

S. Parthasarathy
M.J. Tobin

Il sonno in Terapia Intensiva

Ricevuto il 27 Maggio 2003
Accettato l'8 Settembre 2003
Pubblicato online il 16 Ottobre 2003
© Springer-Verlag 2003

Riassunto Le alterazioni del sonno sono estremamente comuni nei pazienti critici, ma i meccanismi di queste alterazioni sono scarsamente conosciuti. Circa metà del sonno totale avviene durante il giorno, e il ritmo circadiano è fortemente diminuito o perso. La semplice osservazione sovrastima ampiamente la durata del sonno e non ne rivela le interruzioni. Perciò sono necessarie registrazioni poligrafiche attendibili per misurare la quantità e la qualità del sonno nei malati critici. I pazienti critici mostrano più frequentemente della norma episodi di eccitazione e risveglio, e una diminuzione della durata del sonno a movimenti rapidi degli occhi (REM) e di quello a onde lente. Il grado di frammentazione del sonno è alla fine equivalente a quello di pazienti che soffrono di apnee notturne ostruttive. Circa il 20% degli episodi di eccitabilità e di risveglio sono correlati al rumore, il 10% è correlato alla necessità di ma-

novre terapeutiche sul paziente, la causa dei restanti episodi non è nota; la gravità della malattia sottostante è probabilmente un fattore importante. La ventilazione meccanica può causare interruzioni del sonno, ma il meccanismo preciso non è definito. L'interruzione del sonno può causare attivazione simpatica e aumento della pressione sanguigna, che possono contribuire alla morbilità del paziente. In soggetti sani, la deprivazione di sonno può deprimere la funzione immunitaria e promuovere la negativizzazione del bilancio azotato. I metodi per migliorare la quantità e la qualità del sonno nei pazienti critici includono l'attenzione al tipo di ventilazione meccanica, la diminuzione del rumore e i farmaci sedativi (anche se questi possono rivelarsi un'arma a doppio taglio)

Parole chiave Sonno · Malattia critica · Ventilazione meccanica · Ventilazione artificiale · Eccitabilità

S. Parthasarathy (✉) · M.J. Tobin
Division of Pulmonary and Critical Care
Medicine Edward Hines Jr.,
Veterans Administrative Hospital,
Loyola University of Chicago Stritch
School of Medicine,
Route 111 N, Hines, IL 60141, USA
e-mail: spartha@lumc.edu
Tel.: +1(708)2022705
Fax: +1(708)2027907

Introduzione

Nel suo romanzo "Ravelstain" il premio Nobel per la letteratura Saul Bellow [1] descrive l'ammissione in una Terapia intensiva e la ventilazione meccanica.

"Ora ero io l'uomo morente: i miei polmoni avevano fallito. Una macchina mi faceva respirare. Incosciente, non avevo idea della morte più di quanto ne abbia un morto. Ma la mia mente (io presumo fosse la mia mente) era piena di visioni, delusioni, e allucinazioni. Questi non erano sogni o incubi. Gli incubi hanno una via di fuga..."

Nonostante l'ovvia importanza del sonno e la sua desiderabilità in un paziente con una malattia grave, noi non conosciamo niente delle visioni, delle allucinazioni e dei sogni esperiti dai pazienti critici come Bellow. Veramente noi conosciamo molto poco sul sonno dei pazienti critici. Ma certamente sappiamo che il sonno in questi pazienti è, di solito, frammentario [2-16] e che le interruzioni del sonno possono influenzare negativamente la prognosi [8, 17]. In questa revisione, discutiamo la natura dei disturbi del sonno nei pazienti critici, le cause potenziali e le possibili terapie.

Tabella 1 Studi sul sonno in pazienti critici

Più di 24 h	Numero di pazienti	Tipo di pazienti	Stadiazione del sonno	Eccitabilità e risvegli per ora	Ventilazione meccanica (%)
Polisonnografia per 24 ore					
Hilton [2]	10	Medici	si	non riportato	non riportato
Aurell [3]	9	Postoperati	si	non riportato	alcuni pazienti
Gottschlic [4]	11	Ustionati	si	>63	100
Cooper [5]	20	Medici	si	39	100
Freedman [6]	22	Medici	si	>11	100
Valente [7]	24	Trauma cronici	si	non riportato	100
Gabor [8]	7	Medici	si	22	100
Polisonnografia solo ore notturne					
Johns [9]	5	Postoperati	si	non riportato	non riportato
Orr [10]	9	Postoperati	si	non riportato	non riportato
Broughton [11]	12	Medici	si	>21	non riportato
Knill [12]	12	Postoperati	si	>21	non riportato
Edwards [13]	21	Medici	si	non riportato	95
Aaron [14]	6	Medici	si	>19	non riportato
Parthasarathy [15]	11	Medici	si	58	100
Richards [16]	64	Medici	non riportato	non riportato	0
Senza polisonnografia					
Woods [18]	4	Postoperati			non riportato
Helton [19]	62	Non riportato			non riportato
Tweedie [20]	15	Medici e postoperati			80
Kong [21]	60	Medici			100
Hurel [22]	223	Medici e postoperati			0
Freedman [23]	203	Medici e postoperati			0
Simini [24]	162	Medici e postoperati			0
Treggiari [25]	40	Postoperati			0
Walder [26]	17	Postoperati			60
Shilo [27]	8	Medici			50
Olson [28]	843	Medici e postoperati			non riportato
Topf [29]	97	Postoperati			non riportato
Nelson [30]	100	Medici			60
Mundingler [31]	24	Medici e postoperati			100
McKinley [32]	14	Medici e postoperati			0

Sonno normale e ritmo circadiano

Adulti giovani e sani hanno due tipi di sonno: il sonno con movimenti rapidi degli occhi (REM) e il sonno non-REM (NREM). Il sonno REM è circa il 25% del sonno totale ed è caratterizzato da episodi di movimento degli occhi, irregolarità del respiro e della frequenza cardiaca, paralisi dei maggiori gruppi muscolari ad eccezione del diaframma e dei muscoli respiratori superiori. Il sonno NREM è diviso in quattro stadi (1, 2, 3 e 4). La progressione del sonno dallo stadio 1 allo stadio 4 si accompagna ad un progressivo incremento della soglia di eccitabilità (cioè la capacità di svegliarsi in risposta ad uno stimolo). Lo stadio 1 interviene all'inizio del sonno ed è anche uno stato di transizione tra gli altri stadi del sonno. Fino al 50% della notte è speso nello stadio 2 del sonno, che è caratterizzato, sull'elettroencefalogramma (EEG), da punte e complessi K. La progressione dello stadio 2 si accompagna alla graduale apparizione sull'EEG di un'attività ad onde lente ad alto voltaggio (superiori a 75 µV e inferiori a 2 Hz). Quando questa attività a

onde lente supera il 20% del tempo per un periodo di 30 secondi, il sonno è categorizzato come stadio 4. Il sonno ad onde lente è considerato il più ristoratore. Il sonno NREM si cicla normalmente con il sonno REM ogni 90 minuti. Il ciclo sonno veglia, invece, è regolato da un orologio biologico che opera in un periodo di 24 ore (ritmo circadiano). Oltre al sonno, l'orologio biologico regola alcuni ritmi fisiologici, comportamentali e biochimici. La secrezione ormonale (cortisolo, ormone della crescita), la temperatura corporea, la funzione immunitaria, il tono muscolare delle coronarie, e il tono della muscolatura liscia bronchiale, solo per nominarne alcuni, mostrano una marcata variabilità circadiana.

Anomalie del sonno nei pazienti critici

Come per i pazienti ambulatoriali il sonno nei pazienti critici è valutato in base alla quantità, alla distribuzione nelle 24 ore e alla mancanza di continuità. Sono anche valutati il tipo e la profondità del sonno REM e NREM (stadi 1, 2, 3 e 4)- e le modalità di distribuzione del sonno nelle 24 ore (ritmo cir-

cadiano). Una misurazione accurata della quantità e della qualità del sonno necessita di registrazioni poligrafiche accurate. La semplice osservazione sottostima in maniera considerevole la durata del sonno [3] e non ne riconosce le interruzioni [3, 13]. La Tabella 1 classifica le ricerche sul sonno in pazienti critici in studi che includevano la registrazione polisunnografica per 24 ore [2-8] la registrazione solamente durante le ore notturne [9-16,] e studi che non la comprendono [18-32]. Viene anche indicato il tipo di popolazione di pazienti, se sottoposti a ventilazione meccanica e se lo stadio del sonno e le interruzioni sono stati riportati adeguatamente. Dei 28 lavori riportati nella Tabella 1, 15 hanno impiegato la polisunnografia [2-16], e 7 hanno incluso la registrazione continua per 24 ore o più [2-8]. Questi studi hanno rivelato che almeno la metà della durata totale di sonno nei pazienti critici avviene nelle ore diurne [5, 8].

I ricercatori hanno spesso riportato conclusioni differenti rispetto all'eventuale privazione di sonno a cui potrebbero essere sottoposti i pazienti critici. Tre gruppi di ricercatori hanno riscontrato che i pazienti critici avevano una durata del sonno normale o vicino alla norma, in media 7-10.4 ore al giorno [4-6]. Tre altri gruppi di ricercatori hanno riscontrato una diminuzione della normale durata del sonno totale: 3.6-6.2 ore al giorno [2, 3, 8]. I ricercatori, in uno degli studi che rivelava una diminuzione della durata del sonno, hanno deliberatamente diminuito i sedativi e gli ipnotici [3], anche se i pazienti negli altri due studi ricevevano sedativi ed erano in privazione di sonno [2, 8]. Anche negli studi che dimostravano una durata adeguata del sonno, i ricercatori hanno notato tra i pazienti ampie variazioni della durata totale. Cooper e coll. [5] hanno riscontrato che alcuni pazienti difficilmente dormivano per più di un'ora mentre altri dormivano per circa 15 ore (Fig.1). La durata totale nello studio di Freedman e coll. variava da 1.7 a 19.4 ore [6]. I pazienti che, in questi studi, rientravano nel quartile più basso per durata del sonno totale chiaramente soffrivano di maggior privazione di sonno. Oltre alle variazioni di qualità del sonno da paziente a paziente la qualità del sonno, nello stesso paziente può variare da notte a notte a causa della gravità della malattia [33], del dolore, delle infusioni sedative e analgesiche. Quindi la privazione di sonno si riscontra in molti, se non tutti, i pazienti critici. Per raggiungere un chiarimento maggiore della frequenza e della gravità della privazione del sonno sono necessari studi longitudinali su un ampio numero di pazienti; dovrà essere essenziale, nella conduzione di questi studi, controllare gli effetti della sedazione, dell'analgesia e l'acuzie della malattia.

Parthasarathy e Tobin [15] in 11 pazienti hanno notato 19 episodi di eccitabilità (brusco spostamento della frequenza dell'EEG di durata superiore a 3 secondi) e 35 episodi di risveglio (caratteristiche elettroencefalografiche compatibili con stato di veglia) all'ora. La frammentazione del sonno totale, (54 episodi di eccitabilità e risveglio all'ora) era più del doppio di quella riscontrata in individui sani controllati con la stessa strumentazione. Anche Cooper e coll. [5] hanno riportato frequenti alterazioni del sonno: con 42 episodi di ri-

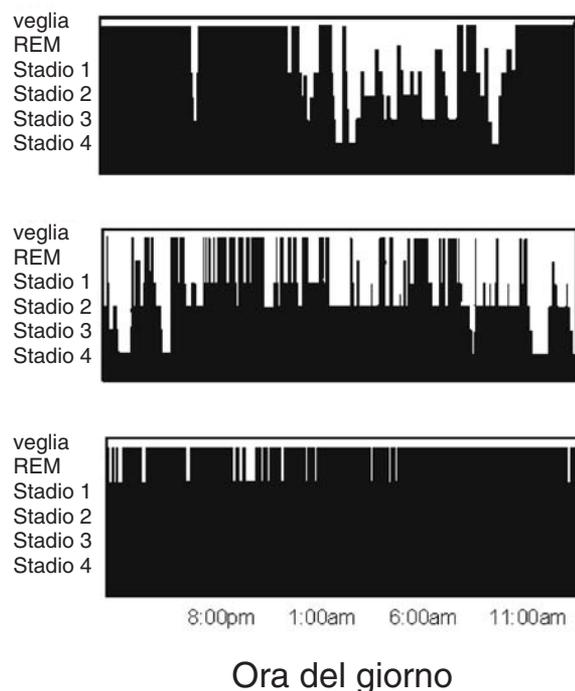


Fig. 1 Stadi del sonno lungo l'asse verticale, su di un periodo di 24 ore in tre pazienti critici con alterazioni del sonno. L'ipnogramma nel paziente 1 (in alto) mostra uno schema normale di sonno notturno. Paziente 2 (*nel mezzo*) ha dormito per il 65% del tempo, predominantemente negli stadi 1 e 2, e si è svegliato ripetutamente. Il paziente 3 (*sotto*) ha avuto isolati episodi di sonno allo stadio 1 ma è rimasto sveglio per la maggior parte delle 24 ore. (Modificato da [5] con permesso).

sveglio ed eccitabilità all'ora. Tuttavia Gabor e coll. [8] hanno riportato un minor numero di alterazioni: 22 episodi di risveglio ed eccitabilità all'ora. Con l'eccezione dei tre studi precedenti [5, 8, 15] i rimanenti ricercatori che hanno controllato i pazienti critici attraverso elettroencefalografia non hanno specificato il numero totale di episodi di risveglio ed eccitabilità [3, 7, 9, 10, 16], rendendo impossibile, per questo aspetto, la comparazione tra gli studi (Tab. 1). Il grado di frammentazione del sonno negli studi sui pazienti critici, comunque è equivalente a quello registrato su pazienti con apnea ostruttiva notturna [34].

Il sonno è normalmente diviso in sonno REM e NREM. Nei pazienti critici il 6% o meno del sonno è REM mentre negli individui normali è circa il 25% [5, 6, 12]. Questa diminuzione del sonno REM è stata attribuita ai farmaci (narcotici) [12], alla mancanza di durata del sonno necessaria a raggiungere il sonno REM [6], a disturbi del ritmo circadiano, malattia concomitante, e a rilascio di endotossine [35, 36]. Inoltre la riduzione del sonno REM potrebbe essere una risposta di adattamento alla malattia critica in quanto il sonno REM è un periodo di squilibrio simpatico-parasimpatico e di aumentata suscettibilità ad alterazioni respiratorie. I pazienti critici mostrano inoltre un minor numero di stadi 3 e 4 di NREM, che sono caratterizzati da un controllo stabile del respiro e sono privi di squilibri simpatico-parasimpatico.

I pazienti critici potrebbero non dimostrare le caratteristiche elettroencefalografiche di sonno e veglia convenzionalmente riscontrate in pazienti ambulatoriali [5]. Cooper e coll. hanno riscontrato che 7 di 20 pazienti in ventilazione meccanica erano in coma e 5 pazienti non esibivano le caratteristiche elettroencefalografiche dello stadio 2 (punte o complessi K). Quattro pazienti hanno dimostrato veglia patologica (una combinazione di comportamenti correlati alla veglia e caratteristiche EEG di sonno a onde lente) che si protraevano per il 26%-68% della registrazione di 24 ore. Solamente 8 dei 20 pazienti hanno dimostrato tracciati elettroencefalografici caratteristici del sonno, e anche questi pazienti avevano una media di 39 episodi di risveglio ed eccitabilità all'ora [5] (Fig.1).

Nei pazienti critici ottenere un tracciato elettroencefalografico attendibile è difficile. Le interferenze elettriche (60Hz) che derivano dalle apparecchiature come le pompe da infusione o dai ventilatori [37] sono comuni; altre interferenze inoltre provengono dalle contrazioni muscolari in pazienti agitati [38]. Per ottenere un segnale elettroencefalografico soddisfacente, che può consistere in pochi microvolts, è necessario applicare gli elettrodi su aree appropriate del cuoio capelluto; la cute necessita di una attenta preparazione per assicurare la minor impedenza al contatto (preferibilmente inferiore a 5 Ohms). Per minimizzare ulteriormente l'interferenza tutti i fili tra il paziente e il preamplificatore devono essere più corti possibile [37]. Problemi addizionali nella conduzione di questi studi sono l'evitare variazioni della terapia sedativa, abbreviare le visite non necessarie del personale ospedaliero e minimizzare gli stati di agitazione.

Alcuni ricercatori hanno studiato i ritmi circadiani nei pazienti critici. Mundigler e coll. [31] hanno misurato la 6-sulfatossimelatonina ogni 4 ore per 24 ore. Comparati con sette pazienti critici non settici e 21 volontari sani, l'ampiezza della fluttuazione circadiana di questo metabolita della melatonina era marcatamente inferiore in 17 pazienti con shock settico

Relazione tra sedazione e sonno

Ai pazienti critici sono spesso somministrati sedativi per aumentare il comfort, diminuire l'ansia e l'agitazione, e promuovere l'amnesia e il sonno [25, 39]. Tuttavia l'infusione continua di sedativi, può prolungare la durata della ventilazione meccanica di 2.5 giorni e prolungare la degenza in UTI di 3.5 giorni [40]. Gli effetti dei farmaci sedativi sulla profondità della sedazione sono stati rigorosamente studiati [39,41, 42] anche se sono ancora poco noti i loro effetti sulla qualità del sonno di pazienti critici [43]. Per un periodo di 5 giorni 40 pazienti critici non intubati sono stati randomizzati a ricevere midazolam o propofol nelle ore notturne [25]. Su una scala a punteggio da 0 a 10 autogestita, entrambi i gruppi hanno riportato una tendenza verso il miglioramento della qualità del sonno: da 6.3 a 7.2. L'infusione è stata titolata per raggiungere un punteggio di 3 o superiore della Scala Ramsey

(un punteggio di 3 indica che il paziente è addormentato ma si risveglia con una vivace stimolazione sulla glabella o un alto stimolo uditivo) [42]. L'autopercezione della qualità del sonno non è stata differente per il propofol e il midazolam (range 0.1-9.7; media 7.2). Alcuni pazienti hanno continuato a valutare la qualità del sonno vicino a zero il quinto giorno. Questi dati indicano che l'autopercezione della qualità del sonno può essere scarsa anche con alte dosi di sedativi nonostante il raggiungimento di un adeguato livello di sedazione. Grave frammentazione del sonno può inoltre verificarsi in pazienti in ventilazione meccanica nonostante la somministrazione di analgesici e sedativi [4, 5].

Alcune discrepanze tra la valutazione della sedazione al letto e il punteggio soggettivo del sonno possono riflettere la limitazione della scala di sedazione di Ramsey [43]. Kong e coll. [21] hanno studiato l'efficacia del midazolam e dell'isofluorane nel ridurre i livelli plasmatici della catecolamine (prelievi ottenuti al raggiungimento dello stesso valore della scala Ramsey). Anche se con entrambi gli agenti si raggiungeva un identico grado di sedazione, l'isofluorane, e non il midazolam, abbassava il livello di catecolamine rispetto ai valori basali. Gli elevati e persistenti valori di catecolamine nei pazienti trattati con midazolam possono aver prodotto le alterazioni del sonno, anche se questa spiegazione resta un'ipotesi in quanto, in questo studio, non era stata utilizzata la polisonnografia.

Le benzodiazepine, gli analgesici narcotici e il propofol sono utilizzati comunemente per la sedazione dei pazienti critici [39]. Le benzodiazepine migliorano gli aspetti comportamentali del sonno. Diminuiscono il tempo necessario all'addormentamento, diminuiscono i risvegli, aumentano la durata e l'efficacia del sonno (durata del sonno come percentuale del tempo passato a letto). Le benzodiazepine, comunque aumentano anche il numero di punte e la frequenza corticale dell'EEG (a basse dosi), diminuiscono la frequenza e l'ampiezza dell'EEG (ad alte dosi) e *sopprimono* il sonno REM e il sonno ad onde lente [44]. Anche se l'importanza clinica di queste alterazioni elettroencefalografiche non è totalmente chiara, un ipnotico ideale non dovrebbe alterare le modalità del sonno normale. I narcotici possono inoltre sopprimere il sonno REM, causare un rallentamento dose dipendente dell'EEG e sopprimere il sonno ad onde lente, lo stadio più ristoratore del sonno [12, 44, 45]. Riassumendo, uno stato farmacologico può superficialmente sembrare sonno, ma può non generare i benefici fisiologici associati al sonno vero.

Fattori che contribuiscono alle alterazioni del sonno

Rumore e staff ospedaliero

Il livello di rumore in UTI varia da 50 a 75 dB, con picchi fino a 85 dB [8, 26, 46-52]. Questo livello di rumore è comparabile a quello di una fabbrica (80 dB) o di un ufficio affollato (70 dB), ed è più alto che in una camera da letto (40 dB) [51] (la scala dei decibel è logaritmica e quindi incre-

menti di 10 decibel significano il raddoppiamento del rumore). Quando si studia la relazione tra UTI e alterazioni del sonno, i ricercatori comunemente attribuiscono l'episodio di eccitabilità al rumore quando la registrazione dell'episodio avviene entro 3 s dopo un aumento di rumore misurabile (superiore a 15 dB) [5, 6]. In questi studi, l'11%-20% degli episodi di eccitabilità è stato attribuito al rumore [5, 6]. Siccome i pazienti critici hanno frequenti episodi di eccitabilità e risveglio (20-68 per ora, Tab. 1) alcuni episodi di eccitabilità possono essere erroneamente attribuiti al rumore. In un gruppo di volontari sani sottoposti alla registrazione audio del rumore in UTI sono stati osservati un anormale numero di risvegli e un minore tempo di sonno totale e REM [50, 53]. I risultati di pazienti sani non possono essere applicati a pazienti critici i quali possono avere una soglia di eccitabilità superiore secondaria alla deprivazione di sonno, agli agenti sedativi e al coma.

Gabor e coll. [8] hanno registrato segnali audio e video in sincronia con la polisinnografia in 7 pazienti ventilati meccanicamente. Il 20% degli episodi di eccitabilità e di risveglio erano correlati a picchi di rumore e solamente il 10% era correlato alle attività terapeutiche sul paziente. La causa del 68% degli episodi di eccitabilità e di risveglio non ha potuto essere identificata [8].

Ventilazione meccanica

Circa il 40% dei pazienti in UTI è sottoposto a ventilazione meccanica [54], ma la ricerca degli effetti precisi della ventilazione meccanica sul sonno è appena iniziata. I pazienti in ventilazione meccanica sono soggetti a considerevoli alterazioni del sonno: fino a 20-63 episodi di eccitabilità e risveglio all'ora [4, 5, 8]. A una prima visita, una comparazione dei pazienti ventilati ai pazienti critici in respiro spontaneo dovrebbe fornire un ragionevole metodo per studiare gli effetti della ventilazione meccanica sul sonno (Tab. 1). Ma questa comparazione potrebbe essere fuorviante per molte ragioni. Primo, la gravità della malattia potrebbe essere maggiore nei pazienti ventilati rispetto a quelli in respiro spontaneo. Secondo, i pazienti in respiro spontaneo sono esposti ad apnee ostruttive, che possono essere prevenute dall'intubazione endotracheale. Terzo, i fattori associati alla ventilazione come maschere, tubi, aspirazioni, sondini naso-gastrici, contenzioni fisiche possono influire sulla frammentazione del sonno [55]. Quarto, i sedativi e gli analgesici sono più probabilmente somministrati durante ventilazione meccanica. Un'allettante maniera per studiare gli effetti della ventilazione meccanica sul sonno potrebbe essere quella di studiare i pazienti tracheostomizzati connettendoli e deconnettendoli al ventilatore per un breve periodo di tempo.

Nonostante i problemi metodologici, i dati suggeriscono che la modalità di ventilazione possa influenzare la qualità di sonno [56, 57]. Meza e coll. [56] hanno dimostrato che il supporto di pressione induce, in soggetti sani, durante il sonno, apnee centrali. In uno studio durato una notte, su 11 pazienti critici Parthasarathy e Tobin [15] hanno osservato una maggior frammentazione del sonno con la modalità di

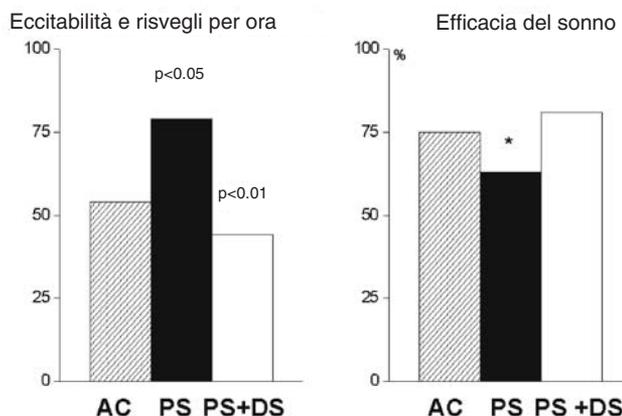


Fig. 2 La frammentazione del sonno (grafico a sinistra) e il sonno efficace (grafico a destra) durante le modalità di ventilazione assistita controllata (AC) e supporto di pressione (PS), con o senza spazio morto (DS). La frammentazione del sonno misurata come il numero di episodi di eccitabilità e risveglio è stata maggiore con modalità di supporto di pressione (barra piena) che durante la ventilazione assistita controllata (barra a righe) o il supporto di pressione con spazio morto (barra vuota). L'efficacia (grafico a destra) era inoltre inferiore durante il supporto di pressione (barra piena) rispetto alla ventilazione assistita controllata (barra rigata) o supporto di pressione con spazio morto (barra vuota). (Modificato da [15] con permesso)

supporto di pressione rispetto alla ventilazione assistita-controllata: 79 versus 54 episodi di eccitabilità e risveglio all'ora (Fig. 2). Sei degli 11 pazienti hanno sviluppato apnee centrali con il supporto di pressione, ma non con la modalità di ventilazione assistita-controllata. L'insufficienza cardiaca è stata più frequente nei pazienti che hanno sviluppato apnea rispetto a quelli che non ne avevano sofferto: 83% versus 20%. Questi risultati enfatizzano il fatto che la ricerca sul sonno in pazienti critici debba essere controllata per la modalità di ventilazione. In questi 11 pazienti, il determinante più importante per le apnee è stata la differenza tra la PCO_2 alla fine dell'atto respiratorio e la soglia di apnea del paziente. Quando la PCO_2 tra un respiro e l'altro era vicina al valore soglia per l'apnea, era più probabile che si verificassero apnee centrali. L'aggiunta di spazio morto determinava un ulteriore aumento, sopra la soglia di apnea, della PCO_2 , diminuiva la somma di episodi di eccitabilità e risveglio da 83 a 44 eventi all'ora (nei pazienti che avevano sviluppato apnea centrale con supporto di pressione), l'efficacia del sonno (tempo di addormentamento come percentuale del periodo di studio) è aumentato dal 63% all'81% con l'aggiunta di spazio morto (Fig. 2).

Altri fattori

I fattori che possono contribuire ad alterazioni del sonno nei pazienti critici includono: malattie acute [2, 3, 11, 12], dolore, luce, e disagio del paziente [17]. Stimoli dolorosi che contribuiscono al disagio del paziente e al risveglio includono: sforzi respiratori [58, 59], ipossiemia [58], ipercapnia [58]. Le oscillazioni delle pressioni intratoraciche sono potenti stimoli per l'induzione di risveglio in volontari sani [60]

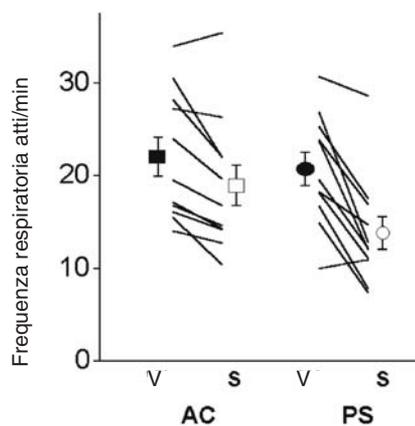


Fig. 3 Frequenza respiratoria durante ventilazione assistita/controllata (AC) e supporto di pressione (PS) in 11 pazienti critici. Per ogni modalità le linee connettono il valore medio per ogni paziente durante la veglia (V, sinistra) e il sonno (S, destra). Comparato con la veglia, la frequenza media respiratoria del gruppo era inferiore durante il sonno (*simboli chiusi*) rispetto alla veglia (*simboli aperti*). La differenza tra sonno e veglia era superiore per il supporto di pressione rispetto alla ventilazione assistita controllata. (Modificato da [15] con permesso)

e nei pazienti con sindrome da resistenza delle alte vie respiratorie [34].

Implicazioni cliniche

Prognosi clinica

La frammentazione del sonno può influenzare la morbilità e la mortalità nei pazienti critici. I pazienti in coma e i pazienti con mancanza di caratteristiche elettroencefalografiche ben definite di stadio 2 del sonno, hanno punteggi fisiologici dello stato di acuzie superiori dei pazienti con sonno frammentario ma ben definito [5]. Alcuni ricercatori non hanno riportato associazioni tra l'acuità della malattia e disordini del sonno [6]. Quindi il contributo dell'acuità della malattia ai disturbi del sonno non è chiara. Dati da modelli animali suggeriscono che la deprivazione di sonno possa portare a morte [61]. Anche se si ritiene improbabile che la deprivazione di sonno in soggetti umani possa portare a morte [62, 63], la conseguenza della deprivazione di sonno è stata studiata unicamente su soggetti sani e non su pazienti critici.

Tra 24 pazienti con coma post-traumatico, 5 dei 6 pazienti che avevano modalità di sonno organizzato sono sopravvissuti, contrariamente a 3 dei 7 pazienti che avevano dimostrato una attività theta-delta a basso voltaggio o frequenza mista senza caratteristiche di sonno definibili; inoltre, la prognosi funzionale è stata migliore per i pazienti con schemi di sonno organizzato [7]. Freedman e coll. [6] hanno riscontrato che 5 di 22 pazienti avevano dimostrato caratteristiche EEG compatibili con encefalopatia da lieve a moderata prima che si manifestassero altre caratteristiche di sepsi; nessuno dei pazienti non settici ha dimostrato queste caratteristiche elettroencefalografiche.

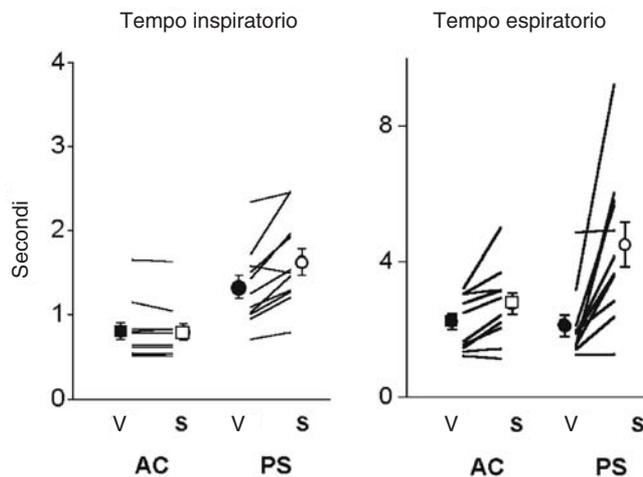


Fig. 4 Tempo inspiratorio (*grafico a sinistra*) e tempo espiratorio (*grafico a destra*) durante ventilazione assistita controllata (AC) e a supporto di pressione (PS) in 11 pazienti critici. Le linee connettono il valore medio per ogni paziente durante la veglia (V, sinistra) e il sonno (S, destra). Durante il supporto di pressione i tempi medi inspiratorio ed espiratorio del gruppo erano maggiori durante il sonno (*simboli chiusi*) rispetto alla veglia (*simboli aperti*). La differenza tra sonno e veglia era superiore per il supporto di pressione rispetto alla modalità assistita controllata. (Modificato da [15] con permesso)

Impostazioni ventilatorie

Tipicamente i medici impostano le modalità di ventilazione durante il giorno senza sapere se il paziente dorme o è sveglio. Comparato allo stato di veglia il sonno determina la riduzione del 33% della frequenza respiratoria in modalità di supporto pressorio e il 15% di diminuzione in modalità assistita/controllata (Fig. 3) [15]. Il livello di supporto di pressione viene comunemente titolato in base alla frequenza respiratoria, che fornisce un ragionevole indice dello sforzo respiratorio del paziente [64, 65]. Se, comunque, il medico titola il supporto respiratorio sulla frequenza respiratoria del paziente addormentato, lo sforzo del paziente aumenterà notevolmente durante lo stato di veglia.

Variazioni delle impostazioni del ventilatore si basano comunemente sulle misurazioni emogasanalitiche. La CO₂ di fine espirazione era superiore in 11 pazienti critici durante il sonno rispetto a quella che veniva osservata durante il periodo di veglia, dell'11% in pazienti con supporto di pressione e del 5% durante la ventilazione assistita/controllata. I pazienti che oscillavano ripetutamente tra il sonno e la veglia dimostravano marcate fluttuazioni della CO₂ di fine espirazione. Il coefficiente di variazione della CO₂ di fine espirazione era 8.7% con il supporto di pressione e 4.7% con pressione assistita controllata [15]. In alcuni pazienti ventilati con supporto di pressione, la CO₂ di fine espirazione può aumentare fino a 7 mmHg durante il sonno rispetto a quella registrata durante lo stato di veglia. Differenze della PCO₂ di questa grandezza, tra lo stato di veglia e il sonno, possono indurre il medico a modificare le impostazioni del

ventilatore anche se queste variazioni non sono necessarie. Di conseguenza possono verificarsi casi di iper o ipo-ventilazione [66]. Comparato allo stato di veglia il sonno causa un incremento del 23% del tempo inspiratorio e del 126% del tempo espiratorio nei pazienti sottoposti a ventilazione con supporto di pressione (Fig. 4). L'aumento del tempo inspiratorio che accompagna il cambiamento dalla veglia al sonno si è associato anche ad un aumento del volume corrente, e la probabile concomitanza di ipocapnia potrebbe spiegare l'insorgere di episodi di apnea durante la ventilazione a supporto di pressione [67, 68]. Questi risultati indicano che gli effetti del sonno sullo schema respiratorio e sugli scambi gassosi hanno importanti implicazioni per la ricerca sull'interazione paziente-ventilatore.

Conseguenze cardiorespiratorie

Nei pazienti ambulatoriali, la frammentazione del sonno può determinare un aumento della pressione sanguigna, l'incremento delle catecolamine sieriche e urinarie, aritmie, progressione dell'insufficienza cardiaca e anche decesso [69, 70]. Disordini del respiro durante il sonno possono causare alterazioni simili nei pazienti critici, anche se mancano prove dirette. Apnee e ipopnee causano ipossiemia [16] che, per contro, può determinare attivazione simpatica e aritmie in pazienti critici; ad ogni modo le prove di questi fenomeni sono aneddotiche [71] e inconcludenti [72].

La frammentazione del sonno indotta da stimoli uditivi può aumentare la pressione sanguigna nei cani [73]. Nei pazienti che soffrono di apnee centrali notturne la maggior causa delle oscillazioni della pressione sanguigna è l'oscillazione della ventilazione con un significativo contributo degli episodi di eccitabilità [73]. Questi ricercatori [73, 74] suggeriscono che l'eccitabilità possa aumentare la pressione sanguigna notturna, secondariamente all'incremento dell'attività simpatica e contribuire a complicanze cardiovascolari [75]. I dati preliminari suggeriscono che la frammentazione del sonno, in pazienti critici, possa elevare la pressione sanguigna [76], ma gli effetti sulla mortalità e sulla morbilità sono sconosciuti.

Gli effetti della deprivazione di sonno [77] sulla risposta ventilatoria sull'ipossia e sull'ipercapnia sono controversi [78]. Per lungo tempo si è pensato che la deprivazione di sonno deprimesse la funzione dei chemocettori [78]. Spengler e coll. [78] comunque hanno recentemente riscontrato che la deprivazione di sonno non altera la risposta ventilatoria all'ipercapnia in soggetti sani. Questa condizione non è stata studiata nei pazienti critici. Lo smorzamento della risposta dei chemocettori può diminuire la capacità del sistema respiratorio e compensare il carico respiratorio durante o dopo sospensione dalla ventilazione meccanica [68]

Infine alcuni pazienti postoperati possono sperimentare un incremento della durata della fase REM del sonno in terza, quarta giornata postoperatoria, secondaria ad una precoce soppressione della fase REM determinata dagli anestetici e dagli analgesici [12]. Siccome il sonno REM è caratterizzato da uno schema respiratorio instabile e da squilibri simpatici/parasimpatici, l'aumento del sonno REM, pre-

cocemente, nel periodo postoperatorio può aggravare il rischio di atelettasie postoperatorie, polmoniti, ipossiemia e morbilità cardiovascolare.

Conseguenze neurologiche

La deprivazione di sonno può contribuire a delirio ed agitazione [19, 79]. In uno studio su 62 pazienti critici, Helton e coll. [19] hanno riscontrato che il 24% dei pazienti sperimentava grave deprivazione di sonno e il 16% deprivazione moderata. Ha manifestato delirio un terzo dei pazienti con alterazioni del sonno, il 10% dei pazienti con alterazioni del sonno moderate e solamente il 3% dei pazienti con sonno adeguato. Lo studio ha alcune limitazioni. Il sonno è stato valutato al letto, dal personale infermieristico e non con la polisonnografia. Non sono stati compiuti interventi e non si è potuta desumere una relazione causa-effetto tra la deprivazione di sonno e delirio. L'agitazione può causare l'elevazione delle catecolamine plasmatiche [21]. Spesso per i pazienti con delirio ed agitazione vengono impiegate alte dosi di sedativi. Quando l'agitazione si risolve, i sedativi possono essere ancora depositati nello strato adiposo e interferire quindi con lo svezzamento dalla ventilazione meccanica.

Conseguenze immunologiche e metaboliche

La deprivazione di sonno può alterare in maniera sfavorevole la funzione immunitaria [80-86]. In 42 volontari sani Irwin e coll. [80] hanno riscontrato che la deprivazione di sonno riduceva l'attività naturale delle cellule N-killer di almeno il 50% e una diminuzione del 50% dell'attività delle cellule linfocitarie killer. Una notte di sonno faceva tornare i valori dell'attività nella norma.

La deprivazione di sonno può promuovere un bilancio azotato negativo ed aumentare la spesa energetica [62, 63, 87]. In sei volontari sani, dopo 24 ore di deprivazione di sonno si è riscontrato un incremento del 7% dell'escrezione di azoto. Alcuni soggetti hanno dimostrato un aumento dell'escrezione di azoto superiore al 20%. Non è noto se alterazioni simili avvengano anche nei pazienti critici.

Conseguenze a lungo termine

La malattia critica ha conseguenze a lungo termine sul sonno [22]. Quando sono stati intervistati 329 pazienti, sei mesi dopo la dimissione dalla UTI, 223 (67%) hanno riferito gravi alterazioni del sonno. La mancanza di un gruppo di controllo rende impossibile distinguere il ruolo della malattia critica rispetto alle condizioni allo stato di salute precedente, alla diagnosi medica concomitante e da altri fattori.

Strategie per diminuire le alterazioni del sonno

Gabor e coll. [8] hanno studiato gli effetti della riduzione del rumore in sei volontari sani mentre dormivano in UTI. Il livello medio di rumore era 51 dB in una UTI aperta e 43 dB in una stanza isolata singola (i rispettivi picchi di livello sono stati 65 dB e 54 dB). La durata del sonno è stata mag-

giore nella stanza isolata rispetto all'UTI aperta, 9.5 versus 8.2 ore, anche se il numero di episodi di eccitazione e risveglio sono stati virtualmente identici in entrambe le condizioni (14 o 15 episodi all'ora) [8]. In sei volontari sani che tentavano di addormentarsi in una situazione rumorosa, Wallace e coll. [53] hanno riscontrato che l'utilizzo di tappi per le orecchie aumentava il sonno REM (20 versus 15%) e diminuiva la latenza del REM (107 versus 148 minuti), anche se il numero di episodi di risveglio non era influenzato (25 versus 27 all'ora). Siccome solamente il 20% della frammentazione del sonno nei pazienti critici sembra essere attribuibile al rumore [8], la riduzione del rumore in UTI potrebbe avere un valore limitato.

Shilo e coll. [27] hanno intrapreso uno studio in doppio cieco controllo/placebo con la melatonina in 8 pazienti critici

con malattia polmonare cronica ostruttiva. Gli Autori concludono che la melatonina ha determinato un aumento del tempo di sonno e una minor frammentazione, anche se le conclusioni non sono ben supportate dai dati.

Conclusioni

La ricerca sui disturbi del sonno in ambulatorio negli ultimi 30 anni ci ha fornito un'importante bagaglio di principi fisiologici. I tempi sono ormai maturi per applicare questi principi ai pazienti critici. La sfida maggiore, come molte altre ricerche sui pazienti critici, sta nella difficoltà di controllo delle influenze confondenti per l'ottenimento di registrazioni altamente affidabili.

Bibliografia

- Bellow S (2000) Ravelstein. Penguin, New York, pp 208
- Hilton BA (1976) Quantity and quality of patients' sleep and sleep-disturbing factors in a respiratory intensive care unit. *J Adv Nurs* 1:453-468
- Aurell J, Elmqvist D (1985) Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *BMJ* 290:1029-1032
- Gottschlich MM, Jenkins ME, Mayes T, Khoury J, Kramer M, Warden GD, Kagan RJ (1994) The 1994 Clinical Research Award. A prospective clinical study of the polysomnographic stages of sleep after burn injury. *J Burn Care Rehabil* 15:486-492
- Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ (2000) Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 117:809-818
- Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ (2001) Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 163:451-457
- Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, Bigagli A, Morghen I, Proietti R, Gigli GL (2002) Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clin Neurophysiol* 113:1798-1805
- Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, Hanly PJ (2003) Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 167:708-715
- Johns MW, Large AA, Masterton JP, Dudley HA (1974) Sleep and delirium after open heart surgery. *Br J Surg* 61:377-381
- Orr WC, Stahl ML (1977) Sleep disturbances after open heart surgery. *Am J Cardiol* 39:196-201
- Broughton R, Baron R (1978) Sleep patterns in the intensive care unit and on the ward after acute myocardial infarction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 45:348-360
- Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA (1990) Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology* 73:52-61
- Edwards GB, Schuring LM (1993) Pilot study: validating staff nurses' observations of sleep and wake states among critically ill patients, using polysomnography. *Am J Crit Care* 2:125-131
- Aaron JN, Carlisle CC, Carskadon MA, Meyer TJ, Hill NS, Millman RP (1996) Environmental noise as a cause of sleep disruption in an intermediate respiratory care unit. *Sleep* 19:707-710
- Parthasarathy S, Tobin MJ (2002) Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1423-1429
- Richards KC, Anderson WM, Chesson AL Jr, Nagel CL (2002) Sleep-related breathing disorders in patients who are critically ill. *J Cardiovasc Nurs* 17:42-55
- Krachman SL, D'Alonzo GE, Criner GJ (1995) Sleep in the intensive care unit. *Chest* 107:1713-1720
- Woods NF (1972) Patterns of sleep in postcardiotomy patients. *Nurs Res* 21:347-352
- Helton MC, Gordon SH, Nunnery SL (1980) The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome. *Heart Lung* 9:464-468
- Tweedie IE, Bell CF, Clegg A, Campbell IT, Minors DS, Waterhouse JM (1989) Retrospective study of temperature rhythms of intensive care patients. *Crit Care Med* 17:1159-1165
- Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C, Harvey JT, Gorman S (1990) Plasma catecholamine concentration during sedation in ventilated patients requiring intensive therapy. *Intensive Care Med* 16:171-174
- Hurel D, Loirat P, Saulnier F, Nicolas F, Brivet F (1997) Quality of life 6 months after intensive care: results of a prospective multicenter study using a generic health status scale and a satisfaction scale. *Intensive Care Med* 23:331-337
- Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ (1999) Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1155-1162
- Simini B (1999) Patients' perceptions of intensive care. *Lancet* 354:571-572
- Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, Gachoud JP, Suter PM (1996) Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med* 22:1186-1190
- Walder B, Francioli D, Meyer JJ, Lancon M, Romand JA (2000) Effects of guidelines implementation in a surgical intensive care unit to control nighttime light and noise levels. *Crit Care Med* 28:2242-2247
- Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, Weinberg U, Dolev S, Komptel B, Shenkman L (2000) Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int* 17:71-76
- Olson DM, Borel CO, Laskowitz DT, Moore DT, McConnell ES (2001) Quiet time: a nursing intervention to promote sleep in neurocritical care units. *Am J Crit Care* 10:74-78
- Topf M, Thompson S (2001) Interactive relationships between hospital patients' noise-induced stress and other stress with sleep. *Heart Lung* 30:237-243
- Nelson JE, Meier DE, Oei EJ, Nierman DM, Senzel RS, Manfredi PL, Davis SM, Morrison RS (2001) Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. *Crit Care Med* 29:277-282

31. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindl-Munda P, Marktl W, Ferti L, Siostrzonek P (2002) Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 30:536–540
32. McKinley S, Nagy S, Stein-Parbury J, Bramwell M, Hudson J (2002) Vulnerability and security in seriously ill patients in intensive care. *Intensive Crit Care Nurs* 18:27–36
33. Parthasarathy S, Tobin MJ (2003) Is sleep disruption related to severity of critical illness (abstract)? *Am J Respir Crit Care Med* 167:A968
34. Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA, Hayes B, Dement WC, Nino-Murcia G (1988) Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 94:32–37
35. Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA (1990) The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 13:297–304
36. Trachsel L, Schreiber W, Holsboer F, Pollmacher T (1994) Endotoxin enhances EEG alpha and beta power in human sleep. *Sleep* 17:132–139
37. Prior PF (1985) EEG monitoring and evoked potentials in brain ischaemia. *Br J Anaesth* 57:63–81
38. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML (2001) Validating the sedation agitation scale with the bispectral index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 27:853–858
39. Kress JP, Pohlman AS, Hall JB (2002) Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1024–1028
40. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471–1477
41. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1338–1344
42. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R (1974) Controlled sedation with alphaxalone-alphadalone. *BMJ* 2:656–659
43. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA Jr, Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD (2002) Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30:119–141
44. Wauquier A (1993) EEG and neuropharmacology. In: Niedermeyer E and Da Silva FL (eds) *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 619–629
45. Sebel PS, Bovill JG, Wauquier A, Rog P (1981) Effects of high-dose fentanyl anesthesia on the electroencephalogram. *Anesthesiology* 55:203–211
46. Cropp AJ, Woods LA, Raney D, Bredle DL (1994) Name that tone. The proliferation of alarms in the intensive care unit. *Chest* 105:1217–1220
47. Bentley S, Murphy F, Dudley H (1977) Perceived noise in surgical wards and an intensive care area: an objective analysis. *BMJ* 2:1503–1506
48. Soutar RL, Wilson JA (1986) Does hospital noise disturb patients? *BMJ* 292:305
49. Topf M, Davis JE (1993) Critical care unit noise and rapid eye movement (REM) sleep. *Heart Lung* 22:252–258
50. Topf M (1992) Effects of personal control over hospital noise on sleep. *Res Nurs Health* 15:19–28
51. Woods NF, Falk SA (1974) Noise stimuli in the acute care area. *Nurs Res* 23:144–150
52. Kahn DM, Cook TE, Carlisle CC, Nelson DL, Kramer NR, Millman RP (1998) Identification and modification of environmental noise in an ICU setting. *Chest* 114:535–540
53. Wallace CJ, Robins J, Alford LS, Walker JM (1999) The effect of earplugs on sleep measures during exposure to simulated intensive care unit noise. *Am J Crit Care* 8:210–219
54. Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, Cide D, Goldwaser R, Soto L, Bugedo G, Rodrigo C, Pimentel J, Raimondi G, Tobin MJ (2000) How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1450–1458
55. Mehta S, Hill NS (2001) Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 163:540–577
56. Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M (1998) Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* 85:1929–1940
57. Hotchkiss JR Jr, Adams AB, Stone MK, Dries DJ, Marini JJ, Crooke PS (2002) Oscillations and noise: inherent instability of pressure support ventilation? *Am J Respir Crit Care Med* 165:47–53
58. Gleeson K, Zwillich CW, White DP (1990) The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 142:295–300
59. Preas HL 2nd, Jubran A, Vandivier RW, Reda D, Godin PJ, Banks SM, Tobin MJ, Suffredini AF (2001) Effect of endotoxin on ventilation and breath variability: role of cyclooxygenase pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 164:620–626
60. Issa FG, Sullivan CE (1983) Arousal and breathing responses to airway occlusion in healthy sleeping adults. *J Appl Physiol* 55:1113–1119
61. Rechtschaffen A, Gilliland MA, Bergmann BM, Winter JB (1983) Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science* 221:182–184
62. Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA, Kushida CA, Gilliland MA (1989) Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep* 12:68–87
63. Bonnet MH (2000) Sleep deprivation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) *Principles and practice of sleep medicine*. Saunders, Philadelphia, pp 53–71
64. Jubran A, Van de Graaff WB, Tobin MJ (1995) Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152:129–136
65. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F (2001) Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1059–1063
66. Younes M (1994) Mechanisms of respiratory load compensation. In: Dempsey JA, Pack AI (eds) *Regulation of breathing. Lung biology in health and disease*. Vol. 79. Dekker, New York, pp 867–922
67. Dempsey JA, Skatrud JB (2001) Apnea following mechanical ventilation may be caused by nonchemical neuromechanical influences. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1297–1298
68. Younes M (2001) Apnea following mechanical ventilation may not be caused by neuromechanical influences. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1298–1301

69. Leung RS, Bradley TD (2001) Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:2147–2165
70. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD (2000) Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 102:61–66
71. Wellens HJ, Vermeulen A, Durrer D (1972) Ventricular fibrillation occurring on arousal from sleep by auditory stimuli. *Circulation* 46:661–665
72. Marin JM, Carrizo SJ, Kogan I (1998) Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction: clinical implications of the association. *Sleep* 21:809–815
73. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA (1997) Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 99:106–109
74. Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, Fitzgerald F, Kleiman J, Douglas Bradley T (2000) Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:808–813
75. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, Waravdekar N, Zwillich C, Sinoway L (1995) Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol* 79:581–588
76. Parthasarathy S, Laghi F, Jubran A, Tobin MJ (2002) Does ventilator mode influence blood pressure oscillations in critically ill patients (abstract)? *Am J Respir Crit Care Med* 165:A165
77. Cheshire K, Engelman H, Deary I, Shapiro C, Douglas NJ (1992) Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med* 152:538–541
78. Spengler C, Shea S (2001) Sleep deprivation per se does not decrease the hypercapnic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1124–1128
79. McGuire BE, Basten CJ, Ryan CJ, Gallagher J (2000) Intensive care unit syndrome: a dangerous misnomer. *Arch Intern Med* 160:906–909
80. Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC (1996) Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J* 10:643–653
81. Dinges DF, Douglas SD, Hamarman S, Zaugg L, Kapoor S (1995) Sleep deprivation and human immune function. *Adv Neuroimmunol* 5:97–110
82. Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, Campbell DE, McMann JM, Whitehouse WG, Orne EC, Kapoor SC, Icaza E, Orne MT (1994) Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest* 93:1930–1939
83. Palmblad J, Petrini B, Wasserman J, Akerstedt T (1979) Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosom Med* 41:273–278
84. Moldofsky H, Lue FA, Davidson JR, Gorczynski R (1989) Effects of sleep deprivation on human immune functions. *FASEB J* 3:1972–1977
85. Boyum A, Wiik P, Gustavsson E, Veiby OP, Reseland J, Haugen AH, Opstad PK (1996) The effect of strenuous exercise, calorie deficiency and sleep deprivation on white blood cells, plasma immunoglobulins and cytokines. *Scand J Immunol* 43:228–235
86. Brown R, Pang G, Husband AJ, King MG (1989) Suppression of immunity to influenza virus infection in the respiratory tract following sleep disturbance. *Reg Immunol* 2:321–325
87. Scrimshaw NS, Habicht JP, Pellet P, Piche ML, Cholakos B (1966) Effects of sleep deprivation and reversal of diurnal activity on protein metabolism of young men. *Am J Clin Nutr* 19:313–319