

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO



Facoltà di Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO

Scienze Biomediche e Cliniche

"Luigi Sacco"

SCUOLA DI DOTTORATO

Scienze fisiopatologiche, neuropsicobiologiche
e assistenziali del ciclo della vita.
ciclo XXV

Tesi di Dottorato di Ricerca

Studio del sonno in pazienti con lesione midollare acuta: valutazione del controllo autonomo cardiovascolare

Settore Scientifico Disciplinare - Med 26

Dottorando: **Dott.sa Silvia Rosa**

Matricola R08589

Relatore: **Dr Lino NOBILI**

TUTOR : **Chiar.mo Prof. Claudio MARIANI**

DIRETTORE DELLA SCUOLA: **Chiar.mo Prof. Roberto L. WEINSTEIN**

Anno Accademico 2011/2012

Indice

I. Introduzione

1.1 Sonno	pag. 3
1.1.1 Sonno normale: macro e microstruttura	pag. 4
1.1.2 Sonno e sistema nervoso autonomo	pag. 7
1.1.3 Sonno e danno midollare.....	pag. 8
1.2 Il danno midollare	
1.2.1 Lesioni midollari.....	pag. 10
1.2.2 Lesione midollare e SNA.....	pag. 15
1.3 Il sistema nervoso autonomo	
1.3.1 Cenni anatomo-funzionali.....	pag. 17
1.3.2 Variabilità della Frequenza Cardiaca	pag. 20
1.3.2 Variabilità della Frequenza Cardiaca durante il Sonno.....	pag. 22
1.4 Scopo dello studio	pag. 24

II. Materiali e metodi

2.1 Pazienti e criteri di inclusione	pag. 25
2.2 Polisonnografia.....	pag. 26
2.3 Analisi della variabilità cardiaca.....	pag. 27
2.4 Valutazione del controllo autonomo cardiovascolare	
2.4.1 Analisi spettrale.....	pag. 28
2.4.2 Analisi simbolica.....	pag. 31
2.5 Analisi statistiche	pag. 32

III. Risultati

3.1 Caratteristiche della popolazione.....	pag. 33
3.2 Dati polisonnografici.....	pag. 35
3.3 Variabilità cardiaca.....	pag. 39

IV. Discussione

pag. 45

4.1. Limitazione dello studio e prospettive future.....	pag. 48
---	---------

V. Bibliografia.....

pag. 49

INTRODUZIONE

1. 1 Sonno

Il sonno è un processo fisiologico necessario ed essenziale per la vita; gli esseri umani passano circa un terzo o più della loro vita dormendo [1-3].

L'inizio del sonno ed i passaggi tra le varie fasi del sonno sono processi fisiologici complessi che coinvolgono differenti strutture nervose dalla corteccia al diencefalo ed al midollo spinale, attraverso una modulazione a livello ipotalamico e talamico.

Questi meccanismi influenzano e sono influenzati dal sistema nervoso autonomo (*Autonomic Nervous System, ANS*), che rappresenta l'interfaccia tra sonno e controllo omeostatico cardiocircolatorio.

1.1.1 Sonno normale: macro e microstruttura

Il sonno è suddivisibile in due stati fisiologici ben distinti: il sonno REM e il sonno non-REM (NREM) a sua volta ulteriormente suddivisibile in tre stadi (N1, N2 e N3, quest'ultimo detto sonno ad onde lente, *slow wave sleep* - SWS) (fig.1).

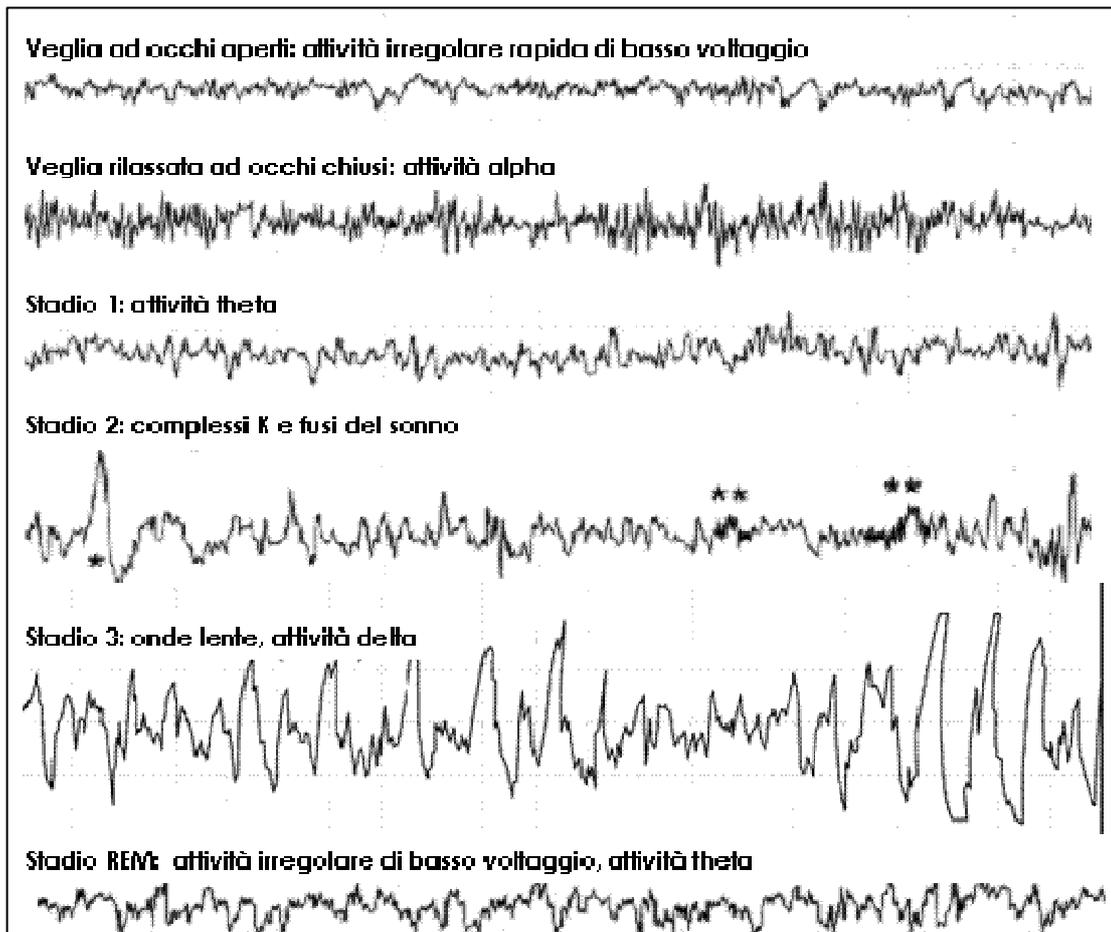


Figura 1. attività EEG in sonno.

Questi stadi sono definiti e distinti da parametri polisonnografici caratteristici, quali l'attività elettroencefalografica (EEG), i movimenti oculari ed il tono muscolare.

Durante la veglia rilassata, ad occhi chiusi, l'attività elettroencefalografica è caratterizzata dalla presenza di onde ad alta frequenza e basso voltaggio chiamate ritmo alpha (frequenza tra 8 e 12 Hz). Con l'insorgere del sonno, il

ritmo corticale rallenta ed è caratterizzato dalla progressiva comparsa del ritmo theta (3.5-7.5 Hz) e dalla scomparsa del ritmo alfa quando il sonno diviene più profondo; in tale fase compaiono anche due elementi elettroencefalografici caratteristici dello stadio N2, i fusi del sonno e i complessi k. L'ulteriore transizione al sonno ad onde lente (N3) è associata alla comparsa di onde ad alto voltaggio e bassa frequenza, chiamate onde delta (con voltaggio superiore a 75 μ V e frequenza tra 0.5 e 3 Hz). Questo stadio è il periodo di massima sincronizzazione dell'attività cerebrale. Il sonno REM al contrario è caratterizzato da attività desincronizzata (basso voltaggio e frequenza molto elevata), da atonia muscolare e da movimenti oculari rapidi.

Il passaggio fisiologico tra le fasi del sonno (dalla veglia alle fasi 1-3 del sonno NREM ed al sonno REM) non è unidirezionale, ma consiste piuttosto nell'oscillazione tra le varie fasi (ad esempio tra NREM e REM e viceversa), con rapide modificazioni nel tracciato elettroencefalografico, talvolta interrotto da sporadici risvegli [4]. Queste transizioni dal sonno alla veglia e tra le varie fasi del sonno sono regolate da una complessa rete di neuroni, situati a cavallo tra midollo spinale e corteccia.

Negli ultimi anni è stato osservato che il sonno REM non è una fase omogenea, ma è caratterizzato dalla presenza di fluttuazioni spontanee e fisiologiche nell'EEG, conosciute come pattern ciclici alternati (*Cycling Alternating Patterns, CAP*). Nel 1985, Terzano e colleghi [5] descrissero per la prima volta la presenza di un'attività periodica continua, caratterizzata da specifici pattern elettroencefalografici con periodicità di 20-40 secondi. Più nello specifico, questa attività consiste di elementi oscillatori ripetitivi (fase A) e intervalli che interrompono questi elementi ripetitivi (fase B), globalmente chiamati CAP. Questo fenomeno rappresenta una sequenza periodica di eventi fasici spontanei, che avvengono nel sonno NREM come prolungate oscillazioni del livello di attivazione e sono quindi l'espressione del sistema attivatore.

Una precisa ed accurata stadiazione delle diverse fasi di sonno e la differenziazione, sia in termini quantitativi, sia qualitativi, del sonno NREM e del

sonno REM è fondamentale per valutare il sonno in ogni condizione, sia fisiologica sia patologica.

1.1.2 Sonno e sistema nervoso autonomo

Il sonno ed il sistema nervoso autonomo (SNA) interagiscono a multipli livelli: i differenti stadi di sonno sono caratterizzati da importanti modificazioni nella regolazione cardiovascolare autonoma e, di contro, da cambiamenti nel bilancio simpato-vagale possono alterare il processo fisiologico del sonno.

Le diverse fasi di sonno sono infatti associate a cambiamenti della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e dell'attività nervosa simpatica (MNSA) [6]. Durante il sonno NREM si ha una progressiva riduzione di tali elementi, con un maggior decremento nel sonno ad onde lente. La transizione verso il sonno REM, invece, è caratterizzata da un notevole incremento dell'attività simpatica, simile a quella in veglia.

I diversi stadi sono associati a differenti profili di regolazione cardiovascolare autonoma. Il passaggio da veglia al sonno NREM è caratterizzato da un progressivo incremento del tono parasimpatico e, parallelamente, da una riduzione della modulazione simpatica. La transizione dal sonno NREM al sonno REM è accompagnata da un rapido incremento della frequenza cardiaca in quanto caratterizzato da un cambiamento nel bilancio simpato-vagale, a favore della componente simpatica [7-13]. Non solo il sonno REM è associato ad una netta predominanza simpatica, ma gli ultimi periodi di sonno REM sembrano essere caratterizzati da una maggiore prevalenza simpatica se paragonati agli altri stadi REM dello stesso ciclo ipnico. Ciò potrebbe in parte spiegare la possibile relazione tra il *drive* simpatico nel REM di fine sonno e l'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari che si verificano nelle prime ore del mattino [14-17].

Analizzando la transizione sonno-veglia, è stato anche dimostrato che i periodi di veglia differiscono in termini di controllo autonomo a seconda dello stadio del sonno che precede la veglia. La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, infatti, sono maggiori al risveglio dallo stadio S2 che dal sonno REM [18].

1.1.3 Sonno e danno midollare

Soggetti con lesione midollare presentano una più alta frequenza di disturbi del sonno la cui origine appare multifattoriale; possono, infatti, lamentare difficoltà di addormentamento ed insonnia in parte legate alle complicanze della loro patologia di base (dolore, impossibilità a cambiamenti posizionali autonomi, terapia sedativa ed antidolorifica...) e nella maggior parte dei casi risentono anche delle complicate problematiche psicologiche che si sviluppano in seguito al trauma.

La frammentazione del sonno consegue anche alla presenza di disturbi respiratori sonno-relati di cui questa popolazione appare particolarmente affetta. Studi epidemiologici condotti in pazienti tetraplegici hanno dimostrato una prevalenza dei disturbi respiratori in sonno doppia rispetto alla popolazione generale; tuttavia un'aumentata frequenza di disturbi respiratori è stata osservata anche in soggetti con lesioni midollari più basse. La tipologia del disturbo respiratorio in sonno di gran lunga prevalente appare essere quella ostruttiva, anche se tali dati sono stati estratti da popolazioni di pazienti con lesioni spinali, stabilizzate ormai da anni; manca un'accurata analisi di tali disturbi nel periodo immediatamente successivo all'evento acuto. Durante tale fase, detta shock spinale, si assiste a una marcata alterazione vegetativa, ma le possibili relazioni tra disturbi del sonno (in particolare disturbi respiratori) o la presenza di alterazioni autonome non sono approfondite in letteratura.

Nella popolazione generale, tuttavia, è noto che i soggetti con disturbi respiratori in sonno e/o disturbi del movimento possono presentare importanti attivazioni vegetative (arousal autonomici), considerate ormai un possibile fattore di rischio per patologie cardio e cerebrovascolare. È quindi ipotizzabile, anche in questa tipologia di pazienti, l'esistenza di una complessa interazione tra i disturbi del sonno e le alterazioni autonome. La letteratura al momento non fornisce informazioni sufficientemente approfondite circa la complessità di tali interazioni, in quanto gli studi condotti sono prevalentemente focalizzati su singole problematiche e non si ha una

valutazione globale del soggetto con lesione midollare che comprenda l'analisi dell'attività cerebrale simultaneamente agli altri parametri (respiratori, elettromiografici ed elettrocardiografici).

1. 2. IL DANNO MIDOLLARE

1. 2.1 Lesioni midollari

Una lesione spinale o midollare (SCI) comporta l'interruzione delle vie nervose ascendenti e discendenti del midollo spinale; un qualsiasi evento patologico che interrompa la continuità del midollo spinale determina l'impossibilità, da parte dei centri corticali, di comandare e regolare tutto ciò che sta al di sotto della lesione con conseguente "paralisi" motoria (tetra/paraplegia) e vegetativa nonché perdita della sensibilità cutanea e viscerale.

Le lesioni midollari sono quindi degli eventi catastrofici e si manifestano con quadri sindromici diversi sulla base di sede, estensione e natura delle lesioni.

La gravità e l'estensione del danno clinico tuttavia, qualunque sia la causa, dipendono dal livello midollare (cervicale, dorsale, lombare), dall'ampiezza della lesione (completa o incompleta) e dalla velocità con cui la lesione stessa si è realizzata.

Sulla base dell'estensione della lesione sul piano trasversale si distinguono sindromi da interruzione completa del midollo (lesioni complete), di solito su base traumatica o infiammatoria; per lesione completa si intende l'assenza di qualsiasi attività sensitiva e motoria nel più basso elemento sacrale (S4 -S5), cioè quando mancano sia ogni forma di sensibilità alla giunzione muco-cutanea dell'ano sia la contrazione volontaria dello sfintere anale. Quando si ha, invece, la conservazione parziale della motilità attiva e/o della sensibilità al di sotto del livello neurologico di lesione si parla di lesione incompleta (sensibilità conservata alla giunzione muco-cutanea, contrazione volontaria dello sfintere anale esterno).

Una gradazione della lesione è ottenibile con la classificazione Frankel modificata A.S.I.A./I.M.S.O.P. (1996). Immediatamente dopo il trauma si instaura una fase definita di "shock spinale" clinicamente caratterizzata dalla soppressione di tutte le funzioni sotto lesionali motorie, sensitive e viscerali; tutti i movimenti volontari cessano e le attività riflesse viscerali e somatiche sono

abolite. La sensibilità delle aree sotto-lesionali è assente. Alla fase di shock spinale fa seguito una ripresa di attività sotto lesionale (volontaria, spontanea, riflessa) con caratteristiche estremamente variabili.

In relazione alla suddivisione anatomica del midollo spinale ne consegue che una lesione midollare può interessare diversi segmenti del midollo provocando quadri clinici differenti. Nel tempo sono state sviluppate numerose scale di valutazione che assegnano un valore numerico od un grado alla lesione midollare. Frankel *et al* nel 1969 [19] riportarono una scala neurologica stratificata in cinque gradi, da A a E, per caratterizzare i pazienti con lesione midollare post-traumatica:

- grado A: lesione completa, sensitiva e motoria;
- grado B: sotto il livello di lesione solo una funzione sensitiva;
- grado C: conservavano una funzionalità sensitiva e motoria non funzionale
- grado D: permane una funzionalità motoria sotto lesionale non normale;
- grado E: completo recupero senza deficit motori, sensitivi o sfinterici.

Nel 1984 l'A.S.I.A (American Spinal Injury Association) decretò gli standard per la classificazione neurologica dei pazienti con trauma midollare. La valutazione neurologica attribuiva un punteggio motorio (in una scala da 0 a 5 punti) a 10 gruppi muscolari e incorporava la classificazione di Frankel come strumento di valutazione funzionale, ma poiché la funzione sensitiva non era quantificata questi parametri furono quindi rivisti nel 1989 per fornire specifica determinazione del grado di sensibilità. Nel 1992, l'A.S.I.A. quindi indicò nuovi criteri per la classificazione neurologica e funzionale del danno midollare post traumatico in congiunzione con l'I.M.S.O.P. (*International Medical Society of Paraplegia*), includendo punteggi motori, sensitivi (con scala da 0 a 2), e la FIM (scala di misurazione delle abilità funzionali nello svolgimento delle attività della vita quotidiana) e da ultimo nel 1996, l'A.S.I.A./I.M.S.O.P. fornirono un'ulteriore versione modificata degli standard internazionali di classificazione neurologica e funzionale del trauma midollare, che è quella tutt'oggi utilizzata ed adottata a livello internazionale [20].

A = completa	Deficit sensitivo e motorio completo a livello S4-S5
B = incompleta	Deficit motorio completo con conservazione della sensibilità al di sotto del livello neurologico
C = incompleta	La motilità volontaria è conservata al di sotto del livello neurologico e più della metà dei muscoli chiave ha una validità inferiore a 3
D = incompleta	La motilità volontaria è conservata al di sotto del livello neuro e almeno la metà dei muscoli chiave ha una validità uguale o superiore a 3
E = normale	Nessun deficit neurologico (non ipovalidità muscolare, sensibilità integra, non deficit sfinterici, ma possibili alterazione dei riflessi)

Tabella 1. Classificazione danno midollare (ASIA/IMSOP 1996 mod.)

Nell'esame neurologico è necessario seguire uno schema preciso: l'esame dei nervi cranici; la valutazione dell'esame sensitivo; la valutazione della motilità; la valutazione dei riflessi; la valutazione dell'area sacrale.

I dati raccolti con l'esame clinico vengono quindi registrati in una apposita tabella, le cui caratteristiche principali sono l'individuazione di alcuni muscoli e di alcuni punti sensitivi chiave sui quali deve essere focalizzata l'attenzione dell'esaminatore. La scheda consente di definire il livello neurologico, la completezza della lesione ed il grado di deficit. Inoltre, ripetendo l'esame in tempi successivi, si rileva l'evoluzione del quadro neurologico (fig. 3).

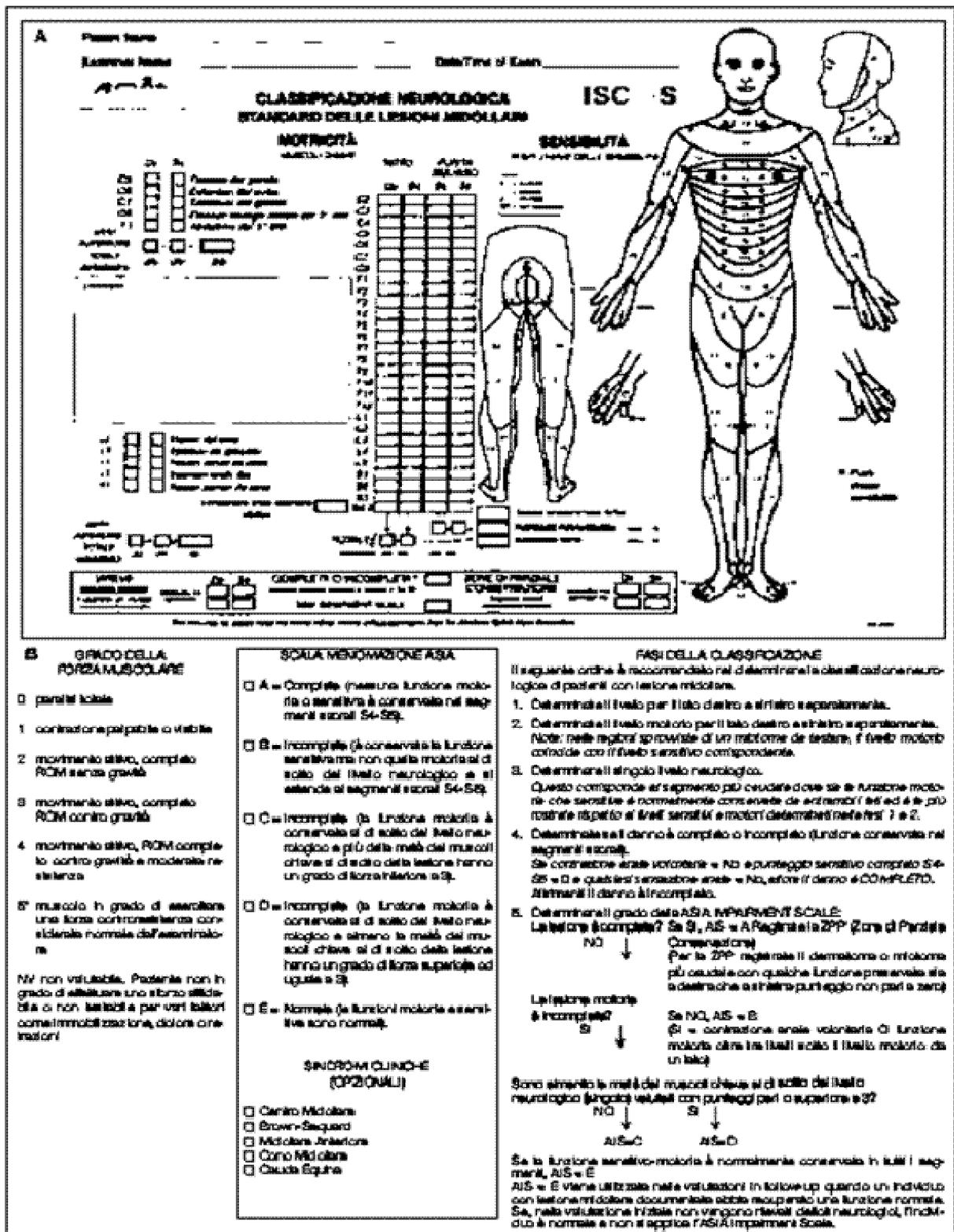


Figura 2. A) classificazione neurologica standard delle lesioni midollari secondo ASIA. B) ASIA impairment scale e modalità da seguire nel processo di classificazione

È noto che il fattore critico per il recupero delle funzioni è rappresentato dal tempo intercorso tra il verificarsi della lesione e l'instaurarsi della terapia.

Proprio per tali motivazioni di notevole importanza è lo sviluppo di un nuovo criterio per lo studio della fase acuta, tanto che è stato proposto un modello in quattro fasi dello Shock Spinale [21].

fase 1, (0–1 giorno)	Fase 2, (1–3 giorni),	Fase 3 (1–4 settim.)	Fase 4, (1–12 mesi),
areflessia/iporeflessia	ricomparsa dei riflessi	iniziale ipereflessia	ipereflessia
Perdita facilitazioni discendenti	Denervazione iperestesia	Rigenerazione assonale	Rigenerazione neuronale

Tabella 2. Fasi dello shock spinale (Ditunno, Spinal Shock Revisited, mod.)

1.2.2 Lesioni midollari e SNA

Le lesioni midollari rappresentano una grave condizione clinica, con importanti conseguenze funzionali, psicologiche ed un elevato impatto socioeconomico. Sebbene negli ultimi anni le possibilità di trattamento abbiano conosciuto un importante avanzamento, la mortalità di tale condizione clinica rimane elevata.

Un fattore che contribuisce a tale dato è costituito dall'alterazione dei normali meccanismi di controllo cardiovascolare, che comporta per esempio una difettosa regolazione delle pressione e disturbi del ritmo cardiaco, quali bradiaritmie e riduzione della variabilità cardiaca [22].

Diversi autori hanno osservato un'associazione inversa tra il livello e la completezza delle lesioni e la disfunzione autonoma studiata tramite la variabilità cardiaca; questo riflette la *down-regulation* del sistema parasimpatico e la diminuita stimolazione simpatica a livello cardiaco. Soggetti con lesioni medio-toraciche possono subire la perdita dell'innervazione adrenergica a livello della vascolarizzazione addominale e degli arti inferiori, mentre quelli con lesioni cervicale e toracica alta hanno diversi gradi di compromissione simpatica cardiaca. C'è, inoltre, una correlazione tra il livello della lesione midollare e la severità delle disfunzioni autonome; per esempio i soggetti con lesioni cervicali presentano un'instabilità della pressione arteriosa, con frequenti episodi, a riposo, di ipotensione alternati a episodi di ipertensione incontrollata [23].

Compromesso risulta anche l'efflusso parasimpatico dal cuore, probabilmente dovuto ai ridotti livelli di attività caratteristici di tali pazienti, che per tale motivo hanno un maggior rischio cardiovascolare. Durante la fase acuta si assiste a una marcata alterazione vegetativa (disautonomia), principale responsabile della morbilità e mortalità in questi pazienti e le possibili relazioni tra disturbi del sonno (in particolare disturbi respiratori) e disautonomia non sono state mai approfondite in letteratura.

Da tempo è noto che, nella popolazione generale, soggetti con disturbi respiratori in sonno e/o disturbi del movimento possono presentare importanti

attivazioni vegetative (arousal autonomici), considerate ormai un possibile fattore di rischio per patologie cardio e cerebrovascolare, quindi è ipotizzabile, in questa tipologia di pazienti, l'esistenza di una complessa interazione tra i disturbi del sonno e le alterazioni autonome, fortemente influenzate anche dagli aspetti psicopatologici e dalle complicanze della patologia di base.

Inizialmente, dopo la lesione, vi è una riduzione o abolizione della sensibilità e del movimento, e delle funzioni riflesse del midollo spinale sotto il livello della lesione, condizione nota come shock spinale [21], comunemente associata ad alterazioni cardiovascolari, specialmente se si tratta di lesioni cervicali. Per quanto concerne la patofisiologia della disreflessia autonoma, sembra essere determinata da un'accentuata attivazione autonoma, conseguente alla perdita del controllo soprasspinale del sistema simpatico ulteriormente complicato da numerosi fenomeni quali: riduzione completa dell'attività simpatica, interruzione dei riflessi, cambiamenti all'interno del midollo spinale, e all'interno dei circuiti periferici [23]. La perdita del controllo inibitorio, conseguente alla lesione midollare, è cruciale nello sviluppo della perdita del controllo autonomo, determinante un'accentuazione dei circuiti riflessi caudali alla lesione, e dei neuroni simpatici pre-gangliari.

Quindi, l'ipotensione, la disreflessia autonoma, le aritmie cardiache (inclusa la bradicardia persistente) sono determinate dalla perdita del controllo soprasspinale del sistema nervoso simpatico che frequentemente si verifica in pazienti con lesione midollare severa a livello di T6 o più alte.

La valutazione della variabilità cardiaca (HRV) è utilizzata come un indice delle regolazioni autonome cardiovascolari e risulta altamente riproducibile in paziente con lesione midollare acuta.

1.3. IL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

1.3.1 Cenni anatomo-funzionali

Il sistema nervoso autonomo (SNA) è deputato alla regolazione dell'attività degli organi viscerali e al controllo dell'omeostasi interna. Consta di due parti: il Sistema Nervoso ortosimpatico (simpatico), che ha una localizzazione toracolombare (T1-L2), ed ha i propri neuroni pregangliari nelle colonne intermediolaterali, mentre quelli postgangliari nei pressi del nevrasse ed il Sistema Nervoso Parasimpatico, a sede cervicosacrale (III, VII, IX, X n.c., S2-S3-S4) con i propri neuroni pregangliari nel tronco encefalico e nel midollo sacrale e quelli postgangliari nei pressi dell'organo bersaglio.

Queste due componenti generalmente agiscono in modo coordinato e reciproco, il simpatico con modalità detta "*fight or flight*" (combatti o fuggi) e parasimpatico del tipo "*rest and digest*" (rimani e digersici).

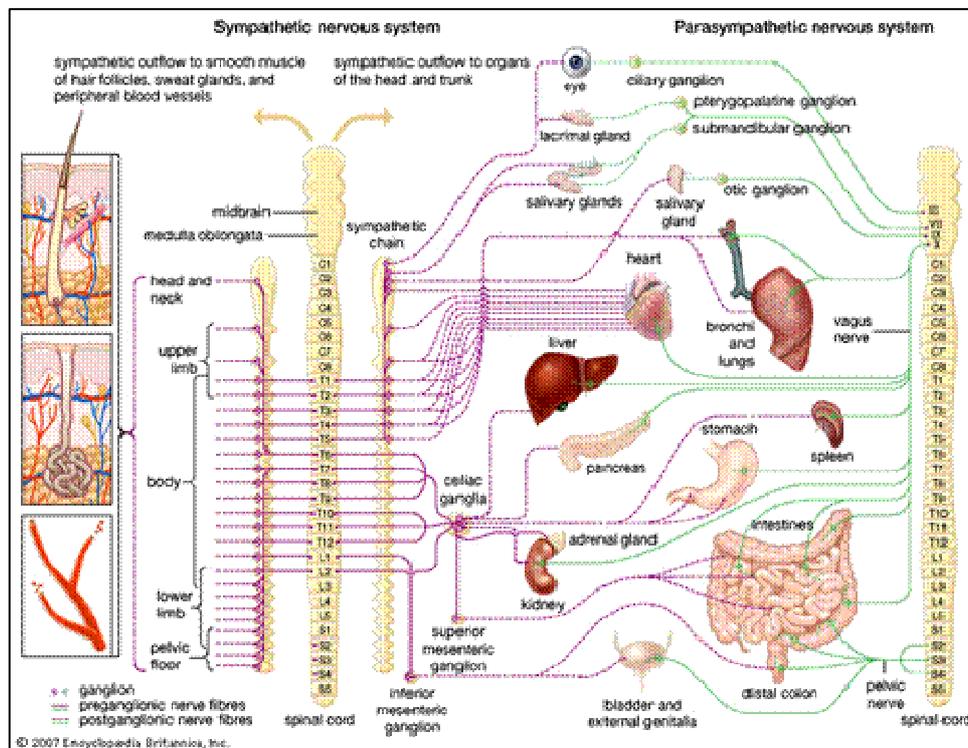


Figura 3. Organizzazione del sistema nervoso autonomo.

Si riconosce ovviamente anche una regolazione autonoma centrale, sia a livello corticale, sia ipotalamico. A livelli della corteccia si ha la funzione associata e sussidiaria di attività motorie (es. stimolazione aree motorie per gli arti, vasodilatazione, piloerezione e sudorazione), mentre a livello del sistema limbico troviamo la regolazione per l'adattamento del comportamento alimentare, sessuale ed emozionale.

A livello ipotalamico, tramite l'asse ipotalamo-ipofisario e le connessioni con il sistema limbico e la formazione reticolare vengono controllate le reazioni istintive di preparazione alla fuga e/o al combattimento (mediate dal SNS), l'attività per restituire energia al mezzo interno (mediate dal SN parasimpatico), e l'attività per mantenere l'omeostasi con il coinvolgimento di entrambe le componenti.

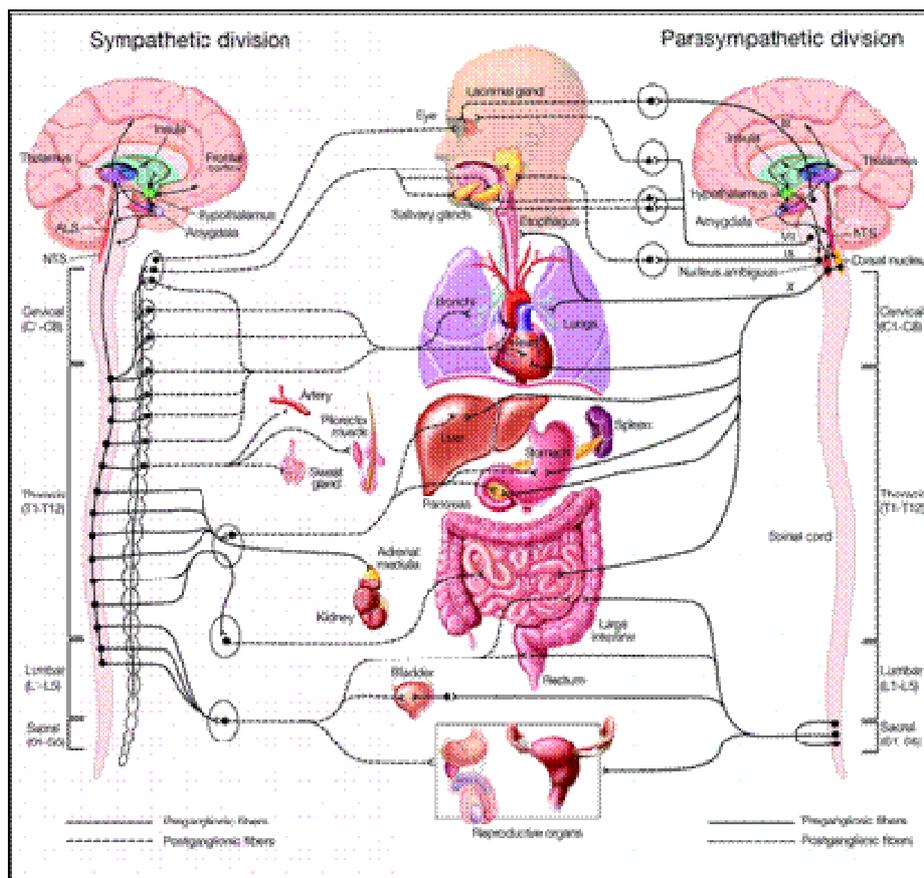


Figura 4. Organizzazione centrale del sistema nervoso autonomo.

Il sistema nervoso vegetativo riveste una notevole importanza, in quanto implicato in diverse funzioni quali cardiache, respiratorie, reazioni vasomotorie, pressorie e chemorecettoriali a livello del seno-carotideo ed aortico, pilomotrice, digestive, sfinteriche e sessuali.

Tra le funzioni cardiocircolatorie, il SNA controlla il ritmo cardiaco (per esempio il simpatico comporta tachicardia, il parasimpatico viceversa bradicardia), e regola la pressione arteriosa e quindi la distribuzione sanguigna agli organi.

1.3.2 Variabilità della Frequenza Cardiaca

Il sistema nervoso vegetativo o autonomo (SNA) è costituito dall'insieme di strutture preposte alla modulazione delle funzioni non soggette al controllo volontario.

Il SNA svolge il suo ruolo regolando istante per istante la funzione cardiaca, vascolare, viscerale e ghiandolare attivando o disattivando ciascuna delle sue due componenti, il sistema nervoso simpatico (SNS) ed il sistema nervoso parasimpatico (SPS). Queste due componenti possono entrambe innervare il viscere, inducendo effetti di segno opposto, eccitatorio o inibitorio, sugli organi bersaglio (come per esempio il cuore, i bronchi ecc), mentre altri organi come l'albero vascolare periferico sono innervati da una sola delle due branche.

Tutti i sistemi fisiologici nell'organismo umano sono caratterizzati da complessi meccanismi di controllo deputati a garantire che alcune variabili vitali, come ad esempio la frequenza cardiaca o la pressione arteriosa, rimangano entro un range definito (omeostasi). Un elevato grado di variabilità fisiologica testimonia stato di salute di un organismo pertanto una perdita di tale variabilità tipicamente caratterizza la malattia critica [24].

Qualsiasi segnale può essere scomposto in una serie di oscillazioni caratterizzate da una determinata ampiezza e frequenza, perciò risulta possibile, partendo dai segnali cardiovascolari, quali ECG e segnale respiratorio, identificare le principali componenti oscillatorie che caratterizzano il segnale. I segnali vengono quindi scomposti in una sommatoria di oscillazioni caratterizzate ciascuna da una certa frequenza ed ampiezza mediante l'analisi spettrale [25-27].

Dalla registrazione dell'elettrocardiogramma di superficie è possibile ricostruire le serie temporali degli intervalli RR, che vengono rappresentate graficamente con il tacogramma mentre dalle variazioni di frequenza e di ampiezza del segnale respiratorio si costruisce il respirogramma.

Lo studio della variabilità della frequenza cardiaca battito-battito (HRV), permette di valutare l'insieme delle oscillazioni ritmiche dovute alla

modulazione simpatica e vagale diretta al cuore e ai vasi. È stato dimostrato che gli indici di modulazione autonoma cardiovascolare sono potenti indicatori prognostici di morbidità e mortalità cardiovascolare.

1.3.3 Variabilità della frequenza cardiaca in sonno

Il sonno è un processo fisiologico fondamentale per la sopravvivenza, se pensiamo che ogni soggetto spende circa un terzo della propria vita dormendo [1]. La stadiazione delle diverse fasi di sonno consente un'accurata analisi qualitativa e quantitativa del sonno non-REM e del sonno REM, ed è fondamentale per la caratterizzazione del sonno sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

Per la stadiazione del sonno ricordiamo che vengono considerati alcuni parametri caratteristici, derivati dallo studio polisonnografico completo: l'attività EEG, i movimenti oculari e il tono muscolare. Il sonno può essere suddiviso in due fasi fondamentali: il sonno REM e il sonno non-REM, che viene a sua volta suddiviso in stadio 1, 2 e 3 (sonno non-REM 1, 2 e 3, rispettivamente N1, N2 ed N3).

Le diverse fasi di sonno si associano a importanti cambiamenti emodinamici, neurali e del controllo autonomo cardiovascolare. Infatti, durante sonno NREM si osserva una progressiva riduzione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e dell'attività nervosa simpatica (MSNA), mentre, al contrario il sonno REM si caratterizza per un notevole incremento di frequenza cardiaca e MSNA a livelli addirittura maggiori rispetto alla veglia.

La valutazione della modulazione autonoma cardiovascolare mediante HRV durante sonno ha mostrato che le diverse fasi di sonno (N1 e 2, N3 e REM) sono caratterizzati da specifiche variazioni del controllo neurovegetativo. La transizione dalla veglia alla fase NREM si accompagna ad una riduzione della variabilità totale e degli indici di modulazione simpatica, mentre la modulazione vagale diventa predominante. Al contrario, durante il passaggio da sonno NREM a sonno REM si osserva una significativa modificazione della bilancia simpato-vagale, con iperattivazione del sistema simpatico e riduzione della componente vagale [7].

Il rapporto LF/HF, indice della bilancia simpato-vagale, si riduce progressivamente durante il SWS e aumenta rapidamente durante il REM a livelli pari a quelli della veglia, suggerendo una predominanza del tono

vagale durante il SWS e del simpatico durante il sonno REM. È interessante notare che i cambiamenti nella variabilità cardiovascolare osservati durante il sonno REM (incremento nella modulazione simpatica) compaiono in realtà diversi minuti prima del suo inizio, quindi durante il sonno NREM, e, solitamente, durano oltre la fine della fase di sonno REM [28].

Lo studio della HRV ha fornito importanti informazioni sulle modificazioni del controllo autonomo cardiovascolare durante sonno sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

1.4 Scopo dello studio

Date le premesse sopra riportate sono quindi ben note sia la presenza di alterazioni cardiovascolari ed autonome in pazienti con lesione midollare acuta sia i cambiamenti del controllo autonomo cardiovascolare nelle diverse fasi di sonno (predominanza della via simpatica nel sonno REM e parasimpatica in sonno NREM), tuttavia mancano dati che contemplino nello stesso tempo tali aspetti. La letteratura non fornisce infatti informazioni sufficientemente approfondite circa la complessità di tali interazioni.

Scopo del presente studio è pertanto la valutazione del controllo autonomo cardiaco in corso di sonno nei pazienti affetti da lesione midollare acuta.

II. MATERIALI E METODI

2.1 Pazienti e criteri di inclusione

Lo studio è stato condotto su una serie consecutiva di pazienti con lesioni midollari acute (entro un anno dall'evento [21]), ricoverati presso il reparto dell'Unità Spinale dell'Ospedale Niguarda di Milano tra Settembre 2010 e Dicembre 2011.

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti di entrambi i sessi, di età superiore o uguale a 18 anni, in grado di fornire il consenso per essere inclusi nello studio. Sono stati inclusi solamente quei pazienti che al momento del reclutamento non presentassero problematiche respiratorie ed, in particolare, non avessero necessità di alcun tipo di ventilazione, ma fossero in grado di mantenere il respiro spontaneo nelle 24 ore.

2.2 Polisonnografia

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una polisonnografia completa direttamente nel reparto di degenza. La registrazione è avvenuta dalle ore 22 alle ore 7 del giorno successivo. Inoltre, sono stati registrati 30 minuti di veglia rilassata ad occhi aperti.

I parametri di registrazione utilizzati comprendevano: canali elettroencefalografici (F3-C3, C3-O1, F4-C4, C4-O2), elettrooculogramma, elettromiogramma del muscolo miloioideo e dei 2 muscoli tibiali, ECG, sensore oronasale, fasce toraco-addominali, saturimetria, sensore di posizione corporea. La stadiazione, il riconoscimento degli eventi respiratori, dei movimenti a carico degli arti inferiori ("leg movement", LM) spontanei o respiratori e degli arousal sono stati eseguiti secondo i criteri dell'American Academy of Sleep Medicine [29].

2.3 Analisi dei dati della variabilità cardiaca

Per l'analisi della variabilità cardiaca sono stati analizzati il segnale ECG e delle tracce respiratorie (flusso oro-nasale e tracce pletismografi che toraco-addominali).

Per tutti i pazienti sono stati analizzati cicli di sonno NREM/REM suddivisi in fasi di sonno in base all'ipnogramma (veglia precedente il sonno (W), NREM - N2 e N3- e sonno REM). Sono stati analizzati i primi due cicli completi di sonno per ciascun soggetto (sonno NREM e REM), usando spezzoni consecutivi di 250 ± 50 battiti suddivisi secondo le diverse fasi di sonno (W, N2, N3 e REM).

Abbiamo evitato spezzoni con alterazioni delle tracce respiratorie (esempio presenza di periodi con apnee/ipopnee o respiro periodico) e abbiamo considerato solo spezzoni ECG associati a respiro stabile e regolare.

Su questi spezzoni è stato applicato l'algoritmo auto regressivo di analisi spettrale successivamente descritto.

2.4 Valutazione del controllo autonomico cardiovascolare

2.4.1 Analisi Spettrale

L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) consiste in una serie di misurazioni delle variazioni dei successivi intervalli RR all'ECG.

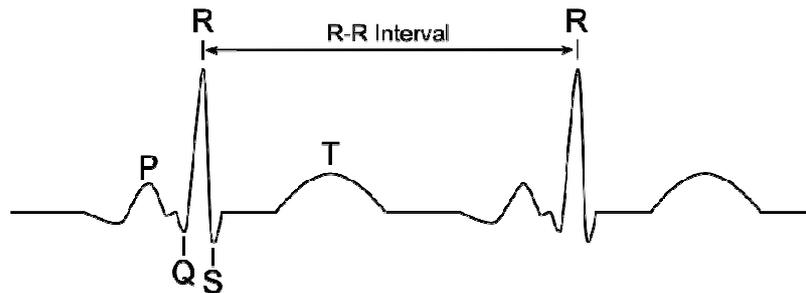


Figura 5. Intervallo RR su tracciato elettrocardiografico

Nel 1996 una Task Force della European Society of Cardiology (ESC) e della North America Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) ha definito gli standard di misurazione, le interpretazioni fisiologiche e gli utilizzi clinici dell'HRV [30].

Dalla registrazione elettrocardiografica è possibile ricostruire le serie temporali degli intervalli RR, che risultano graficamente nel tacogramma (fig. 8).

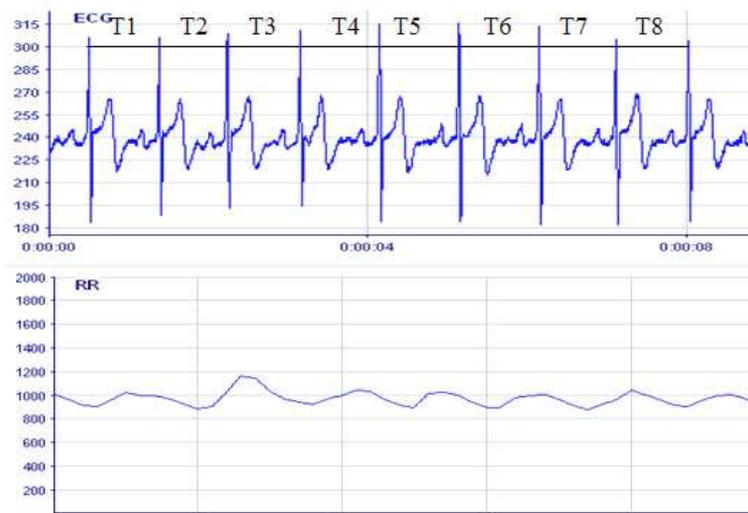


Figura 6. Esempio di segnale di ECG (pannello in alto) e serie temporale degli intervalli RR (pannello in basso).

Le serie temporali sono scomposte in una sommatoria di oscillazioni, ciascuna caratterizzata da una determinata frequenza e ampiezza, utilizzando appositi algoritmi di analisi lineari e non lineari. Un algoritmo di analisi lineare è l'analisi spettrale e mentre l'analisi simbolica è un tipo di analisi non lineare [31].

Vi sono tuttavia delle situazioni nelle quali non è possibile analizzare i segnali ottenuti: pazienti portatori di pace-maker, in fibrillazione atriale o con un numero di extrasistoli > 15%.

Sono stati sviluppati numerosi algoritmi matematici per la determinazione delle componenti oscillatorie delle serie temporali: un algoritmo di tipo auto regressivo per l'analisi nel breve periodo su spezzoni di 200-300 battiti.

L'analisi spettrale è in grado di identificare tre diverse componenti oscillatorie:

- **Very Low Frequency (VLF)**, con frequenza centrale inferiore a 0.04 Hz, indice di oscillazioni lente quali modificazioni ormonali o ritmi circadiani;
- **Low Frequency (LF)**, componente oscillatoria a bassa frequenza (0.04-0.15 Hz), indice di modulazione simpatica;
- **High Frequency (HF)**, componente oscillatoria ad alta frequenza, maggiore di 0.15 Hz, sincrona con la frequenza respiratoria e indice di modulazione vagale.

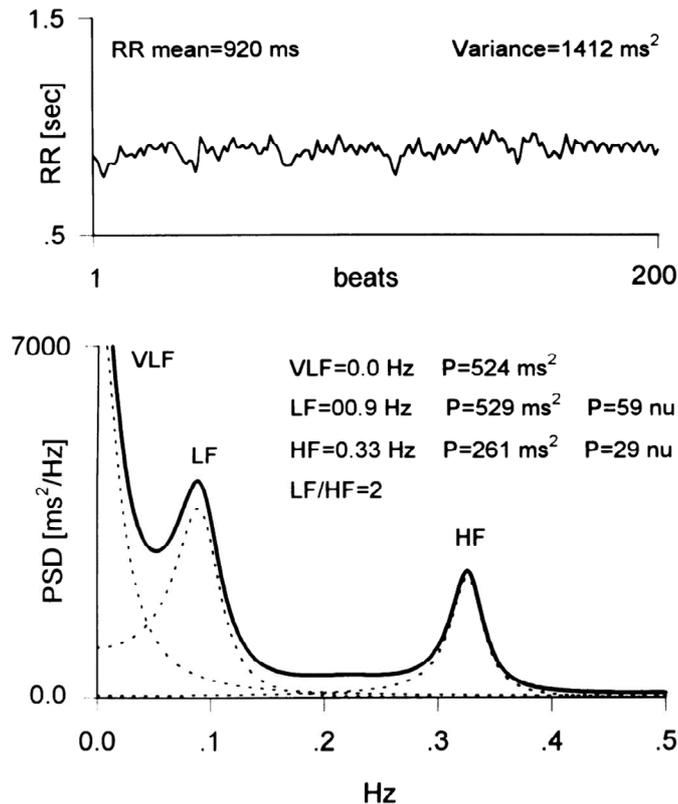


Figura 7. Esempio di ricostruzione della serie temporale dell'ECG, con riconoscimento delle componenti VLF, LF e HF.

L'ampiezza, definita anche potenza, viene calcolata in base all'area sottesa alla curva di ogni componente oscillatoria, ed è espressa in ms².

Le componenti LF e HF possono essere espresse sia in valori assoluti (ms²), sia come unità normalizzate (nu), ottenute dividendo il valore assoluto di una componente per la potenza totale a cui è stata sottratta la potenza delle VLF e moltiplicando per 100, come segue:

- LF nu = [potenza assoluta di LF/(potenza totale – potenza di VLF)] x 100
- HF nu = [potenza assoluta di HF/(potenza totale – potenza di VLF)] x 100

La potenza totale, Total Power (TP) degli intervalli RR è la varianza totale e corrisponde alla somma delle tre bande: VLF, LF e HF [32].

Il rapporto LF/HF è un indice della bilancia simpato-vagale e può essere usato come una misura della sua attività.

2.4.2 Analisi Simbolica

Un ulteriore metodo di studio dei segnali di variabilità cardiaca è l'analisi simbolica, metodica non lineare di analisi basata sull'applicazione di dinamiche simboliche.

A differenza dell'analisi spettrale quella simbolica valuta le due componenti del SNA indipendenti l'una dall'altra ed inoltre in situazioni a ridotta variabilità del segnale, l'analisi simbolica è più sensibile rispetto a quella spettrale. Questo tipo di analisi non lineare, infatti, tiene conto anche dei profili brevi distribuiti nella serie RR ed è utile per studiare le instabilità HRV come nelle aritmie importanti o condizioni associate con un HRV estremamente alterato, come l'insufficienza cardiaca.

L'analisi simbolica e l'analisi spettrale oramai sono considerate complementari nelle capacità di valutare il SNA. L'analisi simbolica è in grado di identificare tre indici principali:

- **0V% (VLF)**, indice di modulazione simpatica;
- **2LV% e 2UV%** indici di modulazione vagale.

2.5 Analisi statistica

I dati sono riportati come media \pm errore standard.

Per l'analisi statistica abbiamo applicato un test ANOVA a due vie per valutare differenze tra i due gruppi (cervicali= C, toracici=T) nelle diverse fasi di sonno.

Una $p < 0.05$ è stata considerata statisticamente significativa.

III. RISULTATI

3.1. Caratteristiche della popolazione

Complessivamente sono stati arruolati 21 pazienti con lesione midollare acuta.

L'età media dei pazienti è pari a 40 ± 0.03 anni (range 18-74 anni) e per quanto riguarda la distribuzione di genere l'81% dei soggetti erano maschi (4 femmine e 17 maschi). Il tempo intercorso tra il trauma e la registrazione polisunnografica era in media di 66 giorni (tempo minimo 24 giorni e massimo 210 giorni).

Solo due pazienti erano affetti da problematiche cardiovascolari, per altro di minore importanza (BAV I grado, ipertensione arteriosa); nessuno dei pazienti era affetto da diabete mellito. Pressoché assenti anche le alterazioni predisponenti disturbi respiratori ostruttivi in sonno (assenza di retro/micrognatia, solo un paziente affetto da ipertrofia tonsillare e macroglossia). L'indice di massa corporea (BMI) medio è risultato pari a 23,22 kg/m². Solamente 4 pazienti erano sovrappeso (BMI > 25 kg/m²).

La natura delle lesioni midollari era per tutti i pazienti di origine traumatica. Il 38% presentava una lesione cervicale (C, n=8), il restante 62% una lesione toracica (T, n=13). Secondo la classificazione ASIA, 15 pazienti (71,4%) presentavano una lesione completa (ASIA A), mentre 6 (28,6%) una lesione incompleta (ASIA B o C).

Le caratteristiche della popolazione sono riportate nel dettaglio nella Tabella 3.

#	Età all'evento	Sesso	BMI	Livello lesione	ASIA	C/I	Th 1	Th 2	Th 3	Th 4
1	18,59	M	21,63	C4-C5	B	0	SI	SI	SI	NO
2	74,82	F	23,03	C4-C5	A	1	NO	NO	SI	NO
3	40,68	M	21,74	C4-C5	C	0	SI	NO	NO	NO
4	40,09	M	22,60	T3	A	1	SI	NO	NO	NO
5	45,38	M	28,37	T6-T7	A	1	SI	SI	SI	NO
6	32,73	F	20,44	T4	A	1	SI	NO	SI	NO
7	23,10	M	21,55	C5-C6	A	1	NO	NO	NO	NO
8	46,48	F	21,80	C5	C	0	SI	SI	SI	SI
9	26,58	F	19,36	T12-L1	A	1	SI	NO	NO	NO
10	36,71	M	27,73	T12	A	1	SI	NO	SI	SI
11	45,00	M	23,66	T2	A	1	SI	NO	SI	SI
12	19,62	M	27,78	T8	A	1	SI	SI	SI	NO
13	43,94	M	22,86	T7	A	1	SI	NO	SI	SI
14	35,96	M	22,40	T5	B	0	SI	NO	SI	NO
15	25,17	M	23,67	T8	A	1	SI	NO	SI	SI
16	38,28	M	23,15	C4-C5	A	1	SI	SI	NO	SI
17	71,99	M	24,61	T9	C	0	SI	NO	SI	SI
18	39,38	M	18,37	T3	A	1	NO	NO	SI	SI
19	53,11	M	30,07	C5-C6	B	0	NO	NO	NO	SI
20	19,42	M	19,03	T4	A	1	NO	SI	SI	SI
21	63,67	M	23,81	C2-C5	A	1	SI	NO	SI	SI

Tabella 3. Dati della popolazione inclusa. Legenda: # = numero progressivo del paziente incluso. **M** = maschio; **F** = femmina; **BMI** = Body Mass Index (h/m²). **Th 1**= farmaci ipnotici/sedativi. **Th 2** = farmaci antispastici. **Th 3** = antidolorifici/oppiacei. **Th 4** = farmaci antidepressivi

3.2 Dati polisonnografici

Il tempo totale di sonno (TST) medio è risultato pari a 465,40 minuti ($\pm 94,96$ SD). La rappresentazione percentuale media dei diversi stadi di sonno NREM, calcolata rispetto al tempo totale di sonno è risultata nella norma. Tuttavia è stata osservata una lieve riduzione della rappresentazione percentuale media del sonno REM (14,25%), che in 7 pazienti (33%) è risultata inferiore al 10%.

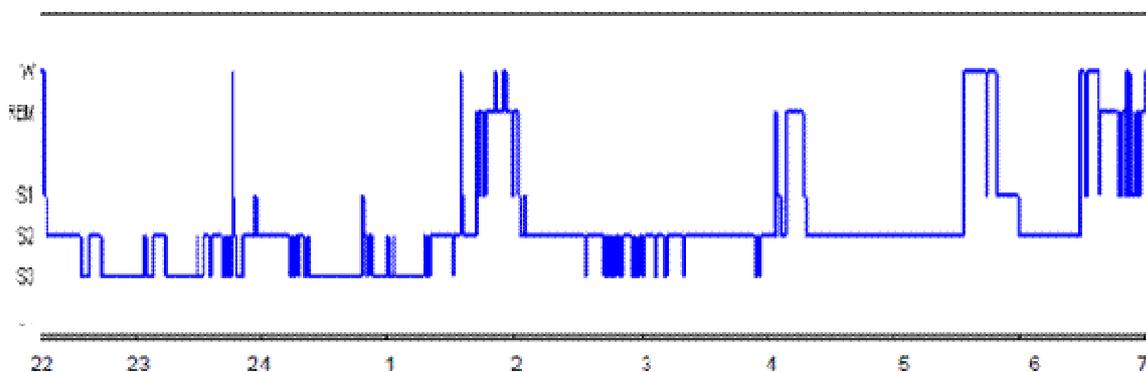


Figura 8. Esempio di ipnogramma con scarsa rappresentazione percentuale di sonno REM (Paziente # 19, lesione C5-C6, A.S.I.A. B; % REM 7,9% del TST).

Per quanto riguarda l'attività respiratoria in sonno, 5 pazienti presentavano un disturbo respiratorio in sonno (indice di apnee-ipopnee/ora di sonno, AHI) che appariva di natura ostruttiva in tutti i soggetti. In particolare, in due pazienti il disturbo era di grado lieve (AHI tra 5 e 15), in 2 di grado moderato (AHI tra 15 e 30) ed in un paziente di grado severo.

dati polisonnografici / soggetti	popolazione generale	cervicali	toracici
TST	465,40 ± 94,96	480,13 ± 79,70	456,35 ± 105,01
% N1	15,44 ± 10,93	18,07 ± 13,26	13,82 ± 9,43
% N2	48,36 ± 11,57	50,34 ± 9,72	47,14 ± 12,79
% N3	21,93 ± 2,56	17,09 ± 12,14	24,9 ± 12,31
% REM	14,25 ± 6,48	14,50 ± 6,55	14,10 ± 6,71
WASO	14,17 ± 11,48	16,80 ± 12,72	12,55 ± 10,85
AHI	7,20 ± 16,32	16,01 ± 24,72	1,78 ± 1,91
ODI	9,31 ± 18,59	19,18 ± 27,74	3,24 ± 4,70
SpO ₂ min	86,9 ± 6,30	84,14 ± 8,34	88,38 ± 4,61
PLM index	22,74 ± 39,03	34,57 ± 49,58	15,46 ± 30,89

Tabella 4. Dati polisonnografici della popolazione studiata e suddivisa per livello lesionale. Legenda: **TST** (*total sleep time*) = tempo totale di sonno. **% N1, N2, N3, REM** = percentuali rispetto al TST. **WASO** (*wake after sleep onset*) = tempo totale di permanenza a letto. **AHI** (*apnea-hypopnea index*) = apnee-ipopnee/ora di sonno. **ODI** (*oxygen desaturation index*) = eventi di desaturazione di ossigeno/ora di sonno. **SpO₂ min** = valore minimo di saturazione di ossigeno. **PLM index** (*periodic leg movement index*) = movimenti periodici agli arti inferiori/ora di sonno. I dati sono riportati come media ± SD.

In 10 pazienti è stata rilevata la presenza di movimenti periodici a carico degli arti inferiori (PLM, *periodic leg movement*). L'indice di movimenti periodici a carico degli arti inferiori per ora di sonno (PLM index) è risultato compreso tra 5 e 25 in 4 pazienti, tra 25 e 50 in altri 3 pazienti e nei rimanenti 3 superiore a 50. In 4 di questi pazienti i PLM permanevano o incrementavano in corso di sonno REM.

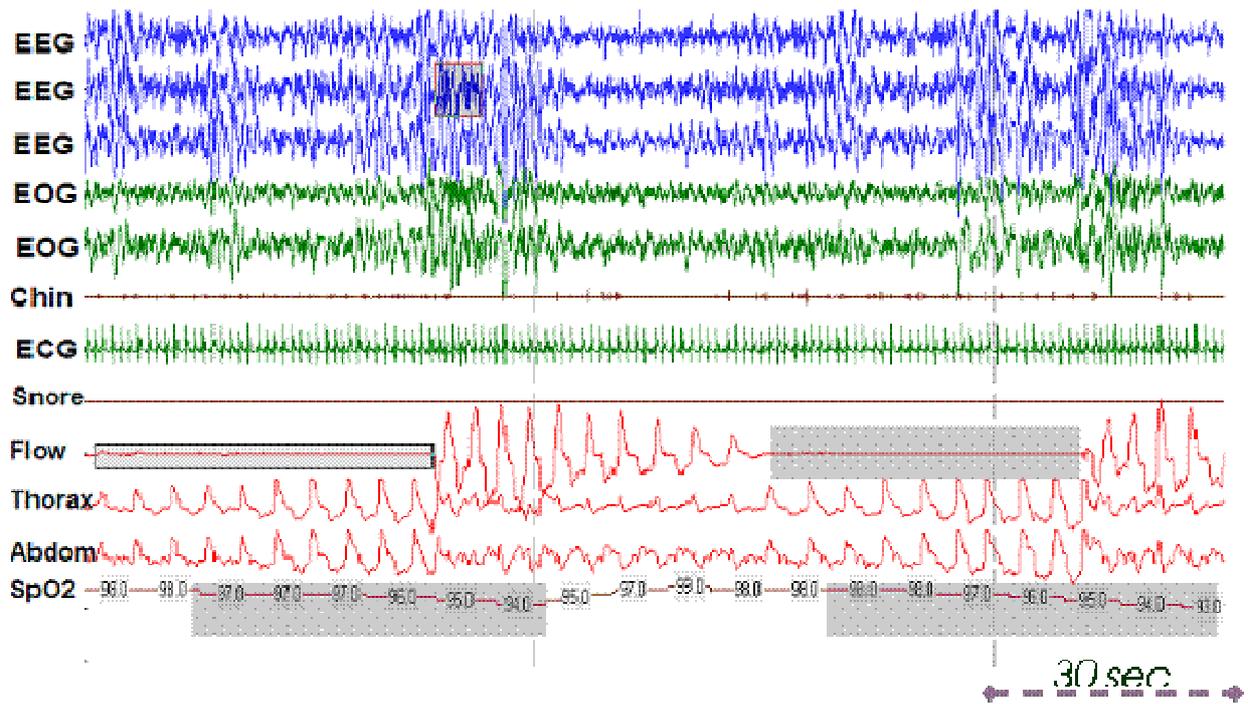


Figura 10. Esempio di apnee ostruttive associate a desaturazioni di grado lieve (pz #2, C4-C5, A.S.I.A A).

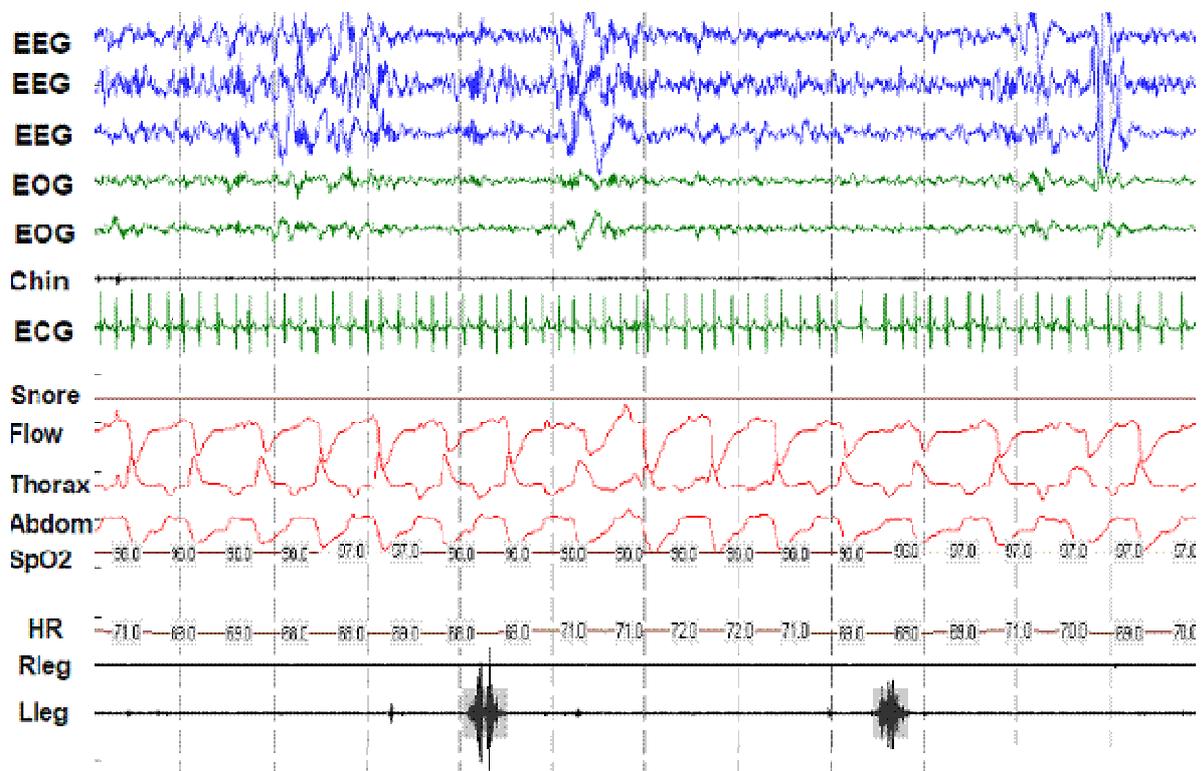


Figura 9. Esempio di PLM durante il sonno NREM (pz # 7 , C5-C6, ASIA C).

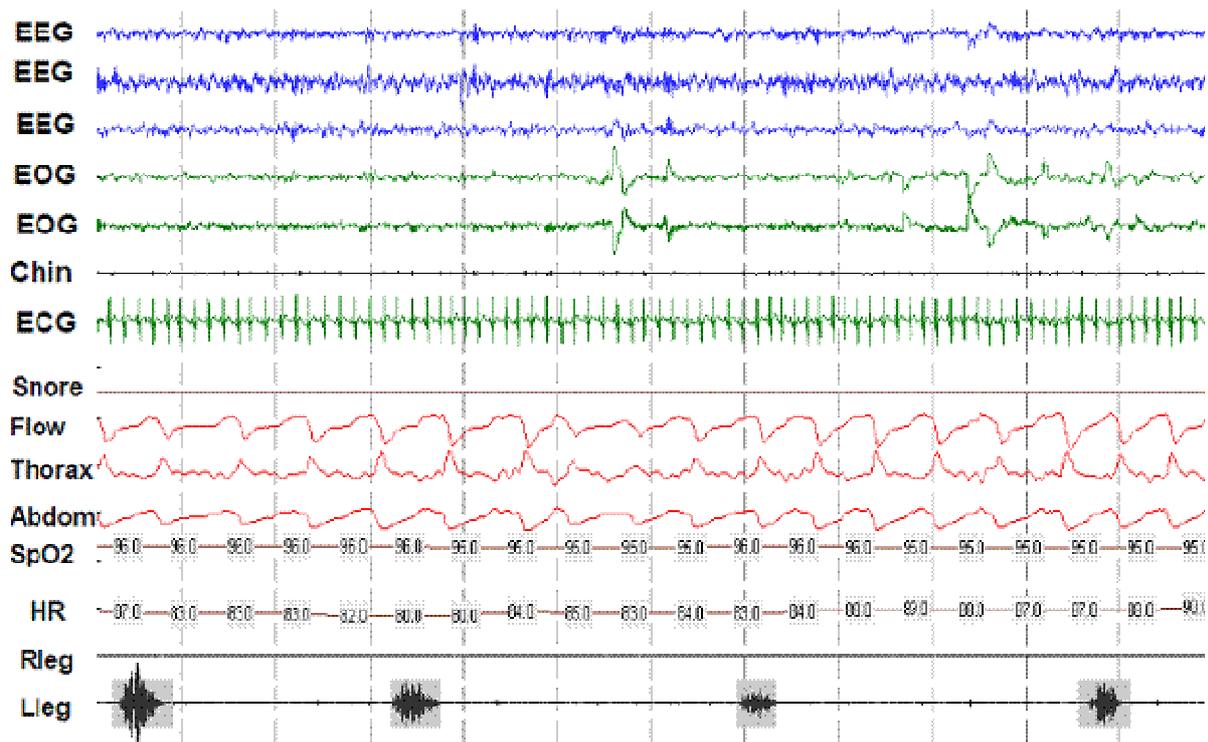


Figura 12. esempio di PLM durante il sonno REM (pz #7 , C5-C6, ASIA C).

Confrontando le caratteristiche polisomnografiche dei pazienti con lesioni cervicali rispetto a quelli con lesioni toraciche, non sono emerse differenze statisticamente significative per quel che riguarda il TST, la rappresentazione percentuale delle diverse fasi di sonno e i PLM. Tuttavia, è stato osservata una maggiore prevalenza del disturbo respiratorio in sonno nei pazienti tetraplegici rispetto ai paraplegici.

3.3 Variabilità Cardiaca

La potenza totale (RRTP) delle frequenze risulta molto dispersa, probabilmente anche per il ridotto numero del campione finora analizzato, per cui non è possibile esprimersi in merito. La variabilità cardiaca, invece, mostra un trend decrescente nel corso dei diversi stadi di sonno, con un minimo che viene raggiunto nelle fasi N3, in entrambi i gruppi di pazienti, senza significatività statistica.

I risultati dell'analisi spettrale hanno rivelato che i pazienti con lesione toracica hanno una maggiore componente oscillatoria a bassa frequenza (LF = indice di modulazione simpatica) e minore componente oscillatoria ad alta frequenza (HF = indice di modulazione vagale) rispetto ai pazienti con lesione cervicale, indipendentemente dalla fase del sonno (42 vs 32 e 52 vs 64, $p < 0,01$). Per quanto concerne l'analisi simbolica, valutando le differenti fasi di sonno, la componente simpatica (0V%) è significativamente ridotta negli stadi di sonno NREM (N2 ed N3) rispetto al sonno REM nei pazienti con lesione toracica (rispettivamente 26 e 22 vs 39%, $p = 0.004$), ed è ridotta nello stadio N3 rispetto al sonno REM nei pazienti con lesione cervicale (18 vs 39%, $p = 0.003$). L'indice di modulazione vagale (2UV%) è ridotto in REM vs al NREM (N2 e N3), per entrambi i gruppi di pazienti.

a. cervicali

stadio	HR	RR TP	RR VLF	RR LFa	RR HFa	RR LFnu	RR HFnu	RR LF/HF
W	62.98 ±6.74	1737.56 ±2151.23	716.99 ±450.62	448.19 ±712.23	571.37 ±1062.84	36.85 ±18.14	61.31 ±18.42	1.79 ±1.63
N2	66.19 ±16.14	2381.25 ±2722.47	875.66 ±731.08	785.29 ±1114.07	718.03 ±961.81	33.18 ±15.88	63.45 ±14.49	1.44 ±0.94
N3	63.72 ±17.89	2485.91 ±3171.71	711.05 ±978.28	520.19 ±749.03	1253.74 ±1833.24	30.69 ±15.90	67.70 ±17.75	1.58 ±2.60
REM	70.13 ±16.59	5602.09 ±8790.41	3448.74 ±4672.53	1705.20 ±3927.23	430.59 ±521.28	29.20 ±26.92	63.74 ±22.88	2.28 ±4.48

b. toracici

stadio	HR	RR TP	RR VLF	RR LFa	RR HFa	RR LFnu	RR HFnu	RR LF/HF
W	72.40 ±10.79	1102.01 ±766.01	799.28 ±622.66	162.57 ±129.31	126.88 ±113.79	38.16 ±14.99	55.83 ±13.44	2.54 ±2.01
N2	69.73 ±13.05	1806.20 ±2015.35	629.28 ±506.30	535.49 ±626.59	623.91 ±1472.94	46.46 ±14.49	50.84 ±16.24	3.12 ±3.12
N3	63.72 ±17.89	2485.91 ±3171.71	711.05 ±978.28	520.19 ±749.03	1253.74 ±1833.24	30.69 ±15.90	67.70 ±17.75	1.58 ±2.60
REM	73.12 ±11.96	2041.38 ±1669.37	1153.43 ±566.32	382.52 ±617.52	489.38 ±1248.36	45.07 ±19.72	50.97 ±20.32	3.33 ±4.29

Tabella 5. Dati relativi all'analisi spettrale in pazienti con lesione cervicale (a) e toracica (b) nelle diverse fasi di sonno. I dati sono riportati come media ± SD.

a. cervicali

stadio	RRP_0v	RR P_1v	RR P_2lv	RR P_2uv
W	28.66 ±17.15	44.64 ±7.10	7.69 ±4.75	18.58 ±12.20
N2	26.88 ±19.46	42.83 ±7.78	10.16 ±7.68	20.13 ±11.89
N3	18.20 ±20.16	41.20 ±7.09	13.63 ±8.49	26.97 ±16.78
REM	39.37 ±19.28	41.51 ±8.91	5.62 ±5.21	13.50 ±9.59

b. toracici

stadio	RRP_0v	RR P_1v	RR P_2lv	RR P_2uv
W	37.71 ±14.44	42.88 ±5.20	4.86 ±4.34	14.55 ±7.07
N2	26.11 ±13.11	45.07 ±5.02	9.96 ±5.77	18.86 ±12.27
N3	22.90 ±11.59	44.80 ±4.64	10.82 ±4.94	21.49 ±12.04
REM	39.01 ±15.39	40.77 ±5.46	5.36 ±4.36	14.86 ±10.07

Tabella 6. Dati relativi all'analisi simbolica in pazienti con lesione cervicale (a) e toracica (b) nelle diverse fasi di sonno. I dati sono riportati come media ± SD.

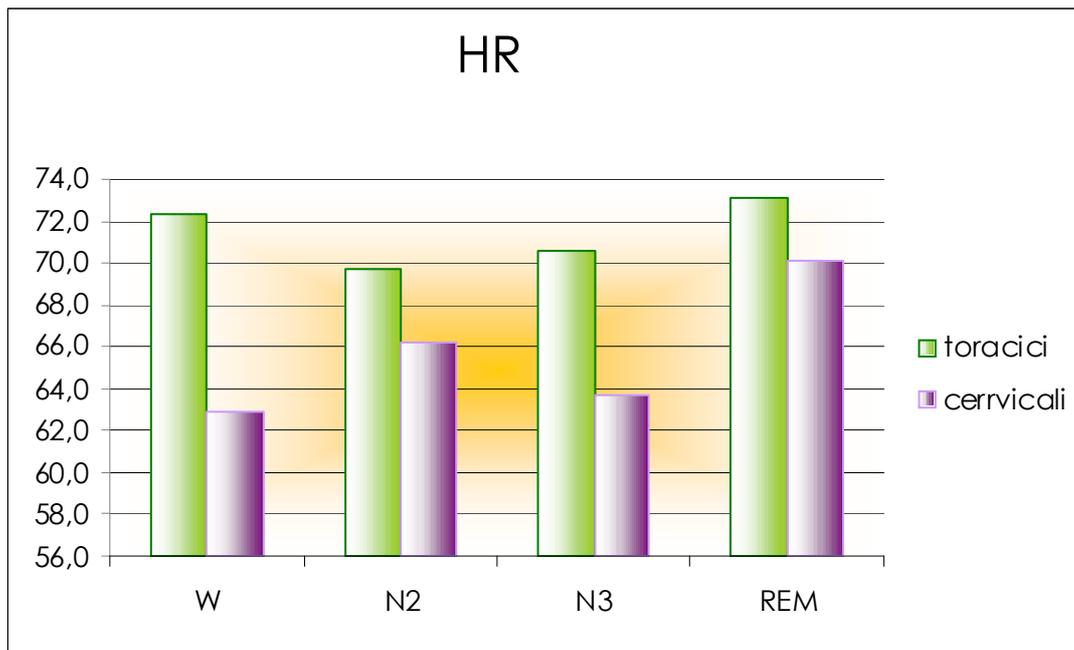


Figura 10. Frequenza cardiaca media (HR) in pazienti con lesioni Toraciche rispetto a pazienti con lesioni Cervicali durante la veglia (W) e le diverse fasi del sonno (N2, N3 e REM).

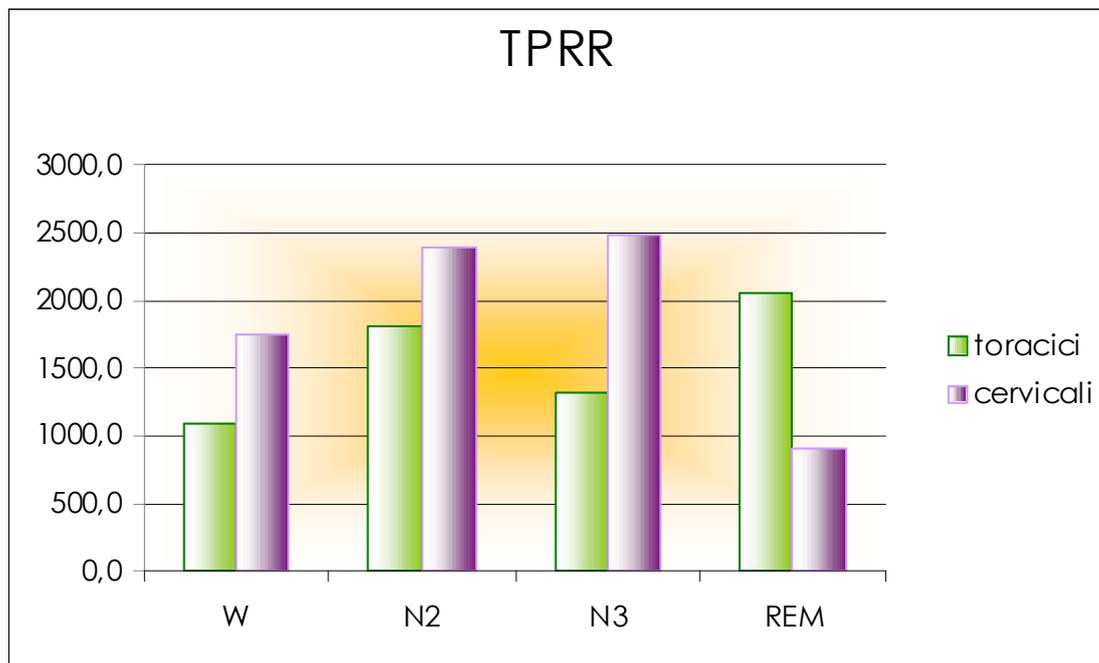


Figura 11. Potenza totale (TP) durante la veglia (W) e le diverse fasi del sonno (N2, N3 e REM), in pazienti con lesione Toracica e pazienti con lesione Cervicale.

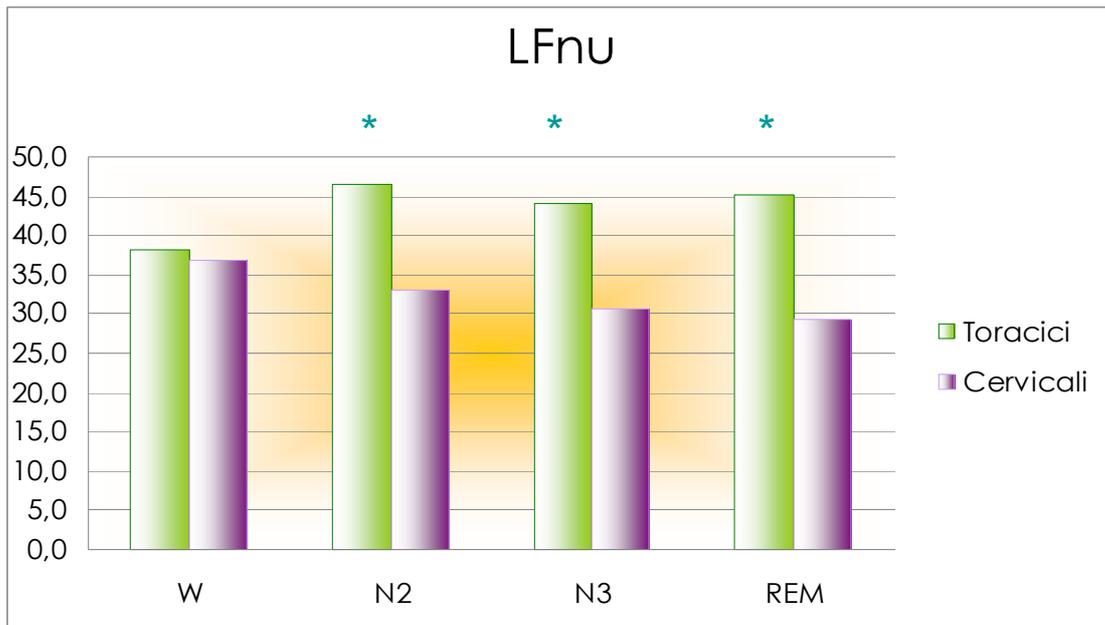


Figura 12. LF, indice di modulazione simpatica, in pazienti con lesione Toracica e Cervicale durante la veglia (W) e le diverse fasi del sonno (N2, N3 e REM). LF è maggiore in pazienti con lesione toracica rispetto ai pazienti con lesione cervicale, indipendentemente dalla fase del sonno.

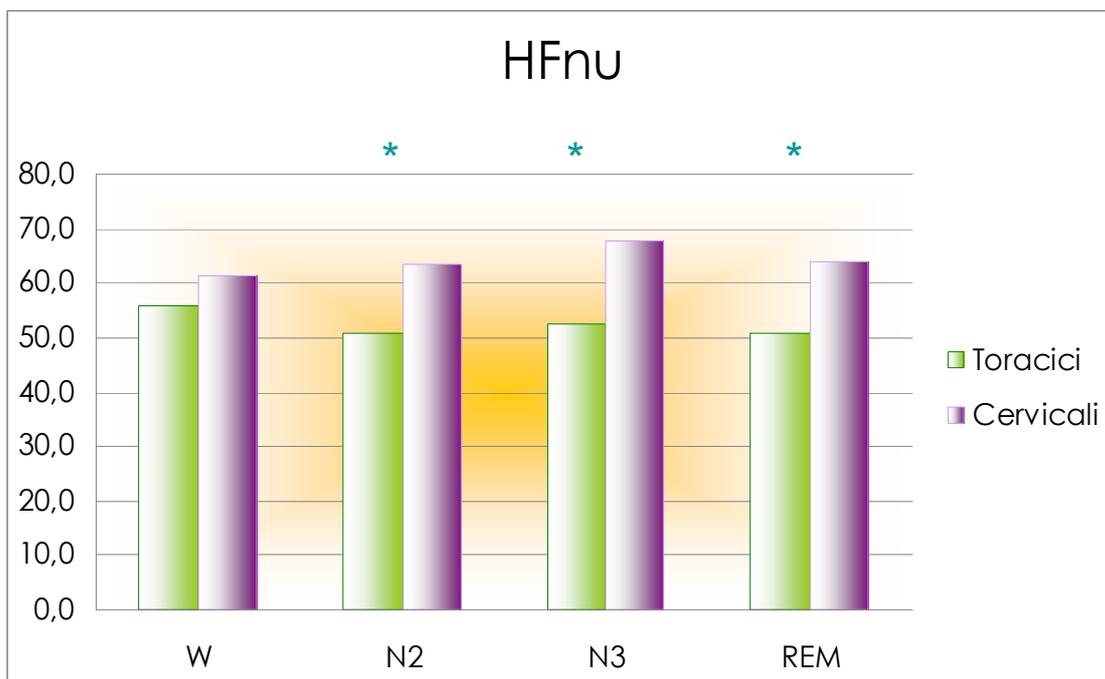


Figura 13. HF, indice di modulazione vagale, in pazienti con lesione Toracica e Cervicale durante la veglia (W) e le diverse fasi del sonno (N2, N3 e REM). HF è minore in pazienti con lesione toracica rispetto ai pazienti con lesione cervicale, indipendentemente dalla fase del sonno.

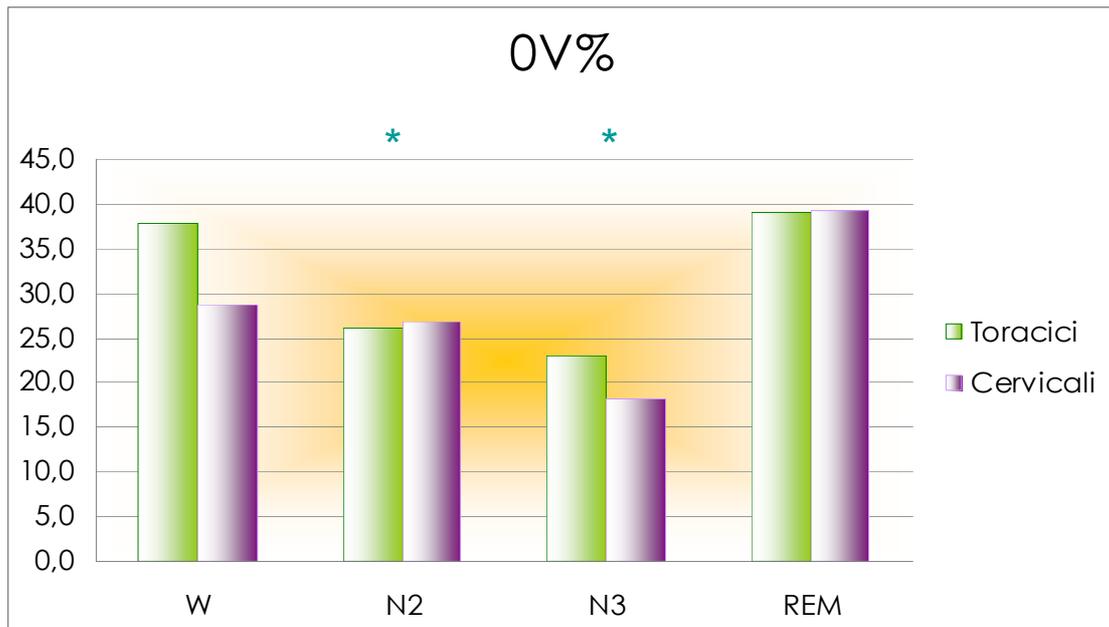


Figura 14. 0V%, indice di modulazione simpatica, in pazienti con lesione toracica e cervicale durante la veglia (W) e le diverse fasi del sonno (N2, N3 e REM). 0V% è significativamente ridotta negli stadi di sonno NREM (N2 ed N3) rispetto al sonno REM nei pazienti con lesione toracica ed è ridotta nello stadio N3 rispetto al sonno REM nei pazienti con lesione cervicale

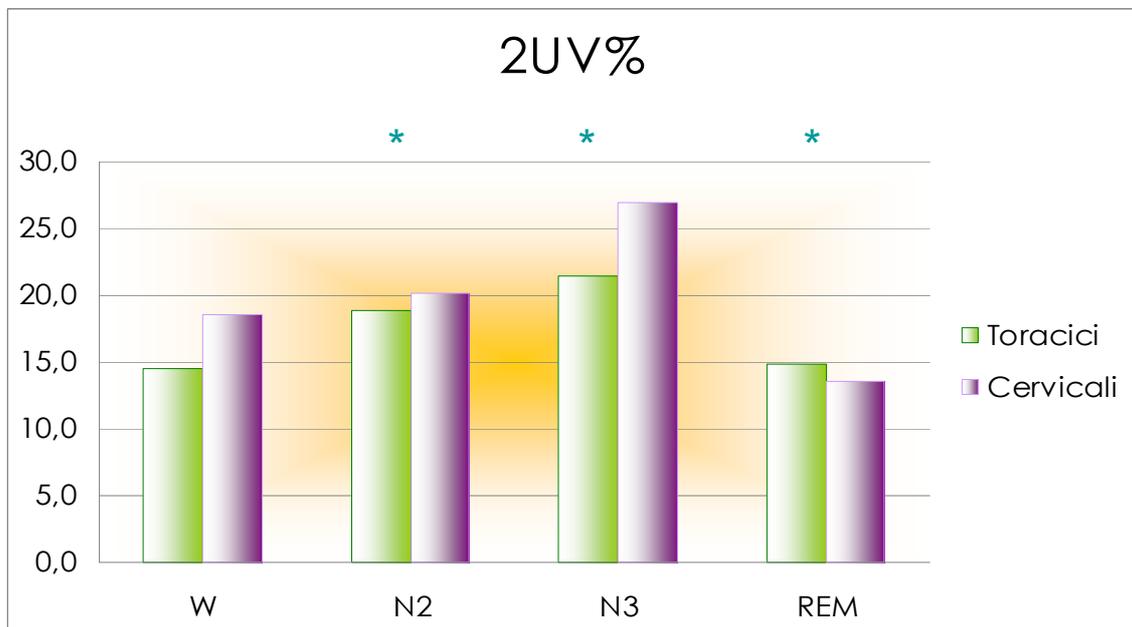


Figura 15. 2UV%, indice di modulazione parasimpatica, in pazienti con lesione toracica e cervicale durante la veglia (W) e le diverse fasi del sonno (N2, N3 e REM). 2UV% è ridotto in REM vs al NREM (N2 e N3), per entrambi i gruppi di pazienti.

IV. DISCUSSIONE

Dal nostro studio evidenziamo i seguenti risultati: in veglia (W) e nelle diverse fasi di sonno (N2, N3 e REM) i pazienti mielolesi con lesione toracica (T) hanno un conservato controllo autonomico cardiovascolare della variabilità cardiaca, mentre una lesione acuta cervicale, ma non toracica, è caratterizzata da una diminuzione della modulazione cardiaca simpatica.

L'analisi simbolica evidenzia come siano mantenuti i cambiamenti dinamici autonomici caratteristici degli stadi NREM (N2, N3) e REM attraverso gli stadi di sonno e siano simili nei due gruppi.

La variabilità cardiaca è caratterizzata da oscillazioni delle componenti a bassa (LF) ed alta frequenza (HF), le cui potenze reciproche forniscono un indice delle modulazione simpato-vagale. Il contributo dei circuiti neurali spinali e sopraspinali alla genesi di tali ritmiche oscillazioni rimane per ora incerto, anche perché è limitato il numero degli studi finora effettuati in merito.

Finora i pochi studi effettuati sono stati condotti o in condizioni di riposo o durante tilt test. A riposo nella maggior parte dei pazienti tetraplegici è osservata solo la componente ad alta frequenza (HF, indicatore di modulazione vagale della frequenza cardiaca), ma in due studi giapponesi in una minor parte dei soggetti parte è stata riscontrata sia la componente HF sia quella a bassa frequenza (LF, marcatore di modulazione simpatica) - inferiori rispetto ai controlli- così come la potenza del rapporto LF/HF era più ampia, a conferma dello spostamento della bilancia simpato-vagale a favore del parasimpatico.

È ipotizzato che la scomparsa della componente LF nei soggetti tetraplegici possa essere causata dalla interruzione delle vie spinali che collegano i centri sopraspinali cardiovascolari con il deflusso simpatico periferico, determinante nella genesi della componente LF stessa [33-34].

Ancora a conferma che una disconnessione di efflusso simpatico dai centri sopraspinali può causare la scomparsa della componente LF spettrale, sono gli studi di Malliani et al che analizzarono sia la variabilità RR sia pressoria di

pazienti tetraplegici a riposo e durante Tilt. In tali studi, inoltre, è stata confermata anche la presenza di LF in una minima parte di pazienti tetraplegici, a supporto di una ritmicità spinale probabilmente modulata dall'attività afferente simpatica [35].

I pazienti tetraplegici possono essere utilizzati come modello ideale in anche perché hanno interrotto le vie simpatiche spinali, ma intatte le vie vagali afferenti ed efferenti dell'arco riflesso dei barocettori. Un ulteriore studio ha evidenziato ancora una volta che mentre nei controlli sia a riposo sia durante tilt entrambe le componenti HF ed LF venivano riscontrate, nei pazienti, veniva evidenziata solo HF osservata in entrambe le condizioni. La sensibilità baroriflessa (BRS), che durante il tilt subiva una diminuzione significativa simile in entrambi i gruppi, era accompagnata da un aumento significativo della potenza di LF solo nei controlli. Tali dati evidenziano ancora una volta come l'integrità simpatica sia necessaria per la modulazione anche delle oscillazioni delle vie barocentriche [36].

Infine, un unico studio, ha effettuato un'analisi delle HRV utilizzando il tempo di transito oro-cecale come finestra sulla modulazione simpatica (è ben noto, infatti, che i pazienti con lesioni del midollo spinale soffrono di molti disturbi gastrointestinali così come un ritardo di transito). Veniva dimostrata una correlazione negativa fra il ritardo del tempo di transito e la riduzione della variabilità cardiaca, sottolineando di nuovo l'importante ruolo dell'attività simpatica [37].

Analizzando i risultati di studi precedenti sulla HRV nei pazienti mielolesi, bisogna considerare alcuni elementi: in primo luogo i dati degli studi epidemiologici sono stati estratti da popolazioni di pazienti con lesioni spesso stabilizzate ormai da anni, mancando un'accurata analisi di tali disturbi nel periodo immediatamente di shock spinale. In secondo luogo le registrazioni sono solo veglia, e non in sonno, durante il quale il controllo autonomo cardiovascolare non è stabile durante le diverse fasi di sonno. È essenziale considerare pertanto i diversi stadi del sonno nell'analisi di HRV. Terzo, nonostante sia ipotizzabile anche in nella fase acuta l'esistenza di una complessa interazione

tra disturbi del sonno e le variazioni autonome, gli studi condotti finora sono prevalentemente focalizzati sulle singole problematiche.

La novità rispetto ai pochi studi presenti sono proprio l'analisi di tali pazienti nella fase acuta e l'analisi combinata delle variazioni autonome durante il sonno (variabili che finora sono state analizzate singolarmente).

4.1 Limiti dello studio e prospettive future

Tra i limiti dello studio ricordiamo l'esiguità del campione finora analizzato e la mancanza di un gruppo - omogeneo per età e sesso- di controllo, che è in corso di reclutamento. Inoltre, le analisi fin ad ora condotte hanno confrontato pazienti con diversi livelli lesionali senza considerare l'eventuale presenza di disturbi del sonno (es. sindrome delle apnee ostruttive in sonno, PLM). È noto infatti, dalla letteratura che pazienti con disturbi respiratori in sonno presentano un'intensa attivazione simpatica che comporta degli effetti cardiovascolari, quali un'importante incremento della pressione arteriosa ed eventi bradicardici/tachicardici. [38] L'aumento della pressione arteriosa attiva i meccanismi di controllo del riflesso barocettivo, inducendo così un temporaneo arresto dell'iperattività simpatica. [39] Gli episodi di apnea ripetuti che inducono ipossiemia, ipercapnia ed alterazioni dell'attivazione circolatoria neurale sono responsabili dell'aumento del tono simpatico durante i cicli del sonno.

I dati polisonnografici della nostra casistica hanno evidenziato la presenza di un disturbo respiratorio in sonno nettamente prevalente nei pazienti con lesioni cervicali. Ulteriore sviluppo di questo lavoro dovrebbe quindi essere quello di confrontare pazienti con lo stesso livello lesionale ma con la presenza o assenza di un disturbo respiratorio in sonno.

Anche la presenza di PLM, che potrebbe risentire della perdita dell'inibizione corticale a seguito della lesione midollare, dovrà essere presa in considerazione valutando l'eventuale correlazione con le alterazioni della microstruttura del sonno (CAP) e le modificazioni vegetative.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Chou TC, Scammell TE, Gooley JJ, Gaus SE, Saper CB, Lu J. Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *J Neurosci*, 2003; 23:10691–10702.
2. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 2005 ; 437: 1257-1263.
3. Saper CB, Cano G, Scammel TE. Homeostatic, Circadian, and Emotional Regulation of Sleep. *The Journal of Comparative Neurology*, 2005; 493:92–98.
4. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep State Switching. *Neuron*, 2010; 68: 1023: 1042.
5. Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep*, 1985; 8(2):137-45.
6. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*, 1993; 328(5):303-7.
7. Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, Rubin BK, Pratt G, Karin J, Akselrod S. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology*, 1995; 45(6):1183-7.
8. Busek P, Vanková J, Opavský J, Salinger J, Nevsímalová S. Spectral analysis of the heart rate variability in sleep. *Physiol Res*, 2005; 54(4):369-76.
9. Crasset V, Mezzetti S, Antoine M, Linkowski P, Degaute JP, van de Borne P.) Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation*, 2001; 103(1):84-8.

10. Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep*, 1999; 22(8):1067-71.
11. Versace F, Mozzato M, De Min Tona G, Cavallero C, Stegagno L. Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle. *Biol Psychol*, 2003; 63(2):149-62.
12. Berlad I, Shlitner A, Ben-Haim S, Lavie P. Power spectrum analysis and heart rate variability in Stage 4 and REM sleep: evidence for state-specific changes in autonomic dominance. *J Sleep Res*, 1993; 2(2):88-90.
13. Vaughn BV, Quint SR, Messenheimer JA, Robertson KR. Heart period variability in sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995; 94(3):155-62.
14. Scholz UJ, Bianchi AM, Cerutti S, Kubicki S. Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiol Behav*, 1997; 62(5):1037-43.
15. Muller JE, Tofler GH, Verrier RL. Sympathetic activity as the cause of the morning increase in cardiac events. A likely culprit, but the evidence remains circumstantial. *Circulation*, 1995; 15;91(10):2508-9.
16. Murali NS, Svatikova A, Somers VK. Cardiovascular physiology and sleep. *Front Biosci*, 2003; 1;8:s636-52. Review.
17. Verrier RL, Josephson ME. Impact of sleep on arrhythmogenesis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2(4):450-9.
18. Goff EA, Nicholas CL, Simonds AK, Trinder J, Morrell MJ. Differential effects of waking from non-rapid eye movement versus rapid eye movement sleep on cardiovascular activity. *J Sleep Res*, 2010; 19(1 Pt 2):201-6.

19. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, Vernon JD, Walsh JJ. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia*, 1969; 7:179-192,
20. American Spinal Injury Association/International Medical Society of Paraplegia (ASIA/IMSOP) International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury patients (Revised). Chicago, IL: *American Spinal Injury Association*; 1996.
21. Ditunno JF, Little JW, Tessler A and Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord*, 2004; 42, 383–395.
22. Myers J, Lee M, Kiratli J. Cardiovascular disease in spinal cord injury: an overview of prevalence, risk, evaluation, and management. *Am J Phys Med Rehabil*, 2007; 86:142–152.
23. Krassioukov A, Claydon VE. The clinical problems in cardiovascular control following spinal cord injury: an overview. *Prog Brain Res*, 2006; 152: 223–229.
24. Kennedy HL. Heart rate variability--a potential, noninvasive prognostic index in the critically ill patient. *Crit Care Med*, 1998; Feb 26(2):213-4.
25. Malliani A, Pagani M, Montano N, Mela GS. Sympathovagal balance: a reappraisal. *Circulation*, 1998; 98(23): 2640–3.
26. Malliani A, Montano N. Heart rate variability as a clinical tool. *Ital Heart J*, 2002; 3(8): 439–45.
27. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Iellamo F. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to

investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 71–80.

28. Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997; 102(5):390-6.

29. Iber C *et al.* *AASM Manual for Scoring Sleep*, 2007.

30. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996, 93:1043-1065.

31. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Iellamo F Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009 ; 33(2):71-80.

32. Malliani A *et al.* Power Spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994 ; 71: 1-2

33. Inoue K, Ogata H, Hayano J, Miyake S, Kamada T, Kuno M, Kumashiro M. Assessment of autonomic function in traumatic quadriplegic and paraplegic patients by spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst*, 1995 Sep 5; 54(3):225-34.

34. Inoue K, Miyake S, Kumashiro M, Ogata H, Yoshimura O. Power spectral analysis of heart rate variability in traumatic quadriplegic humans. *Am J Physiol*, 1990; Jun;258(6 Pt 2):H1722-6

35. Guzzetti S, Cogliati C, Broggi C, Carozzi C, Caldiroli D, Lombardi F, Malliani A Influences of neural mechanisms on heart period and arterial pressure

variabilities in quadriplegic patients. *Am J Physiol*, 1994 Mar; 266(3 Pt 2):H1112-20.

36. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Galante A, Pigozzi F, Nardozi C, Santilli V. Spontaneous baroreflex modulation of heart rate and heart rate variability during orthostatic stress in tetraplegics and healthy subjects. *J Hypertens*, 2001; Dec;19(12):2231-40.

37. Chen CY, Chuang TY, Tsai YA, Tai HC, Lu CL, Kang LJ, Lu RH, Chang FY, Lee SD. Loss of sympathetic coordination appears to delay gastrointestinal transit in patients with spinal cord injury. *Dig Dis Sci*, 2004; May 49(5):738-43.

38. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*, 2008; 118:1080-1011 and *J Am Coll Cardiol* 19(52):686-717.

39. Narkiewicz K, Somers V.K. Cardiovascular variability characteristics in obstructive sleep apnea. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 2001; 90: 89-94.