte per notte per una durata complessiva di 90 min (20-25% del sonno totale)⁸. Durante questa fase si hanno una serie di cambiamenti nell'assetto autonomo attraverso una riduzione dell'attività di quei meccanismi nervosi che controllano l'omeostasi. D'altra parte la varietà e variabilità degli eventi tra le specie durante tale fase sono il risultato dell'interazione tra meccanismi centrali e riflessi che sfuggono al controllo omeostatico delle strutture ipotalamiche specie-specifiche.

In termini di teoria di controllo, la regolazione autonoma durante il sonno REM opera maggiormente come un modello a circuito aperto (cioè senza feedback), a differenza del modello di controllo a circuito chiuso (cioè con feedback) che caratterizza il sonno non-REM e lo stato di veglia. Un importante aspetto del sonno REM è la sua irregolarità⁶. Episodi irregolari di attiva-

zione e deattivazione parasimpatica, in relazione agli eventi somatici (rapidi movimenti oculari, scosse muscolari) sono alla base dell'instabilità della funzione autonoma durante le fasi di sonno REM⁶. Attivazioni fasiche sono irregolarmente sovrapposte alle componenti toniche di base. Il sonno REM tonico è caratterizzato da una continua desincronizzazione dell'elettroencefalogramma e dalla paralisi della muscolatura scheletrica⁴. La prima osservazione di attività cardiovascolare fasica durante il sonno REM risale a Gassel et al.⁹ e a Baust e Bohnert⁵ negli anni '60. Da allora numerosi studi hanno confermato le osservazioni iniziali. Le scariche fasiche si manifestano con spasmi tonici della muscolatura scheletrica e della muscolatura oculare che inducono i rapidi movimenti oculari tipici di questa fase del sonno. In questa fase anche la respirazione e la frequenza cardiaca diventano irregolari e le pupille si dilatano. L'aumento fasico della frequenza cardiaca durante il sonno REM fu anche osservato da Mancina e Zanchetti⁷. Studi sui meccanismi nervosi alla base di ciò hanno evidenziato che i rapidi movimenti oculari dipendono da cambiamenti di breve durata sia dell'attività del parasimpatico che del simpatico (riduzione della scarica del parasimpatico ed aumento dell'attività del simpatico), regolate da alterazioni fasiche dell'attività corticale^{5,10,11}. Durante il sonno REM si registra un'importante riduzione della frequenza di scarica dei nervi simpatici, con scariche fasiche intermittenti, associate ai rapidi movimenti oculari. Le scariche nervose comportano una notevole instabilità pressoria⁶. Tale fenomeno fu osservato negli animali da laboratorio e poi confermato nell'uomo, ed è, come il resto delle manifestazioni associate al sonno REM, conseguenza sempre dell'inibizione vagale e dell'attivazione simpatica^{10,11}. L'alternarsi dell'attività delle due componenti autonome provoca inevitabilmente anche un aumento della variabilità della frequenza cardiaca. Inoltre le modificazioni toniche nell'attività simpatica producono anche modificazioni delle resistenze vascolari in specifico in alcuni distretti¹¹. L'attività vasocostritttrice si mantiene infatti nei letti vascolari che riforniscono la muscolatura posteriore degli arti anche durante l'atonia. Questo tono vasomotore nei muscoli flaccidi riduce di riflesso l'ipotensione che si verifica nel sonno; inoltre evidenze sperimentali indicano che durante il sonno REM la depressione dei riflessi di tipo barocettivo è, almeno in parte, compensata da attività riflessa di tipo chemocettivo.

Si può quindi dire che il sonno non-REM è caratterizzato da regolarità della funzione cardiovascolare ad un livello di ridotta attività contrattile cardiaca ed il sonno REM da un'irregolarità e riduzione dei riflessi che sono specie-specifici⁴.

Sonno ed eventi cardiovascolari

Già negli anni '20 MacWilliam¹² affermava che la "fase dei sogni" costituisce un periodo di aumentato ri-

schio per la mortalità e la morbilità cardiovascolare, perché associata ad un'aumentata attività simpatica. L'alterazione marcata ed improvvisa del bilancio simpato-vagale che si verifica nella fase REM può portare a pause nel ritmo cardiaco, ad aumentata instabilità elettrica e a tachiaritmie ventricolari. Inoltre, durante questa fase l'incrementata attività simpatica può scatenare la rottura di placca, l'aumentata aggregazione piastrinica ed il vasospasmo coronarico, fenomeni alla base dell'infarto miocardico e della morte improvvisa^{12,13}.

È noto che l'incidenza degli eventi cardiovascolari presenta un andamento circadiano, con un picco nelle ore del mattino ed un nadir di notte. Questa bassa incidenza notturna si pensa dipenda dalla relativa fisiologica quiescenza durante il sonno^{14,15}. Dal momento che soltanto il 12% di tutte le morti cardiovascolari si verifica di notte e che gli adulti di mezza età passano approssimativamente il 25% del loro tempo a dormire, ad un primo sguardo parrebbe che il sonno sia un momento relativamente protettivo nei confronti della morte cardiaca. Comunque, se si assume che l'aumentato rischio per eventi fatali coincida con i periodi in cui ischemia e aritmie sono più probabili, allora la mortalità cardiaca è probabilmente concentrata durante i 90 min di sonno REM¹⁵. In linea teorica, si può pertanto pensare che il rischio relativo di morte improvvisa possa essere di 1.2 volte maggiore durante il sonno REM che durante lo stato di veglia².

L'insorgenza di angina notturna in pazienti con malattia coronarica severa è, in generale, attribuita ad una riduzione della perfusione coronarica conseguente all'ipotensione in un momento in cui, come accade nel sonno REM, vi è un aumento della domanda di ossigeno dovuto agli improvvisi aumenti della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Uno studio sperimentale ha documentato che, in presenza di stenosi coronarica severa, il flusso coronarico durante sonno REM tende a diminuire durante gli aumenti di frequenza cardiaca associati alle scariche simpatiche. Il meccanismo sottostante potrebbe essere la riduzione del tempo di perfusione diastolica¹⁶.

Per quanto riguarda il problema aritmico, diversi rapporti hanno descritto il rischio di morte aritmica durante la fase dei sogni. L'esempio più clamoroso in tal senso è quello della morte improvvisa notturna osservata in giovani asiatici apparentemente senza evidenza di alcuna malattia coronarica. Di recente un'elevata incidenza di mortalità notturna è stata descritta in pazienti con sindrome di Brugada¹⁷. Gli autori dello studio hanno proposto come elemento di rischio la bradicardia conseguente all'elevato tono vagale notturno. Tuttavia nessuno studio esiste al momento che permetta di descrivere la relazione fra la mortalità notturna nella sindrome di Brugada e le fasi del sonno.

Da un'analisi retrospettiva nello studio CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) risulta che l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali notturna è del 23%¹⁸. Un aspetto importante di questa analisi è che

il betabloccante riduce la morte improvvisa notturna (15% delle morti improvvise totali) del 42%. Tale osservazione suggerisce che meccanismi di tipo simpatico possano giocare un ruolo determinante nella mortalità notturna, almeno nello scompenso cardiaco.

Non esiste, comunque, uniformità nella distribuzione notturna degli eventi cardiovascolari, come dimostrato da Lavery et al.¹⁹ attraverso una metanalisi di diversi studi clinici pubblicati. Questa revisione di 57 759 pazienti con infarto miocardico acuto non fatale, 13 591 pazienti morti improvvisamente e 1197 pazienti che hanno sperimentato scariche di cardiovertitore-defibrillatore impiantabile (AICD), ha rivelato che il 20.1% degli infarti miocardici, il 14.6% delle morti cardiache improvvise ed il 15% delle scariche degli AICD si verificano durante le ore notturne, tra la mezzanotte e le ore 5:59. Il picco di incidenza dell'infarto miocardico e delle scariche di AICD si verifica tra la mezzanotte e le ore 0:59, mentre quello della morte improvvisa tra le ore 1:00 e le ore 1:59¹⁹. Se da un lato la morte notturna può essere considerata come una "buona morte", d'altra parte bisogna considerare che spesso è prematura, perché può manifestarsi in bambini ed adolescenti (sindrome del QT lungo, morte in culla, morte improvvisa inattesa nella popolazione del sud-est asiatico) e in giovani con familiarità per cardiopatia ischemica².

Alcune informazioni fra attività autonoma notturna e rischio cardiovascolare possono essere dedotte dall'analisi di indici quali la variabilità della frequenza cardiaca. Di norma l'analisi delle registrazioni di 24 ore evidenziano un significativo aumento della varianza di notte^{20,21}. Tuttavia un tipico indice dello squilibrio autonomo dopo infarto miocardico è la perdita di ritmo circadiano della frequenza cardiaca e della sua variabilità. Confrontando il potere spettrale normalizzato, un aumento del potere nelle basse frequenze (LF) durante le 24 ore ed un ridotto aumento di quello nelle alte frequenze (HF) durante la notte permette di distinguere i soggetti con esiti di recente infarto miocardico dagli individui sani.

Questo fenomeno è stato poi studiato in dettaglio durante le varie fasi del sonno. Paragonando la variabilità della frequenza cardiaca in soggetti sani e soggetti con esiti di un recente infarto miocardico è stato dimostrato che l'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca è tipica di ogni specifico stadio del sonno (Fig. 1) e che caratterizza il sonno non-REM dei soggetti normali come uno stato di incoscienza con la maggiore influenza vagale sulla frequenza cardiaca. Il passaggio al sonno REM determina una riduzione del contributo vagale al controllo della frequenza cardiaca, con conseguente prevalenza relativa della LF nel ritmo cardiaco²¹.

Nei soggetti con infarto miocardico recente si ha la completa perdita dell'attività vagale durante il sonno non-REM, con conseguente importante dominanza della variabilità LF per tutta la durata del sonno²². Un dato importante, infatti, è che in pazienti postinfartuati il

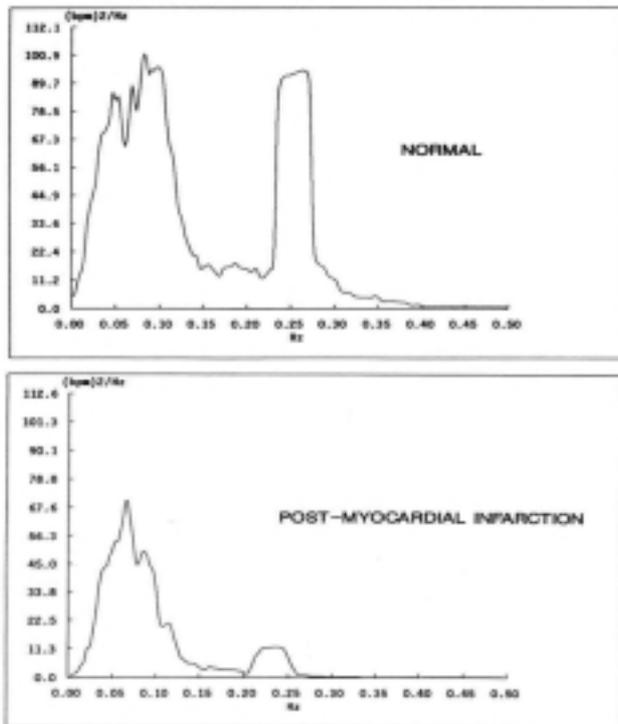


Figura 1. Analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca in un soggetto normale (in alto) e in un soggetto con un recente infarto miocardico (in basso). È evidente una significativa differenza nel potere della componente ad alta frequenza con conseguente differente bilancio simpato-vagale (rapporto basse/alte frequenze) nei due individui.

tipico aumento dell'aritmia sinusale respiratoria è totalmente assente nella fase di passaggio dallo stadio di veglia al sonno non-REM, confermando l'incapacità di attivare l'innervazione vagale cardiaca in una condizione priva di qualsiasi stimolo esterno. Ciò riflette una persistente iperattività simpatica, che potrebbe favorire una differente distribuzione circadiana degli eventi cardiovascolari. Lo stesso studio ha anche evidenziato che nei pazienti postinfartuati durante il sonno REM il rapporto LF/HF (espressione della bilancia simpato-vagale) è 3 volte maggiore rispetto allo stato di veglia. Questa può essere considerata una conseguenza della mancanza di un antagonismo vagale in risposta alle scariche simpatiche²². Questa informazione correla, in linea teorica, con la riduzione della sensibilità barocettiva, cioè con la ridotta possibilità di attivare i riflessi vagali dopo infarto miocardico acuto ed indica che la valutazione della variabilità della frequenza cardiaca e in particolare della banda HF durante il sonno non-REM può contenere informazioni altamente predittive.

Nel complesso, le osservazioni sopra riportate suggeriscono che il sonno sia una condizione nella quale metodi come la variabilità della frequenza cardiaca possano identificare in modo specifico una compromissione della bilancia simpato-vagale. I dati derivati da questo metodo hanno importanti implicazioni nella comprensione dei meccanismi alla base della morte improvvisa durante il sonno. D'altra parte, l'uso del sonno come "un test di stimolazione autonoma" per il

cuore potrebbe essere utile nell'identificare individui a rischio di morte cardiaca improvvisa. La valutazione contemporanea dell'attività vagale tonica e riflessa (variabilità della frequenza cardiaca e sensibilità barocettiva), associata alla valutazione di parametri indice di una anormale ripolarizzazione (dispersione del QT, alternanza dell'onda T) può essere utile a tal fine².

Riassunto

Il sonno consiste di due fasi, a rapidi movimenti oculari (REM) e non-REM, che si alternano periodicamente e che possono essere distinte sia dal punto di vista elettroencefalografico che da quello dell'assetto cardiocircolatorio.

La fase non-REM è caratterizzata da onde elettroencefalografiche ampie e poco frequenti, riduzione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e delle resistenze periferiche. Questa situazione emodinamica è il risultato dell'aumentato tono vagale e della diminuzione di quello simpatico e può essere dimostrato nell'uomo attraverso la monitorizzazione degli indici spettrali di variabilità della frequenza cardiaca che documentano un aumento della potenza nelle alte frequenze.

La fase REM è invece caratterizzata da onde elettroencefalografiche poco ampie e più frequenti, da un ulteriore calo del tono simpatico con bradicardia spiccata e riduzione ulteriore delle resistenze periferiche. Il sonno REM è però caratterizzato anche da un'instabilità emodinamica legata alle intermittenti scariche simpatiche (e depressione del tono vagale) che si verificano durante i rapidi movimenti oculari. La fase REM è quindi per definizione irregolare a causa delle oscillazioni nell'interazione tra sistemi di controllo centrali e meccanismi riflessi che sfuggono al controllo omeostatico delle strutture ipotalamiche. Durante tale fase si assiste infatti ad alterazioni brusche del bilancio simpato-vagale che possono influenzare la stabilità elettrica ed emodinamica e quindi creare, in teoria, una condizione di aumentato rischio aritmico sia a livello striale che ventricolare. Durante la "fase dei sogni" è aumentato anche il rischio di episodi anginosi in pazienti coronaropatici. Nell'ambito della fisiopatologia dell'attività del sistema nervoso autonomo lo studio della variabilità della frequenza cardiaca durante il sonno può essere utile nella valutazione dell'integrità del bilancio simpato-vagale per esempio in pazienti con infarto miocardico recente.

Parole chiave: Fisiopatologia; Sistema nervoso autonomo; Sonno.

Bibliografia

1. Appenzeller O. Sleep and wakefulness. In: Appenzeller O, ed. The autonomic nervous system. An introduction to basic and clinical concepts. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier Biomedical Press, 1990: 323-38.

2. Verrier RL, Muller JE, Hobson JA. Sleep, dreams, and sudden death: the case for sleep as an autonomic stress test for the heart. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 181-211.
3. Parmeggiani PL. The autonomic nervous system in sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *The principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1994: 194-203.
4. Kirby DA, Verrier RL. Differential effects of sleep stage on coronary hemodynamic function. *Am J Physiol* 1989; 256: H1378-H1383.
5. Baust W, Bohnert B. The regulation of heart rate during sleep. *Exp Brain Res* 1969; 7: 169-80.
6. Guazzi M, Zanchetti A. Carotid sinus and aortic reflexes in the regulation of circulation during sleep. *Science* 1965; 148: 397-9.
7. Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J, Barnes CD, eds. *Physiology in sleep*. New York, NY: Academic Press, 1980: 1-55.
8. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
9. Gassel MM, Ghelarducci B, Marchiafava P, et al. Phasic changes in blood pressure and heart rate during the rapid eye movement episodes of desynchronized sleep in unrestrained cats. *Arch Ital Biol* 1964; 102: 530-44.
10. Dickerson LW, Huang AH, Thurnher MM, Nearing BD, Verrier RL. Relationship between coronary hemodynamic changes and the phasic events of rapid eye movement sleep. *Sleep* 1993; 16: 550-7.
11. Mancia G, Baccelli G, Adams DB, Zanchetti A. Vasomotor regulation during sleep in the cat. *Am J Physiol* 1971; 220: 1086-93.
12. MacWilliam JA. Blood pressure and heart action in sleep and dreams: their relation to haemorrhages, angina and sudden death. *BMJ* 1923; 22: 1196-200.
13. Snyder F, Hobson JA, Morrison DF, Goldfrank F. Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *J Appl Physiol* 1964; 19: 417-22.
14. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75: 131-8.
15. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315-22.
16. Verrier RL, Dickerson LW. Autonomic nervous system and coronary blood flow changes related to emotional activation and sleep. *Circulation* 1991; 83: 81-9.
17. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510-5.
18. Vanoli E, Funck-Brentano C, Hansen S, Hohnloser SH, CIBIS II Investigators. Effect of bisoprolol on nocturnal sudden death in chronic heart failure. (abstr) *Circulation* 1999; 100: I-783.
19. Lavery CE, Mittleman MA, Cohen MC, Muller JE, Verrier RL. Nonuniform nighttime distribution of acute cardiac events. A possible effect of sleep states. *Circulation* 1997; 96: 3321-7.
20. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 123: 1521-9.
21. Fallen EL, Kamath MV. Circadian rhythms of heart rate variability. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1995: 293-304.
22. Vanoli E, Adamson PB, Ba-Lin MS, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1918-22.