

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR – STRASBOURG

Année 2004

N°

Thèse

Pour obtenir le grade de

**Docteur de l'Université de STRASBOURG**

Discipline: Sciences du Vivant

Domaine : Physiologie Humaine

Présentée et soutenue publiquement par

VIOLA Antoine

Le 15 Juin 2004

**La Variabilité Cardiaque au Cours des Cycles de Sommeil  
chez l'Homme: un Test d'Evaluation de l'Activité du  
Système Nerveux Autonome**

JURY

<b>B. GOICHOT</b>	Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Strasbourg	Rapporteur interne
<b>P. LINKOWSKI</b>	Professeur, Cliniques Universitaires de Bruxelles	Rapporteur externe
<b>J.P. LIBERT</b>	Professeur, Université de Picardie Jules Verne, Amiens	Rapporteur externe
<b>B. METTAUER</b>	Praticien Hospitalier, Chef de Service de Cardiologie, Colmar	Examineur
<b>G. BRANDENBERGER</b>	Ingénieur de Recherche, CNRS, Strasbourg	Directeur de Thèse



*A mes parents,  
avec toute mon affection et ma gratitude*

*A mon petit frère,  
qui a toujours cru en moi*

*A ma chère et tendre,  
pour sa patience et pour tout le reste*

*A la mémoire des mes grands-pères et de olina qui attendaient cet ouvrage avec fierté*

## REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur B. GOICHOT

Monsieur le Professeur P. LINKOWSKI

Monsieur le Professeur J.P. LIBERT

Monsieur B. METTAUER

La qualité de vos travaux est pour moi un exemple.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ce travail.

Un remerciement particulier à **Madame Brandenberger** pour sa disponibilité, sa clairvoyance, ses encouragements qui m'ont beaucoup aidé tout au long de ces années. Et surtout je voudrais souligner sa patience et ses précieux conseils donnés, autant pour les directives de recherches que pour l'écriture et la présentation des différents manuscrits, contribuant ainsi à ma formation dans le domaine de l'écrit scientifique.

Je vous en remercie sincèrement.

Je tiens également à remercier

Tous ceux qui ont participé à ces expériences, et qui m'ont permis de mener à bien ces travaux de recherche.

Michèle Siméoni, Daniel Joly, Jean Ehrhart et Fabienne Goupillot, sans qui rien n'aurait été possible.

Ainsi que Chantal Simon, pour ses programmes informatiques et ses conseils statistiques

François Piquard et Adrien Schaefer, pour leurs conseils scientifiques et leurs aides dans l'élaboration des cours que j'ai dispensés.

Bernard Gény pour sa grande disponibilité et ses précieux conseils.

Monsieur Alain Muzet, pour la mise à disposition des lieux d'expérimentations

Et n'oublions pas un grand merci pour tout, à mon voisin de bureau Martin Buchheit.

# *Sommaire*

<b>SOMMAIRE</b>	5
<b>PUBLICATION</b>	9
<b>RESUME</b>	10
<b>INTRODUCTION</b>	16
<b>RAPPELS PHYSIOLOGIQUES</b>	24
1. Organisation du sommeil	26
1.1. Veille et stades de sommeil	26
1.2. Mécanismes centraux du rythme veille-sommeil générateurs d'activités électroencéphalographiques	30
1.2.1. L'éveil	31
1.2.2. Le sommeil	33
1.2.3. Rythme ultradien du sommeil	39
2. Contrôle du rythme cardiaque	41
2.1. La variabilité cardiaque	41
2.1.1. Analyse temporelle de la variabilité cardiaque	43
2.1.2. Analyse spectrale de la variabilité cardiaque	44
2.2. Propriétés "pacemaker" du cœur	48
2.2.1. Le potentiel d'action du nœud sinusal et les courants ioniques impliqués dans la formation du potentiel d'action sinusal	48
2.2.2. Modification par le système nerveux autonome du rythme cardiaque	50
2.3. Contrôle central du système nerveux autonome	52
2.3.1. Contrôle spinal	53
2.3.2. Contrôle bulbaire	53
2.3.3. Contrôle supra-bulbaire	54
3. Conclusion	57

<b>METHODOLOGIE</b>	60
1. Sujets d'expérience	61
2. Locaux d'expérimentation	62
3. Protocoles expérimentaux	62
4. Analyse du sommeil	63
4.1. Enregistrements polygraphiques du sommeil	63
4.2. Analyse spectrale de l'électroencéphalogramme	64
5. Electrocardiogramme et intervalles R-R	64
5.1. Poincaré-plot et calcul des indices temporels des intervalles R-R	64
5.2. Analyse spectrale des intervalles R-R	65
<b>RESULTATS</b>	66
1. Les cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal, un rythme ultradien essentiel dans la qualité de sommeil.	67
<i>Ritanserin, a serotonin-2 receptor antagonist, improves ultradian sleep         rhythmicity in young poor sleepers. Viola AU, Brandenberger G,         Toussaint M, Bouhours P, Macher P, Luthringer R. Clin Neurophysiol.         2002; 113:429-434.</i>	
2. L'importance des cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal dans l'expression de la fréquence et de la variabilité cardiaque au cours des 24 heures.	76
<i>Sleep processes exert a predominant influence on the 24-h         profile of heart rate variability. Viola AU, Simon C, Ehrhart J,         Geny B, Piquard F, Muzet A, Brandenberger G.         J Biol Rhythm. 2002; 17: 539-547.</i>	

3. L'influence de l'âge sur la variabilité cardiaque au cours du sommeil.	89
<i>Age-related changes in cardiac autonomic control during sleep. Brandenberger B, Viola AU, Ehrhart J, Charloux A, Geny B, Piquard F, Simon C. J Sleep Res. 2003; 12, 1-8.</i>	
4. Le cycle de sommeil, un moyen d'évaluer l'activité du système nerveux autonome: application chez des patients transplantés cardiaques.	100
<i>Sleep as a tool for evaluating autonomic drive to the heart in cardiac transplant patients. Viola AU, Brandenberger G, Buchheit M, Geny B, Ehrhart J, Simon C, Piquard F. Sleep. June 2004.</i>	
5. Le cycle de sommeil, révélateur de pathologies cardiaques indécélables à l'éveil.	128
<i>Abnormal heart rate variability in a subject with second degree atrioventricular blocks during sleep. Viola AU, Simon C, Doutreleau S, Ehrhart J, Geny B, Piquard F, Brandenberger G. Clin Neurophysiol. 2004; 115, 946-950.</i>	
<b>DISCUSSION ET PERSPECTIVES</b>	135
<b>Chapitre de livre complémentaire portant sur ce travail de thèse</b>	146
<i>Autonomic nervous system activity during sleep in humans. Brandenberger G and Viola AU. In: Neuroendocrine correlates of sleep/wakefulness S.R. Pandi-Perimal et D.P. Cardinali (Eds), Kluwer Academic/Plenum Publishers. In press</i>	
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	160

***Ce travail de thèse à donné lieu aux publications suivantes:***

- Brandenberger G and Viola AU. Autonomic nervous system activity during sleep in humans. In: Neuroendocrine correlates of sleep/wakefulness S.R. Pandi-Perimal et D. Cardinali (Eds), Kluwer Academic/Plenum Publishers. In press
- Viola AU, Brandenberger G, Buchheit M, Geny B, Ehrhart J, Simon C, Piquard F. Sleep as a tool for evaluating autonomic drive to the heart in cardiac-transplant patients. *Sleep*. June 2004.
- Viola AU, Simon C, Doutreleau S, Ehrhart J, Geny B, Piquard F, Brandenberger G. Abnormal heart rate variability in a subject with second degree atrioventricular blocks during sleep. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115, 946-950.
- Brandenberger B, Viola AU, Ehrhart J, Charloux A, Geny B, Piquard F, Simon C. Age-related changes in cardiac autonomic control during sleep. *J Sleep Res*. 2003; 12, 1-8.
- Viola AU, Simon C, Ehrhart J, Geny B, Piquard F, Muzet A, Brandenberger G. Sleep processes exert a predominant influence on the 24-h profile of heart rate variability. *J Biol Rhythm*. 2002; 17: 539-547.
- Viola AU, Brandenberger G, Toussaint M, Bouhours P, Macher P, Luthringer R. Ritanserin, a serotonin-2 receptor antagonist, improves ultradian sleep rhythmicity in young poor sleepers. *Clin Neurophysiol*. 2002; 113:429-434.

# *Résumé*

Notre travail de thèse s'intègre dans les recherches menées au sein du Laboratoire des Régulations Physiologiques et des Rythmes Biologiques chez l'Homme. Il concerne l'étude de la variabilité cardiaque, au cours du sommeil et particulièrement lors des cycles de sommeil lent - sommeil paradoxal qui se succèdent selon un rythme ultradien de 80-120 minutes. La variabilité cardiaque, définie comme la variation de l'intervalle de temps séparant deux battements cardiaques consécutifs (intervalle R-R de l'électrocardiogramme) est considérée comme le reflet de l'activité du système nerveux autonome. Nous tenterons de démontrer au cours de ce travail, qu'en raison du lien étroit existant entre certains indices caractérisant la variabilité cardiaque et l'alternance des stades de sommeil décrite par l'activité électroencéphalographique (EEG), l'analyse de la variabilité cardiaque au cours du sommeil peut constituer une méthode d'investigation de l'activité du système nerveux autonome.

Le rythme ultradien du sommeil est caractérisé par l'alternance de sommeil paradoxal et de sommeil lent regroupant les stades 1 et 2 et le sommeil à ondes lentes (stades 3 et 4). La quantification de l'EEG au moyen de l'analyse spectrale permet, par une approche dynamique de l'activité cérébrale, de compléter la traditionnelle classification en stades, en caractérisant les variations continues des ondes EEG dans leurs différentes bandes de fréquence. Au cours du sommeil, diverses variables physiologiques, (respiratoires, cardiovasculaires, thermiques, hormonales) sont régulées principalement par le système nerveux autonome. Or l'activité des systèmes sympathique et parasympathique et la balance sympatho-vagale peuvent être évaluées par des indices temporels et fréquentiels caractérisant la variabilité cardiaque.

Au cours d'une étude antérieure effectuée dans notre laboratoire, nous avons montré que l'activité du système nerveux autonome présente un lien avec les stades de sommeil, oscillant entre le sommeil à ondes lentes à dominance parasympathique et le sommeil paradoxal à dominance sympathique. Les oscillations de la balance sympatho-vagale sont couplées à celles de l'activité EEG, en particulier aux ondes delta (0.5-4.0 Hz) qui reflètent la profondeur du sommeil. Ces résultats suggèrent l'existence d'interactions entre la régulation centrale du système nerveux autonome et les états de vigilance, que nous tenterons d'identifier dans la partie bibliographique de cette thèse.

Après une étude introductive montrant l'importance du rythme ultradien comme marqueur d'une bonne qualité de sommeil, l'analyse de la fréquence cardiaque et de la variabilité cardiaque au cours des 24 heures nous a permis d'appréhender la part respective de l'influence circadienne et de l'influence du sommeil dans l'expression des rythmes nyctéméraux, et de démontrer la puissante influence des cycles de sommeil auxquels sont liées les oscillations de la balance sympatho-vagale. Nous avons ensuite étudié les modifications de ces oscillations chez le sujet âgé et chez les patients ayant subi une transplantation cardiaque. Enfin nous avons montré qu'au cours du sommeil peuvent être révélées certaines pathologies qui ne sont pas exprimées au cours de la veille.

Des groupes de sujets sains, jeunes et âgés, ainsi que des patients ayant subi une greffe cardiaque, sont étudiés dans différentes conditions expérimentales, selon des protocoles approuvés par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) d'Alsace.

- Suite à une nuit d'habitation, les enregistrements polygraphiques du sommeil (électroencéphalogramme, électrooculogramme, électromyogramme, électrocardiogramme) sont effectués, et les données EEG sont traitées par analyse spectrale.
- La variabilité cardiaque est étudiée par deux méthodes d'analyse, spectrale et temporelle. Pour l'analyse temporelle, nous nous sommes particulièrement intéressés à la variabilité globale, reflétée par la déviation standard des intervalles R-R normalisés successifs (SDNN). L'analyse spectrale des intervalles R-R, permet grâce à une Transformée de Fourier de distinguer la bande des basses fréquences (LF = 0.04-0.15 Hz) qui est principalement le reflet de l'activité sympathique, et la bande des hautes fréquences (HF = 0.15-0.50 Hz) qui est un indicateur de l'activité parasympathique. Le rapport normalisé de ces indices spectraux (LF/(LF+HF)) est utilisé pour évaluer la balance sympatho-vagale.

## PRINCIPAUX RESULTATS

**Dans la première partie** de notre travail, nous avons montré à l'aide de la ritansérine, un antagoniste sérotoninergique (5-HT<sub>2</sub>) impliqué dans la régulation du sommeil, l'importance du rythme ultradien des cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal dont la régularité reflète une bonne qualité de sommeil. Les enregistrements polysomnographiques croisés ritansérine *versus* placebo chez des mauvais dormeurs montrent que l'administration

de ritansérine provoque une augmentation de la durée de sommeil à ondes lentes et une restauration du nombre de cycles de sommeil. L'analyse spectrale de l'EEG permet de montrer que la ritansérine provoque une augmentation significative de la quantité d'ondes delta et du nombre d'oscillations delta de période comprise entre 80 et 120 minutes, tandis qu'une diminution des ondes sigma (12-15Hz) est observée. Ces résultats constituent une approche, chez l'homme, des mécanismes centraux impliqués dans le maintien de la qualité du sommeil et dans la restauration du rythme ultradien du sommeil par inhibition des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

Nous avons déterminé ensuite la part respective de l'horloge circadienne endogène, des cycles veille-sommeil et de la structure interne du sommeil dans l'expression des rythmes nycthémeraux de la fréquence cardiaque et de certains indices de la variabilité cardiaque. A cette fin, des sujets normaux ont été étudiés à deux reprises, pendant 24 heures : une première fois avec un sommeil nocturne normal de 23h00 à 7h00, une deuxième fois avec un décalage abrupt de la période de sommeil de 8h00. Cette stratégie expérimentale, basée sur le fait que l'horloge circadienne ne s'adapte au décalage du cycle veille-sommeil qu'après plusieurs jours, permet d'étudier l'influence d'un rythme endogène en l'absence de sommeil et celle du sommeil indépendamment de l'heure à laquelle il survient. Afin de limiter au maximum tout artéfact lié au stress, à la posture et à la prise alimentaire, nos sujets sont alités et sous alimentation continue par voie entérale dans des chambres insonorisées et climatisées durant les enregistrements. Nos résultats montrent que les rythmes nycthémeraux de la fréquence cardiaque et des indices de la variabilité cardiaque sont très faiblement influencés par l'horloge circadienne mais le sont fortement par le sommeil et particulièrement par les cycles de sommeil auxquels sont associées les oscillations de la balance sympatho-vagale. Ces résultats ont été intégrés dans le problème de la survenue des accidents cardiovasculaires, inégale au cours du nycthémer. Ils suggèrent le rôle prépondérant, au cours de l'éveil, des divers facteurs externes (posture, prise alimentaire, activité physique et mentale) dans la survenue de ces accidents cardiovasculaires plus nombreux durant la matinée. Au cours du sommeil, les abruptes stimulations cardiaques observées lors des phases d'activation transitoire qui accompagnent l'alternance de stades, caractérisées par de puissantes activations sympathiques, semblent être la cause d'accidents cardiovasculaires nocturnes.

**Dans un deuxième temps,** nous avons étudié les modifications de la variabilité cardiaque et de ses relations avec les stades de sommeil chez des sujets âgés sains, sans prise

médicamenteuse et sans anomalie du rythme cardiaque. Il est connu que le vieillissement provoque une dégradation de la qualité de sommeil et l'apparition de respiration périodique qui influence la variabilité cardiaque. L'analyse spectrale de la variabilité cardiaque, révèle chez les sujets âgés, la présence d'une bande de fréquence très lente, similaire à la respiration périodique recouvrant en moyenne 18% de la période allouée au sommeil. En l'absence de respiration périodique, les sujets âgés montrent un effondrement de la variabilité cardiaque. Le lien entre la variabilité cardiaque et le sommeil se dégrade, seuls les rapports normalisés des indices spectraux de la variabilité cardiaque présentent des relations avec les stades de sommeil similaires à celles des sujets plus jeunes. Il apparaît un déséquilibre de la balance sympatho-vagale en faveur du système nerveux sympathique pouvant expliquer la dégradation de la qualité de sommeil et les accidents cardio-vasculaires survenant avec l'âge.

L'étude réalisée chez les patients ayant subi une transplantation cardiaque se propose d'utiliser les modifications de la fréquence cardiaque et de la variabilité cardiaque au cours du sommeil comme test d'évaluation de la réactivité cardiaque. La réinnervation cardiaque des transplantés reste un sujet très débattu. Selon la méthode d'investigation, on rapporte des résultats divergents, quoiqu'une réinnervation sympathique ait été fréquemment démontrée. Nous avons pu montrer que lors de la phase d'activation transitoire qui accompagne l'émergence du sommeil à ondes lentes vers un sommeil plus léger ou vers l'éveil, certains transplantés présentent une tachycardie comparable à celle observée chez les sujets contrôles mais plus faible et plus tardive, alors que d'autres ne présentent aucune variation de la fréquence cardiaque. La distinction entre deux types de transplantés est confirmée par la détermination des indices de la variabilité cardiaque observés lors du sommeil à ondes lentes où le nœud sinusal est sous l'influence prédominante du système parasympathique et le stade 2 précédant le sommeil paradoxal, à prédominance sympathique. Les patients transplantés qui présentent une tachycardie lors de la phase d'activation transitoire, montrent également des variations des indices reflétant l'activité du système nerveux sympathique suggérant ainsi l'existence d'une réinnervation partielle par le système nerveux sympathique. L'hypothèse d'une réinnervation devra cependant être confirmée par d'autres méthodes d'investigation souvent plus lourdes et invasives.

De plus il est apparu que le sommeil peut révéler des pathologies cardiaques indétectables à l'état de veille. Nous avons décelé chez un sujet considéré comme sain suite aux examens cliniques, la présence de blocs auriculo-ventriculaires de type 2 (Mobitz 2) survenant

principalement lors du sommeil paradoxal et le stade 2 le précédant. Lors des tests classiques de repos et d'effort, aucune anomalie cardiaque n'a pu être décelée. Nous avons pu montrer au cours du sommeil, que ce sujet présente un niveau de variabilité cardiaque anormalement bas, sans augmentation significative lors du sommeil paradoxal. A l'opposé, lors des phases d'activation transitoire on observe des accélérations cardiaques comparables aux sujets contrôles, de plus durant la veille, on observe une augmentation du tonus sympathique de même niveau que les sujets contrôles. Ces résultats suggèrent une perturbation de la balance sympatho-vagale qui s'exprime spécifiquement au cours du sommeil paradoxal, favorisant ainsi les pauses cardiaques.

## CONCLUSIONS

Au cœur du couplage entre les phénomènes ultradiens, endocriniens et hypniques, le système nerveux autonome joue un rôle décisif. Nous avons, par la mesure en continu des indices temporels et spectraux de la variabilité cardiaque, appréhendé les variations de l'activité du système nerveux autonome étroitement associées aux variations de l'activité EEG. Nous avons démontré l'importance des cycles de sommeil lent – sommeil paradoxal dans l'expression des profils d'évolution nycthémeraux de la fréquence cardiaque et de la variabilité cardiaque. Nous avons montré l'effondrement de la variabilité cardiaque avec l'âge et décrit le déséquilibre de la balance sympatho-vagale en faveur du système nerveux sympathique. Les variations spontanées de la variabilité cardiaque lors de l'alternance des stades de sommeil, de même que l'augmentation de la fréquence cardiaque lors de la phase d'activation transitoire provoquant l'émergence du sommeil à ondes lentes ont ensuite été utilisées pour tester la réactivité des patients ayant subi une transplantation cardiaque. Le sommeil représente un moment privilégié d'étude, libre de toute influence externe, au cours duquel peuvent être révélées certaines pathologies cardiaques ou des anomalies du système nerveux autonome. Ainsi, l'analyse de la variabilité cardiaque au cours des cycles de sommeil peut constituer un moyen d'investigation fonctionnelle de l'activité du système nerveux autonome.

# *Introduction*

L'existence de rythmes biologiques est une des caractéristiques fondamentales des êtres vivants, qu'ils appartiennent au règne végétal ou animal. Chez l'Homme, les rythmes biologiques intrinsèques sont synchronisés ou désynchronisés par des facteurs environnementaux. Les relations de ces rythmes avec l'environnement nécessitent des ajustements neuronaux, métaboliques, et comportementaux, nécessaires au maintien des équilibres physiologiques et biochimiques de l'organisme. Certains rythmes évoluent sur des semaines, des mois ou des années, d'autres s'étendent sur des périodes plus courtes allant d'une à plusieurs heures voire quelques minutes. Comme le proposait Halberg (Halberg 1967), il est classique de classer ces rythmes en fonction de leur période, par référence au rythme circadien, caractérisé par une période d'environ 24 heures, synchronisée par l'alternance jour-nuit ou activité-repos. L'horloge biologique, située chez les mammifères, dans les noyaux suprachiasmatiques (Miller et al. 1996; Moore 1983) et dont l'origine génétique est établie (King et al. 1997), assure la synchronisation, la coordination et l'organisation temporelle interne des multiples systèmes biochimiques et physiologiques de l'organisme (Turek 1998). Cependant, l'organisme apparaît fortement influencé par le rythme veille-sommeil et tous les événements physiologiques et psychologiques qui y sont associés. L'alternance veille-sommeil recouvre une période de 24 heures, présentant ainsi une évolution circadienne. Le sommeil est caractérisé par l'alternance cyclique d'environ 90 minutes de sommeil lent (stades 1, 2, 3, 4) et de sommeil paradoxal. C'est l'un des rythmes ultradiens le plus caractéristique. C'est pourquoi, l'étude des rythmes physiologiques, chez l'Homme et de nombreux êtres vivants, ne peut être appréhendée sans se référer à l'influence du sommeil et aux différents stades qui le compose.

On a considéré longtemps le sommeil comme un état quiescent durant lequel l'organisme récupère de la période de veille. Cette conception, pour la moins partielle, devait orienter la recherche vers l'étude quasi-exclusive de l'activité onirique dont on connaît le puissant pouvoir évocateur. De nombreux auteurs ont tenté ainsi de caractériser les différents états de vigilance que l'on peut observer durant le nyctémère (Head 1923; Lairy et Dell 1957) en pratiquant des explorations de jour et de nuit. A partir de ces différents travaux et grâce aux enregistrements électrophysiologiques, Rechtschaffen et Kales ont proposé en 1968 (Rechtschaffen et Kales 1968) une classification des différents états de vigilance, caractérisée par 3 états: la veille, le sommeil lent, et le sommeil paradoxal. Ces états présentent des profils électrophysiologiques spécifiques qui permettent de différencier la veille du sommeil, ainsi

que les différents stades de sommeil se traduisant par une modification progressive de l'amplitude et de la fréquence des ondes du cerveau. Un cycle de sommeil comporte 5 stades, dont deux particulièrement importants, le sommeil à ondes lentes (stades 3 et 4) et le sommeil paradoxal. Au cours du sommeil à ondes lentes, l'enregistrement électroencéphalographique (EEG) montre un ralentissement de l'activité corticale avec une pulsation synchrone des cellules pyramidales corticales exprimant les ondes lentes de type delta (0.5-4.0 Hz). Des variations physiologiques sont également caractéristiques du sommeil à ondes lentes, par exemple la sécrétion maximale de l'hormone de croissance par l'hypophyse. Cette hormone joue un rôle essentiel dans la croissance de l'organisme. Elle présente de façon générale des effets anabolisants accroissant la synthèse des protéines impliquées dans le renouvellement cellulaire, musculaire, tissulaire et osseux, et favorise les phénomènes de compensation de fatigue et d'épuisement physique et physiologique. Au niveau cardio-respiratoire, on note que le sommeil à ondes lentes présente une activité ralentie avec des fréquences cardiaque et respiratoire les plus basses du nyctémère. C'est pourquoi, on qualifie le sommeil à ondes lentes de sommeil de récupération "physique" ou "physiologique". A l'opposé, le sommeil paradoxal présente une désynchronisation complète de l'EEG avec une activité corticale comparable à celle de l'éveil. C'est durant ce stade que les phénomènes oniriques ont la probabilité la plus élevée de se développer. Les variations cardio-vasculaires au cours du sommeil paradoxal sont similaires à celles observées au cours de l'éveil. La principale différence entre le sommeil paradoxal et l'éveil est, qu'au cours du sommeil paradoxal, tous les muscles volontaires se trouvent en atonie totale par inhibition des voies nerveuses descendantes au niveau médullaire. Des expériences ont pu montrer chez le chat, qu'une lésion des noyaux centraux (formation réticulaire, locus sub-coeruleus) (Sastre et al. 1981), responsable de cette atonie musculaire, provoque au cours du sommeil paradoxal des mouvements d'éveil, des mouvements désorganisés et de jeu, l'animal réalisant des comportements liés à son activité onirique. Ainsi le sommeil paradoxal est un régulateur psychique, en visant à réorganiser les informations assimilées au cours de l'éveil. Le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal jouent des rôles complémentaires dans la croissance, la restauration moléculaire et dans la consolidation de l'apprentissage et de la mémorisation.

L'activité cardiaque, mesurée par l'enregistrement électrocardiographique, possède un rythme intrinsèque instauré par le nœud sinusal, lui-même modulé par des médiateurs locaux et par le système nerveux autonome. Les cellules "pacemaker" du nœud sinusal sont contrôlées via des stimulés noradrénergiques par le système nerveux sympathique, et via des stimulés cholinergiques par le système nerveux parasympathique, qui génèrent respectivement

une tachycardie et une bradycardie. L'activité du système nerveux autonome fluctue en permanence en raison des effets modulateurs des activités réflexes (baroréflexe, température, état psychologique, etc...). Il se crée ainsi un équilibre constant entre l'activité du système sympathique et parasympathique, illustré par la notion de balance sympatho-vagale. Cet équilibre sympatho-vagal engendre ainsi des variations du rythme cardiaque caractérisées par les indices temporels et spectraux (Akselrod et al. 1981; Malliani 1999; Pagani et al. 1986; Pomeranz et al. 1985; Task-Force 1996). La variabilité cardiaque qui en résulte représente la variation de l'intervalle de temps séparant deux battements consécutifs, qui par convention est, l'intervalle de temps R-R de l'électrocardiogramme. L'analyse temporelle définit plusieurs mesures de la variabilité cardiaque à partir d'outils statistiques. On utilise en particulier la méthode graphique dite du "Poincaré plot". Elle consiste à tracer chaque intervalle R-R en fonction du précédent et permet d'obtenir un nuage de points caractérisant la variabilité cardiaque. Les indices temporels les plus couramment utilisés sont la déviation standard des intervalles R-R normalisés (SDNN) et la racine carrée de la somme des carrés de la différence entre intervalles successifs (RMSSD). Le SDNN représente la variabilité globale et le RMSSD illustre l'activité parasympathique. Les indices spectraux obtenus par l'analyse spectrale des intervalles R-R identifient principalement la bande de fréquence lente (LF: 0.04-0.15 Hz) reflet du système nerveux sympathique, la bande de fréquence rapide (HF: 0.15-0.50 Hz) illustrant l'activité parasympathique et la bande de fréquence très lente (VLF : 0.01-0.04 Hz) caractérisant les variations thermiques et hormonales. Deux rapports normalisés sont également calculés, le  $LF/(LF+HF)$  et le  $HF/(LF+HF)$  qui caractérisent la balance sympatho-vagale avec respectivement sa part sympathique et parasympathique. Les composants de fréquence très basse comme le VLF semblent refléter des mécanismes régulateurs humoraux, thermiques et autres, encore mal élucidés.

La variabilité cardiaque représente un facteur pronostic dans l'insuffisance cardiaque et les maladies coronariennes, la mortalité étant d'autant plus importante que les indices caractérisant la variabilité cardiaque sont diminués (Bigger et al. 1993; Lombardi et al. 2001; Tsuji et al. 1996). Une diminution de tous les indices de la variabilité cardiaque, excepté celle des rapports normalisés, est corrélée avec l'apparition d'accidents cardiovasculaires (Tsuji et al. 1996). Kleiger (1987) montre que le risque de mortalité est 5.3 fois plus important avec un SDNN inférieur à 50 msec par rapport à un SDNN supérieur à 100 msec. Suite à un infarctus du myocarde, une réduction des indices de la variabilité cardiaque est susceptible d'augmenter les risques d'ischémie myocardique et d'arythmie fatale (Kleiger et al. 1987; Malik et Camm 1993). Lanza (1998) remarque que, suite à un infarctus du myocarde, les patients présentant

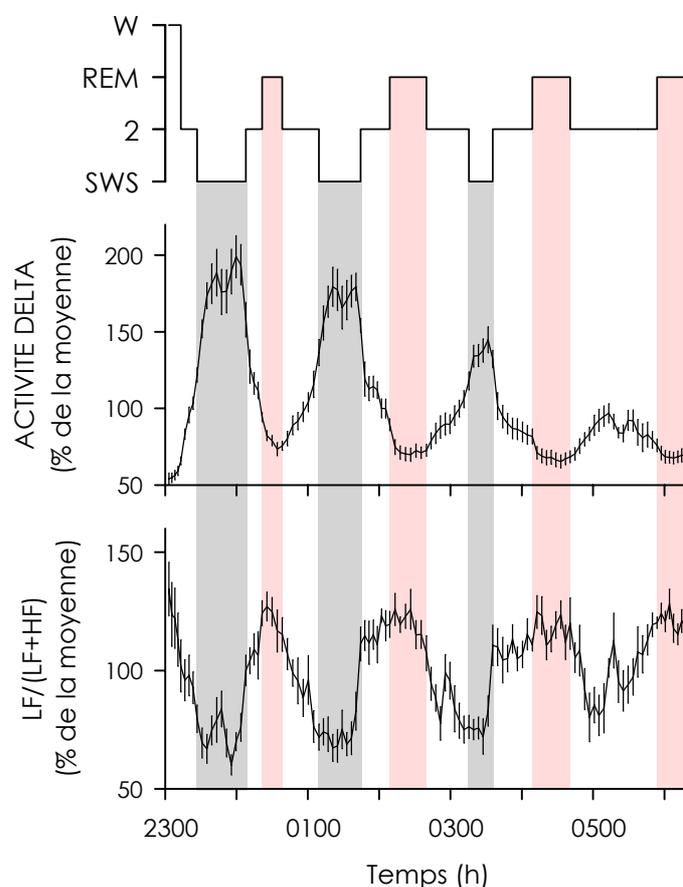
des LF normalisés faibles ont un risque de mortalité significativement plus élevé. Mais les mécanismes impliqués dans la survenue de ces accidents cardiovasculaires sont très variables et souvent méconnus, ce qui fait que les résultats varient, voire apparaissent contradictoires, selon les études et les pathologies analysées. Ainsi, diverses études ont relativisé le lien entre cette baisse de la variabilité cardiaque et les accidents cardio-vasculaires (Galinier et al. 2000; Lombardi et al. 2001).

L'évaluation de l'activité du système nerveux autonome peut être réalisée par divers moyens d'investigation. Ainsi les mesures de la vasomotricité (Baron et Engler 1996; Schurmann et al. 1996), thermorégulation (Bonelli et Koltringer 2000; Frank et al. 1999; Matsunaga et al. 1998; Parmeggiani et al. 1984), pupillométrie (Filipe et al. 2003; Pena et al. 1995), ainsi que diverses fonctions hormonales et digestives (Elmqvist 2001; Lindblom et al. 2000; Rayner 2001) permettent d'appréhender les variations de la balance sympatho-vagale. Les mesures de l'activité cardiaque constituent un moyen simple et non invasif de l'évaluation du système nerveux autonome. Ainsi la pression artérielle résulte des variations cardiaque et vasculaire, et l'analyse de la fréquence cardiaque combinée aux divers indices caractérisant la variabilité cardiaque permet de caractériser l'activité autonome au niveau cardiaque.

L'étude sur 24 heures de l'activité cardiaque montre l'existence de variations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle avec une chute importante au cours du sommeil (Degaute et al. 1992; Van de Borne et al. 1994). Ces travaux montrent également une baisse de ces variables cardiaques au cours du sommeil à ondes lentes et une augmentation au cours du sommeil paradoxal. D'autres auteurs ont mesuré par microneurographie l'activité du nerf sympathique musculaire (Murali et al. 2003; Shamsuzzaman et al. 1994; Somers et al. 1993). Ces travaux ont permis de caractériser une décharge sympathique importante au cours de l'éveil et du sommeil paradoxal et un tonus sympathique inexistant au cours du sommeil à ondes lentes.

Diverses études ont montré que la variabilité cardiaque constitue un autre moyen d'investigation de l'activité du système nerveux autonome. Grâce à diverses techniques, comme l'utilisation de drogues cardio-modulatrices ou l'analyse de la variabilité lors de manœuvres sympatho-vagales appropriées, divers auteurs ont montré que les indices spectraux et temporels issus des variations de l'intervalle R-R reflètent l'activité sympathique et parasympathique ainsi que la balance sympatho-vagale (Akselrod et al. 1981; Bootsma et al. 1994; Furlan et al. 2000; Lazzeri et al. 1998; Malliani 1999; Malliani et al. 1994; Malliani et al. 1997; Montano et al. 1994; Montano et al. 2000; Montano et al. 1992; Montano et al. 1998; Pomeranz et al. 1985; Task-Force 1996). Au cours du sommeil, il est établi que la

variabilité cardiaque présente un lien avec l'alternance des stades de sommeil: (Baharav et al. 1995; Berlad et al. 1993; Otzenberger et al. 1998; Vanoli et al. 1995; Zemaityte et al. 1984). Une forte activité parasympathique durant le sommeil à ondes lentes alterne avec une forte activité sympathique durant le sommeil paradoxal. Au cours d'une étude préalable effectuée dans le laboratoire, nous avons montré que le système nerveux autonome présente non seulement un lien avec l'alternance des stades de sommeil oscillant entre le sommeil à ondes lentes à dominance parasympathique et le sommeil paradoxal à dominance sympathique, mais également un lien étroit avec l'activité EEG et en particulier avec les ondes delta (0.5-4.0 Hz) qui reflètent la profondeur du sommeil (figure1) (Brandenberger et al. 2001).



**Figure 1:** Profils d'évolution moyens ( $\pm$  erreur type) de l'activité delta et du rapport normalisé  $LF/(LF+HF)$  au cours de 4 cycles de sommeil obtenus par une méthode de moyennage dérivée de Achermann et Borbély (1993) ( $n=9$ ; W: éveil; REM: sommeil paradoxal; SWS: sommeil à ondes lentes). (Brandenberger et al. 2001).

Cette étude a permis de démontrer la rythmicité commune de l'alternance ultradienne des cycles de sommeil et des oscillations de la balance sympatho-vagale. Au niveau du système nerveux central, les centres régulateurs du système nerveux autonome reçoivent des projections nerveuses de l'hypothalamus, du système limbique et du cortex. Or ces systèmes sont connus pour jouer un rôle prépondérant dans le contrôle et la mise en place du sommeil. Lors du sommeil paradoxal, la substance réticulée ascendante activatrice du mésencéphale exerce une importante action sur les centres presseurs et donc sur le système nerveux sympathique. Au cours du sommeil à ondes lentes, ces activations sont inhibées et permettent la mise en place d'un contrôle quasi-exclusif par le système nerveux parasympathique. Ces résultats physiologiques et mécanistiques suggèrent une interaction entre la régulation centrale du système nerveux autonome et les états de vigilance que nous détaillerons dans la partie bibliographique de cette thèse. Nous tenterons ensuite de démontrer, au cours de ce travail, qu'en raison du lien étroit existant entre certains indices caractérisant la variabilité cardiaque et l'alternance des stades de sommeil décrite par l'activité EEG, l'analyse de la variabilité cardiaque au cours du sommeil peut constituer une méthode d'investigation de l'activité du système nerveux autonome.

Au cours de notre travail, nous nous proposons grâce à l'analyse conjointe du sommeil et de la variabilité cardiaque, de démontrer que les cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal peuvent constituer une méthode d'investigation de la balance sympatho-vagale. Ainsi, après avoir confirmé l'importance du rythme ultradien des cycles de sommeil dans le maintien d'une bonne qualité de sommeil, nous montrons le lien étroit existant entre les variations de certains indices de la variabilité cardiaques et l'alternance des stades, tant au cours du sommeil nocturne que du sommeil diurne. Nous décrivons l'amplitude particulièrement importante des variations de ces indices au cours des cycles de sommeil qui de ce fait jouent un rôle prépondérant dans l'expression du profil nyctéméral de la variabilité cardiaque. Enfin, après avoir établi des données normatives chez le sujet âgé, nous nous proposons d'utiliser les variations spontanées de la variabilité cardiaque au cours d'un cycle de sommeil et l'augmentation de la fréquence cardiaque lors de la phase d'activation transitoire provenant de l'émergence du sommeil à ondes lentes, comme un test d'évaluation de l'activité du système nerveux autonome chez des greffés cardiaques ou des patients présentant des blocs auriculo-ventriculaires.

Dans un premier temps nous illustrerons à l'aide de la ritansérine, un antagoniste sérotoninergique impliqué dans la régulation du sommeil, l'importance du rythme ultradien des cycles de sommeil comme marqueur d'une bonne qualité de sommeil. Nous

déterminerons ensuite la part respective de l'horloge circadienne endogène, des cycles veille-sommeil et de la structure interne du sommeil dans l'expression des rythmes nycthémeraux de la fréquence cardiaque et de certains indices de la variabilité cardiaque. Nous intégrerons finalement ces résultats dans la problématique de la survenue des accidents cardiovasculaires, inégale au cours du nycthémera.

Dans un deuxième temps, nous étudierons les modifications de la variabilité cardiaque et ses relations avec les stades de sommeil chez les personnes âgées, sans prise médicamenteuse et sans anomalie du rythme cardiaque. Il est établi que le vieillissement provoque une dégradation de la qualité du sommeil, l'apparition de respiration périodique et une chute de la variabilité cardiaque (Umetani et al. 1998; Yeragani et al. 1997). L'analyse simultanée de la variabilité cardiaque, de l'EEG et de la fréquence respiratoire a permis d'établir des données normatives chez le sujet âgé, susceptibles d'éclairer l'incidence de phénomènes pathologiques survenant au cours du vieillissement.

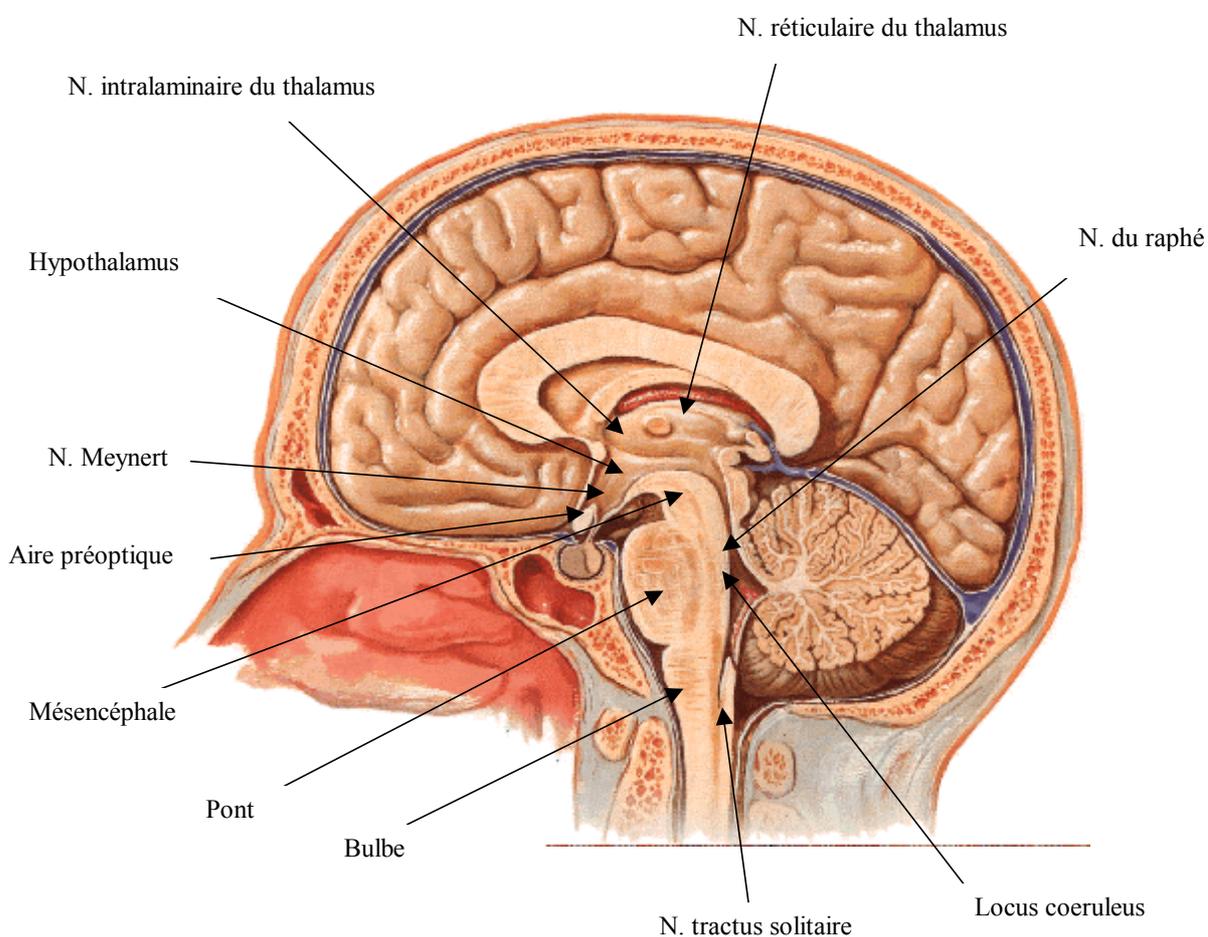
L'étude réalisée chez des greffés cardiaques se propose de montrer que les modifications de la fréquence cardiaque et de la variabilité cardiaque au cours des cycles de sommeil peuvent être utilisées comme un test d'évaluation de la réactivité cardiaque. En effet, une variation de la réactivité cardiaque liée aux stades de sommeil alors qu'elle devrait ne pas exister en raison de la dénervation du cœur suite à la transplantation cardiaque, signifierait que la rythmicité du nœud sinusal serait à nouveau sous le contrôle du système nerveux autonome.

Enfin, nous montrerons que le sommeil permet de révéler des pathologies indétectables à l'état de veille. L'étude comparée de la réactivité cardiaque au cours de la veille et du sommeil chez un sujet présentant des blocs auriculo-ventriculaires de type 2 (Mobitz II) survenant principalement au cours du sommeil paradoxal, nous a permis d'identifier des perturbations de la balance sympatho-vagale s'exprimant spécifiquement au cours du sommeil paradoxal.

Ces travaux s'inscrivent dans le cadre de recherches menées au sein du Laboratoire des Régulations Physiologiques et des Rythmes Biologiques chez l'Homme. Ils ont bénéficié de la méthodologie expérimentale, mathématique et technique mise en place dans le Laboratoire. L'accès à diverses pathologies a été possible, permettant de ce fait l'analyse temporelle et spectrale des signaux polysomnographiques, respiratoires et cardiaques autant chez des sujets sains que chez des patients.

# *Rappels Physiologiques*

Trois états de vigilance peuvent être identifiés : l'éveil, le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal. A chacun de ces états correspondent des régulations physiologiques spécifiques. Afin de comprendre les mécanismes communs du contrôle de l'activité du système nerveux autonome et de la rythmicité cardiaque au cours du sommeil, il nous semble important de caractériser le sommeil et de présenter le contrôle sympatho-vagal du cœur autant dans ses aspects physiologiques que mécanistiques. La figure 2 représente la localisation neuroanatomique des principaux noyaux impliqués dans le contrôle du sommeil et du sommeil nerveux autonome.



**Figure 2:** Schéma de localisation neuro-anatomique des principaux noyaux impliqués dans le contrôle du sommeil et du système nerveux autonome

## 1. Organisation du sommeil

L'enregistrement de l'électroencéphalogramme, l'électrooculogramme et l'électromyogramme a permis de distinguer l'éveil du sommeil et de caractériser dans ce dernier les différents stades de sommeil le composant (Rechtschaffen et Kales 1968). Le cycle veille-sommeil et l'alternance des stades de sommeil possèdent une régulation centrale complexe.

### 1.1. Veille et stades de sommeil

**L'éveil** peut prendre deux aspects, selon que le sujet est actif, les yeux ouverts, ou relaxé, les yeux fermés. La veille active est caractérisée par une activité électrique cérébrale diffuse sur tout le scalp, faite de fréquences rapides essentiellement de type **bêta** (13-35 Hz) et de faible amplitude ; elle est dite "désynchronisée". Lorsque le sujet ferme les yeux, un rythme **alpha** apparaît (8-13 Hz), caractéristique de la veille relaxée, c'est-à-dire fuselé et prédominant sur la partie postérieure du scalp. Ce rythme disparaît à l'ouverture des yeux ("réaction d'arrêt" décrite par Berger (Berger 1929)), lors d'un effort de concentration ou d'une stimulation sensorielle. Cette activité alpha est discernable chez environ 80% des sujets au niveau pariéto-occipital (Santamaria et Chiappa 1987). Les autres sujets présentent une activité alpha de faible amplitude qui est difficile à observer. Durant l'éveil, l'électrooculogramme (EOG) laisse apparaître des mouvements oculaires rapides, et l'électromyogramme (EMG) révèle un tonus musculaire élevé.

**Le stade 1** est un stade de **transition** entre la veille et le sommeil, de courte durée (4-5 minutes), c'est un état de somnolence qui précède le sommeil proprement dit. Le rythme alpha se désynchronise et disparaît progressivement au profit du rythme **thêta** (4-8 Hz). Les mouvements oculaires rapides sont remplacés par des mouvements oculaires lents et de grande amplitude. Le tonus musculaire est légèrement diminué par rapport à la veille. Le sommeil orthodoxe, aussi appelé sommeil lent ou sommeil à ondes lentes ("Non-REM sleep"), est constitué des stades 2, 3 et 4, qui diffèrent entre-eux essentiellement par l'abondance en ondes delta.

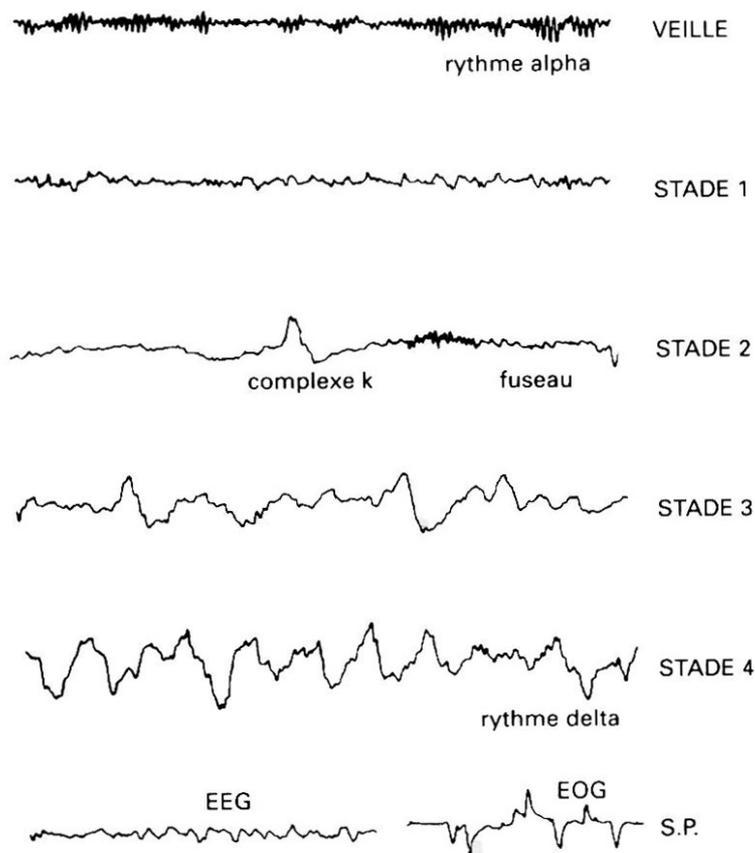
**Le stade 2** ou sommeil **lent léger** se caractérise par la présence de grapho-éléments caractéristiques apparaissant sur un fond d'activité thêta et de quelques ondes delta en nombre insuffisant pour être cotées en stade 3 (<20% de la période élémentaire).

*Les fuseaux de sommeil* ou "spindles" sont des bouffées d'activité EEG d'une durée de 0.5 à 1 seconde, dont la fréquence se situe dans la bande sigma (12-14 Hz). Deux types de fuseaux semblent apparaître de manière indépendante: les fuseaux à 12 Hz sont majoritaires au niveau frontal, alors que la région pariétale présente des fuseaux à 14 Hz (Jobert et al. 1992). Leur apparition sur le tracé EEG constitue le premier indice du début du sommeil (Berger 1933; Loomis et al. 1938).

*Les complexes K* se définissent par la "présence d'une onde lente biphasique de grande amplitude souvent accompagnée par un fuseau de sommeil" (Chatrian et al. 1974). On les observe essentiellement en stade 2, mais quand ils apparaissent en sommeil lent profond, leur fréquence (1-4 Hz) les rend difficile à discerner des ondes **delta** (0.5-4.0 Hz). Il existe plusieurs types de complexes K, selon qu'ils sont provoqués, endogènes ou spontanés (Sassin et Johnson 1968), selon leur forme (Johnson et Karpan 1968; Niiyama et al. 1996; Paiva et Rosa 1991), et selon leurs relations avec les fuseaux de sommeil (Ehrhart et al. 1981).

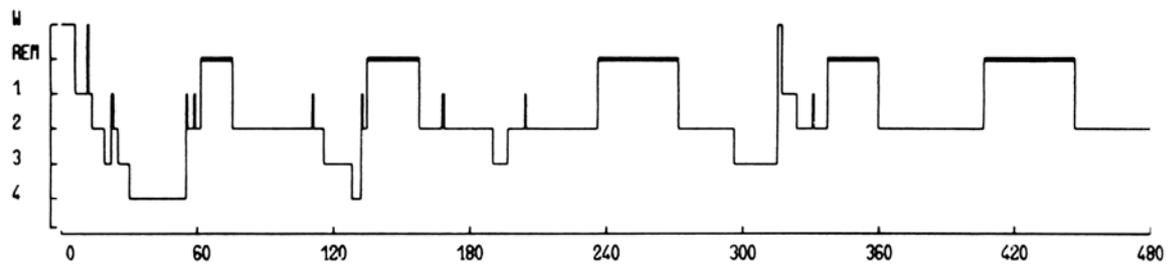
**Les stades 3 et 4** constituent le **sommeil lent profond** (ou slow wave sleep: SWS), riche en ondes lentes **delta** de grande amplitude (>75 $\mu$ V). Peu nombreuses durant le stade 2 (moins de 20% du tracé), les ondes delta augmentent en stade 3 (de 20 à 50%) pour atteindre un maximum en stade 4 (plus de 50%). En sommeil lent profond, l'activité EEG est dite "synchronisée". Le tonus musculaire (EMG) est sensiblement plus bas qu'en stade 2.

**Le sommeil paradoxal** doit son nom à Jouvet qui dans les années 1950 (Jouvet et al. 1959) observe un état de sommeil particulier, dont on sait maintenant qu'il est le support privilégié de l'activité onirique. En effet, cet état particulier diffère de la veille et du sommeil lent: il présente certains aspects du sommeil profond, telle qu'une chute du tonus musculaire, mais aussi des signes pouvant faire penser à un état d'éveil, tel qu'un tracé EEG désynchronisé et caractérisé par une activité rapide de bas voltage, proche de celle observée en stade 1. L'EEG présente une activité thêta importante, ainsi que des rythmes alpha et bêta plus élevés que durant le sommeil lent. Des mouvements oculaires rapides ("rapid eye movement") apparaissent en bouffées ou de manière isolée, et le tonus musculaire est très diminué voire aboli. Ce sommeil est aussi appelé "Rapid Eye Movement Sleep" ou "REM sleep"



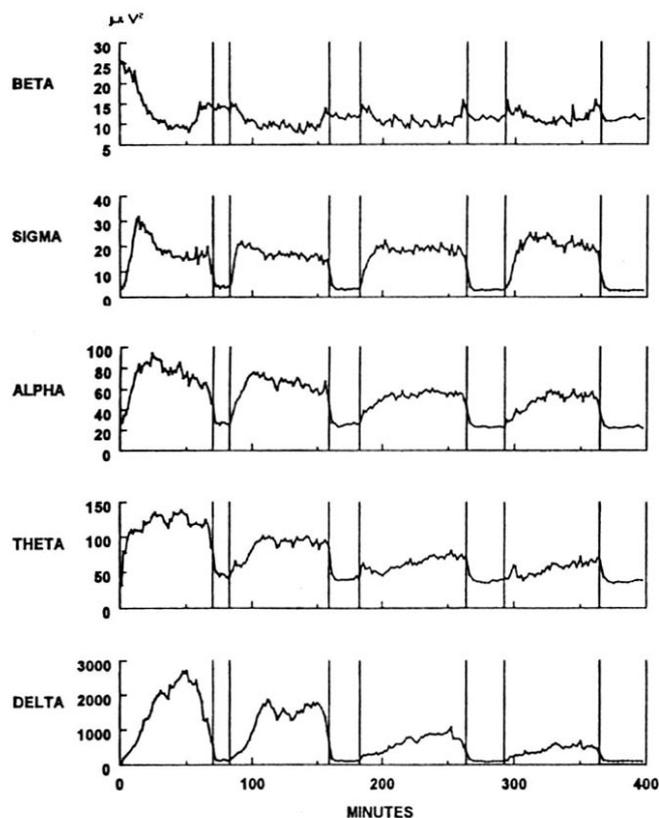
**Figure 3:** Exemples de tracés électroencéphalographiques caractéristiques des différents stades de sommeil (Foret 1995).

L'hypnogramme illustré en figure 4 est une représentation graphique de la succession des stades de sommeil au cours de la nuit. Un sommeil nocturne comprend normalement 4 ou 5 cycles, constitués chacun de sommeil lent puis de SP. L'hypnogramme met parfaitement en évidence le rythme ultradien des phases de SP toutes les 90-100 minutes. Il illustre la répartition variable des différents stades de sommeil du début à la fin de la nuit: le sommeil lent profond est abondant en début de nuit et diminue progressivement en cours de nuit, tandis que les phases de SP au contraire vont en s'allongeant.



**Figure 4:** Exemple d'hypnogramme chez un sujet jeune durant une nuit de sommeil normale. (REM: sommeil paradoxal, W: éveil).

L'hypnogramme apporte une description assez pauvre du continuum veille-sommeil sous-jacent, car des transitions abruptes entre les stades ponctuent des épisodes en apparence stable. D'autre part, les événements phasiques, comme tout autre événement ponctuel d'une durée inférieure à la période de "scoring" (30 secondes), sont masqués par cette classification. Malgré ces limitations et son incapacité à permettre l'étude fine de processus tels que la régulation des fonctions autonomes, ou les fluctuations rapides de l'activité EEG, l'hypnogramme est encore très utilisé, et reste aujourd'hui complémentaire des nouvelles méthodes d'analyses tel que l'analyse spectrale de l'EEG. Cette technique permet de mieux rendre compte de l'aspect continu du sommeil. Elle permet de décomposer l'EEG en ses différentes constituantes fréquentielles et présente ainsi une analyse quantitative des différentes activités électroencéphalographiques (figure 5).



**Figure 5:** Profils d'évolution des densités spectrales au cours de 4 cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal. Les lignes verticales représentent le début et la fin des périodes de sommeil paradoxal (Merica et Blois 1997)

## 1.2. Mécanismes centraux du rythme veille-sommeil, générateurs d'activités électroencéphalographiques.

Les structures anatomiques cérébrales intervenant dans les mécanismes de contrôle du rythme veille-sommeil ont fait l'objet de recherches anciennes datant de 1935 sur le cerveau isolé de chat (Bremer 1935). Une section du tronc cérébral en arrière de la III<sup>e</sup> paire des nerfs crâniens entraîne un tracé électroencéphalographique caractérisé par la présence d'ondes lentes typiques du sommeil. Une section plus basse laisse persister une alternance veille-sommeil. Bremer concluait que l'état de veille impliquait les influx sensoriels périphériques arrivant dans le système nerveux au niveau de la zone située entre les deux sections. Les expériences de destruction localisée de la formation réticulée (Morruzi et Magoun 1949) permettant de laisser intactes les voies sensorielles, font apparaître un tracé électroencéphalographique synchronisé, semblable à celui du sommeil. Ces expériences aboutissent à la conclusion que la structure principale responsable de la veille est la formation

réticulée mésencéphalique et que le sommeil peut s'installer lors des diminutions périodiques de son activité. Ces premières études ont ouvert le champ à de nombreuses investigations neurophysiologiques permettant aujourd'hui d'esquisser une ébauche du fonctionnement des mécanismes centraux impliqués dans le contrôle du rythme veille-sommeil.

### 1.2.1. L'éveil

L'éveil présente deux aspects essentiels, la désynchronisation de l'activité cérébrale et la présence d'une activité motrice. Depuis les travaux de Nauta (1946) et de Moruzzi et Magoun (1949), les centres de l'éveil ont été localisés dans l'hypothalamus postérieur et dans la formation réticulée mésencéphalique. La désynchronisation des neurones caractérisant l'éveil serait due à une inhibition des centres pacemakers normalement responsables des fuseaux et des ondes lentes.

**Trois groupes de neurones se projetant vers le cortex semblent suffir au maintien de l'éveil.**

#### *L'hypothalamus postérieur.*

Ses neurones sont histaminergiques et présentent une activité tonique à l'éveil qui diminue au cours du sommeil et s'arrête durant le sommeil paradoxal. Il a été montré que cette décharge histaminergique intervient dans l'activation corticale (Lin et al. 1988; Pollard et al. 1985). D'autres neurones non histaminergiques appartenant à ce noyau hypothalamique postérieur, sont actifs au cours de l'éveil et du sommeil paradoxal. L'importance de l'hypothalamus postérieur a été démontrée par des expériences de stimulation provoquant un état d'éveil hyperactif, et par des lésions qui engendrent un coma prolongé avec une synchronisation corticale.

#### *Le thalamus*

Au sein du thalamus, c'est le noyau intralaminaire qui par ses projections corticales est responsable de l'éveil. Le neurotransmetteur impliqué est principalement un acide aminé exciteur (aspartate/glutamate).

### *Le télencéphale basal*

Les neurones du télencéphale basal sont surtout cholinergiques et gabaergiques. Ils se projettent sur tout le cortex mais également sur le thalamus. Lorsqu'ils sont activés, ces neurones participent au maintien de l'éveil.

### **Ces trois systèmes sont activés par des afférences du tronc cérébral**

#### *Les noyaux méso-pontins cholinergiques*

Les noyaux méso-pontins cholinergiques se projettent en partie sur le thalamus. Selon le type de récepteurs cholinergiques, l'acétylcholine exerce une double action: muscarinique inhibitrice des neurones réticulaires du thalamus par hyperpolarisation, induisant un blocage des fuseaux, et nicotinique activatrice des neurones thalamocorticaux et corticaux par dépolarisation (Steriade 1990).

#### *La formation réticulée mésencéphalique*

La formation réticulée mésencéphalique se projette principalement sur le noyau intralaminaire du thalamus par des afférences glutaminergiques. Lorsqu'ils sont lésés, les neurones de la formation réticulée mésencéphalique comme l'hypothalamus postérieur engendrent un coma profond.

Les noyaux méso-pontins et la formation réticulée mésencéphalique forment avec le thalamus la voie **réticulo-thalamo-corticale**.

#### *Le noyau réticulé bulbaire*

Les neurones du noyau réticulé bulbaire sont cholinergiques ou glutaminergiques et se projettent sur la formation réticulée mésencéphalique, l'hypothalamus postérieur, le noyau intermédiolatéral du thalamus et sur les noyaux méso-pontins. Lorsqu'ils sont stimulés, ces neurones provoquent un éveil intense et prolongé.

Le noyau réticulé bulbaire forme avec l'hypothalamus la voie **réticulo-hypothalamo-corticale**.

### **Deux noyaux semblent jouer un rôle neuromodulateur**

#### *Le locus coeruleus*

Le locus coeruleus est noradrénergique et se projette sur le thalamus, le cortex et l'hippocampe. Lorsqu'il est actif, il permet la désynchronisation corticale caractéristique de l'éveil. L'inhibition du locus coeruleus entraîne une synchronisation corticale caractéristique du sommeil à ondes lentes. Percevant plusieurs afférences activatrices et inhibitrices, le locus coeruleus joue un rôle de modulateur de l'éveil.

#### *Le noyau du raphé*

Le noyau du raphé est sérotoninergique, il se projette vers l'hypothalamus et le cortex. Il présente une activité importante au cours de l'éveil. La stimulation du noyau du raphé est éveillante, sa lésion non seulement n'entraîne pas de somnolence, mais provoque une insomnie prolongée. Ces caractéristiques communes à la stimulation et à la lésion illustrent sa fonction neuromodulatrice. Les neurones sérotoninergiques du raphé favorisent la libération de substances hypnogènes au niveau hypothalamique, qui inhibent en retour la décharge neuronale de sérotonine en favorisant l'endormissement (Cespuglio et al. 1992; Cespuglio et al. 1998).

#### 1.2.2. Le sommeil

Pendant longtemps on a pensé que le sommeil était un phénomène passif dû à la mise au repos des centres de l'éveil (Morruzi 1972). Cependant, des expériences de stimulations de divers noyaux centraux déclenchent des ondes lentes et leurs lésions provoquent une insomnie. Ces résultats apportent des arguments en faveur d'un phénomène actif résultant de la mise en jeu de structures nerveuses (Morruzi 1972). Depuis, diverses études ont permis d'établir les mécanismes mis en jeu dans la régulation du sommeil.

Au niveau cortical le sommeil peut être enregistré par un électroencéphalogramme. L'activité électroencéphalographique résulte de la synchronisation ou non des pulsations des

cellules pyramidales principalement situées au niveau de la 4<sup>ème</sup> couche corticale. La synchronisation plus ou moins importante de ces cellules conduit à la mise en place d'ondes d'amplitudes et de fréquences diverses. On distingue par ces variations d'activité corticale les différents stades de sommeil.

### **Le sommeil à ondes lentes**

Deux systèmes s'installent pour la mise en place du sommeil à ondes lentes: le système exécutif et le système permissif.

#### *Le système exécutif*

Le système exécutif provoque la mise en place des fuseaux de sommeil et des ondes lentes. Le noyau réticulaire thalamique est gabaergique et inhibe le noyau intralaminaire du thalamus permettant la mise en place des fuseaux de sommeil. Ces neurones gabaergiques entraînent des hyperpolarisations cycliques suivies de bouffées de potentiels à la fréquence des fuseaux (7-14 Hz) dans les neurones thalamocorticaux (Hobson et Pace-Schott 2002). Ces hyperpolarisations sont à l'origine du blocage des messages sensoriels au début de l'endormissement (Steriade 1990).

Les ondes lentes de grande amplitude sont le résultat de la sommation des hyperpolarisations des cellules pyramidales, induites par des interneurones gabaergiques stimulés par des afférences du noyau basal de Meynert. Ces hyperpolarisations de longue durée sont dues à un courant potassique sortant calcium dépendant (Steriade 1990). Cette synchronisation de l'activité électrique cérébrale est le résultat de mécanismes de type "pacemaker". En effet, le noyau réticulaire thalamique, isolé de toute afférence, continue à osciller rythmiquement. Son fonctionnement spontané dépend du système permissif permettant la levée des influences inhibitrices du système exécutif.

#### *Système permissif*

L'acétylcholine (noyaux méso-pontins), l'histamine (hypothalamus postérieur) et la noradrénaline (locus coeruleus) exercent les principales inhibitions du système exécutif. L'application locale d'atropine (antagoniste cholinergique) ou le blocage de la synthèse de ces amines déclenchent l'apparition des fuseaux et des ondes lentes corticales.

Le contrôle du système permissif et donc l'initiation du sommeil se fait par l'aire préoptique (Lu et al. 1999; Szymusiak 1995) et particulièrement dans la partie ventrolatérale de l'aire préoptique (Gallopain et al. 2000; Sherin et al. 1996; Sherin et al. 1998; Szymusiak et McGinty 1986) et par le noyau du tractus solitaire (Morruzi 1972). L'activité de ces neurones augmente pendant le sommeil lent (Eguchi et Satoh 1980; Szymusiak et McGinty 1986), ainsi ils exercent un blocage des afférences inhibitrices noradrénergiques (locus coeruleus), sérotoninergiques (noyau du raphé), cholinergiques (mésopontin) (Gallopain et al. 2000) sur le "pacemaker" thalamique (noyau réticulaire) et le cortex.

### **Le sommeil paradoxal.**

Le sommeil paradoxal est le premier état de sommeil à apparaître au cours de l'ontogenèse (Jouvet-Mounier et al. 1970). Un ensemble de paramètres le caractérise : l'atonie musculaire, signe de sommeil profond, associée à l'activité corticale rapide, signe d'éveil, ont fait donner à cet état, par Jouvet, le nom de phase paradoxale du sommeil (Jouvet et al. 1959). Très schématiquement, le sommeil paradoxal peut être envisagé comme résultant de l'interaction de deux réseaux: le réseau exécutif, responsable des aspects phénoménologiques, et le réseau de contrôle dit permissif contrôlant le réseau exécutif.

#### *Réseau exécutif*

Le réseau exécutif permet la mise en place des caractéristiques typiques du sommeil paradoxal : l'atonie musculaire, l'activation corticale, les mouvements des yeux et de la face. Pour chacun de ces paramètres du sommeil paradoxal, les neurones impliqués présentent une décharge spécifique du sommeil paradoxal nommés "SP-ON" (Sakai 1988). Les neurones "SP-ON" sont cholinergiques et probablement aussi gabaergiques (Nitz et Siegel 1997), et sont situés dans la formation réticulaire bulbaire.

#### L'atonie musculaire

L'atonie musculaire dépend principalement de l'activation de deux groupes de neurones, le locus coeruleus et la formation réticulée bulbaire (Sastre et al. 1981). Ces noyaux projettent et inhibent par hyperpolarisation glycinergique les motoneurones spinaux (Chase et al. 1989; Fort et al. 1990). Une lésion de ces noyaux ne perturbe ni l'éveil, ni le sommeil à

ondes lentes, ni le sommeil paradoxal, mais inhibe l'atonie musculaire au cours du sommeil paradoxal.

#### Les mouvements des yeux et de la face

Les principaux noyaux sont situés au niveau tegmentum pontique. Ils présentent une décharge unitaire par bouffées. Ces noyaux envoient des projections vers le thalamus activant les récepteurs nicotiques du noyau intralaminaire thalamique. Une autre caractéristique phasique du sommeil paradoxal de l'homme est l'érection pénienne. Contrairement aux autres activités phasiques, le déclenchement de cette érection semble provenir de l'hypothalamus antérieur.

#### L'activation corticale

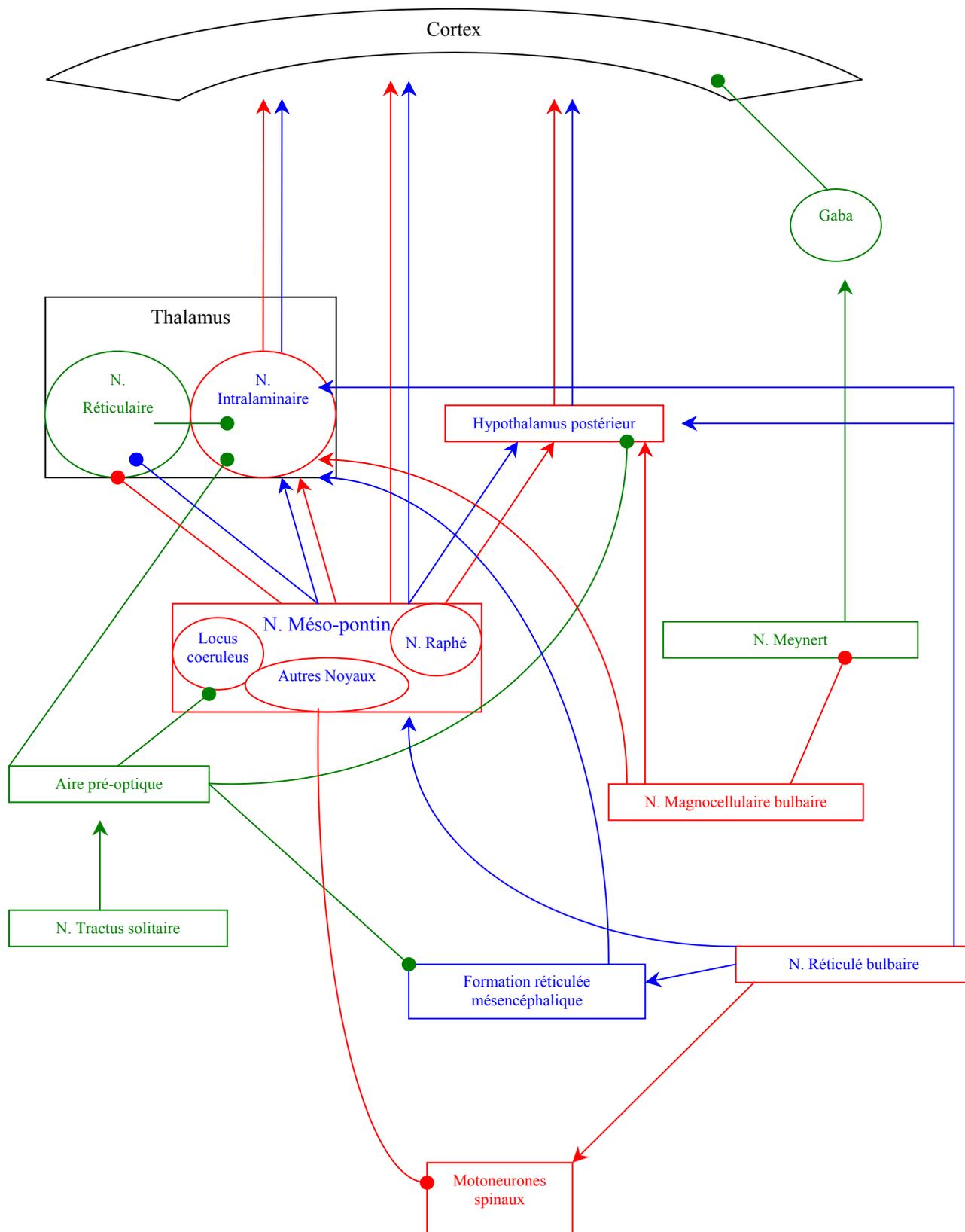
L'activation corticale du sommeil paradoxal dépend principalement de deux structures contenant des neurones soit cholinergiques, actifs pendant l'éveil et le sommeil paradoxal, soit non cholinergiques, uniquement actifs pendant le sommeil paradoxal. Ces neurones se projettent de manière diffuse sur le thalamus et l'hypothalamus postérieur, servant de relais vers le cortex. Le réseau exécutif peut être assimilé à un pacemaker, c'est-à-dire qu'il fonctionne en permanence lorsqu'il est isolé.

#### *Contrôle permissif*

Le contrôle permissif signifie que l'inactivation des systèmes décrits ci-après permet l'apparition du sommeil paradoxal. Ce réseau actif pendant l'éveil, situé dans le tronc cérébral, est constitué par les neurones dits "SP-OFF" aminergiques du locus coeruleus (adrénergique) et du noyau dorsal du raphé (sérotoninergique). L'hypothalamus postérieur par ses voies histaminergiques semble également agir avec les neurones "SP-OFF". En s'arrêtant de fonctionner, ils lèvent l'inhibition exercée sur les neurones du système exécutif et permettent la mise en place du sommeil paradoxal.

Au cours de l'ontogenèse, la myélinisation débute dans le tronc cérébral. Le réseau du sommeil paradoxal est le seul à fonctionner et ce sommeil occupe ainsi la quasi-totalité du temps dans la seconde moitié de la gestation (Jouvet-Mounier et al. 1970). Progressivement, les systèmes permissifs deviennent matures et contrôlent le déclenchement du sommeil paradoxal. Chez l'adulte, un état équivalent à celui du fœtus peut être obtenu pendant quelques heures à la suite de l'injection de muscimol, agoniste gabaergique, dans l'hypothalamus

postérieur ou dans la substance grise périaqueducale (Sastre et al. 1996). Ainsi, les mécanismes du déclenchement du sommeil paradoxal semblent simples. La levée des différentes inhibitions s'exerçant sur les réseaux exécutifs permet à ces derniers de s'exprimer. Les systèmes permissifs contrôlent de façon très stricte le déclenchement du sommeil paradoxal et empêchent sa survenue en dehors du sommeil.



**Figure 6:** Mécanismes centraux impliqués dans l'éveil (en bleu) le sommeil à ondes lentes (en vert) et le sommeil paradoxal (en rouge).

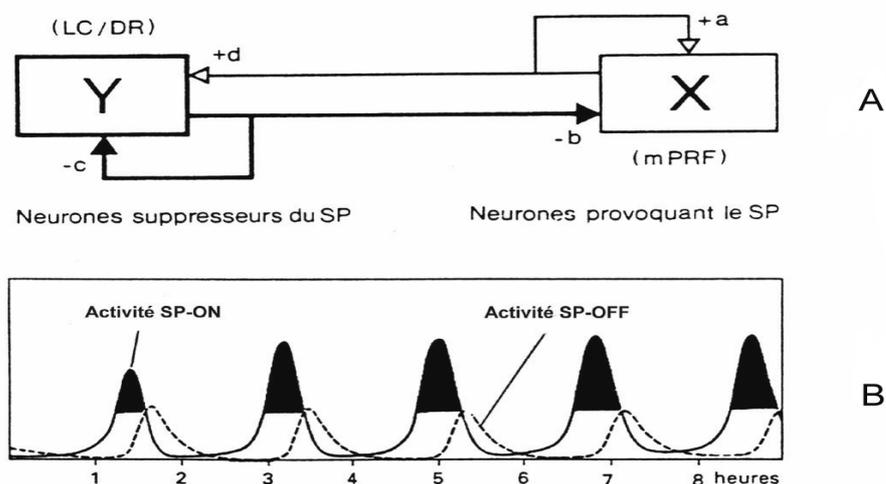
Stimulation  $\longrightarrow$

Inhibition  $\longrightarrow \bullet$

Les noyaux communs à l'éveil et au sommeil paradoxal sont en rouge avec une écriture bleue

### 1.2.3. Rythme ultradien du sommeil

L'existence des cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal est expliquée par une alternance des mécanismes "SP-ON/SP-OFF" décrits par McCarley et Massaquoi (McCarley et Massaquoi 1986; McCarley et Massaquoi 1992) comme un modèle oscillant à interaction réciproque, illustré figure 7. Au début du sommeil paradoxal, les neurones "SP-ON" sont activés et les neurones "SP-OFF" sont inactivés. Les neurones "SP-OFF" constituant le système permissif empêchent, au cours de l'éveil, les neurones "SP-ON" de s'activer, et c'est parce que les neurones "SP-OFF" s'arrêtent de décharger que le sommeil paradoxal peut s'installer.



**Figure 7:** *A: Modèle d'interaction réciproque de McCarley et Massaquoi (1986). X: neurones favorisant le SP (neurones SP-ON, situés dans la formation réticulaire pontique: mPRF), Y: neurones s'opposant au SP: neurones SP-OFF, situés dans le locus coeruleus (LR) et le noyau dorsal du raphé (DR). B: Représentation du fonctionnement du modèle dans le domaine temporel (McCarley et Massaquoi 1986).*

Ce modèle d'interaction réciproque permet de décrire le rythme ultradien du sommeil sans pour autant expliquer sa provenance. Ce rythme ultradien serait d'origine méso-pontique avec des neurones aminergiques et cholinergiques. Les cellules "SP-ON" de la formation réticulée bulbaire sont stimulées par l'acétylcholine, alors que les neurones SP-OFF sont

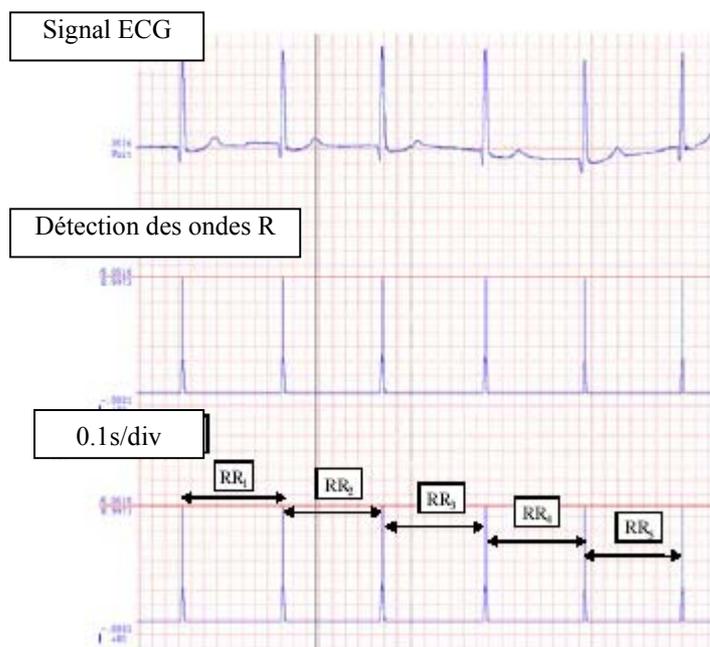
inhibés par les systèmes noradrénergique et sérotoninergique. Au cours de l'éveil, le système aminergique est actif et inhibe le système cholinergique, alors que pendant le sommeil à ondes lentes on assiste à une inhibition aminergique et la mise en place de l'activation cholinergique menant au sommeil paradoxal. L'activité cholinergique et l'inhibition du système aminergique sont totales lors du sommeil paradoxal. Ces modalités de fonctionnement conduisant à l'alternance de sommeil lent et de sommeil paradoxal ont été résumées récemment dans la revue de Pace-Schott et Hobson (Pace-Schott et Hobson 2002).

## 2. Contrôle du rythme cardiaque

Entre deux battements consécutifs la fréquence cardiaque présente des variations en réponse, principalement, aux fluctuations de la pression artérielle et du rythme respiratoire. L'existence d'un contrôle à court terme permet d'adapter le rythme cardiaque. Ces variations instantanées de la fréquence cardiaque résultent d'une activité oscillante entre les tonus sympathique et parasympathique. Ainsi la variabilité cardiaque reflète l'activité sympathique et parasympathique et la balance entre ces deux systèmes.

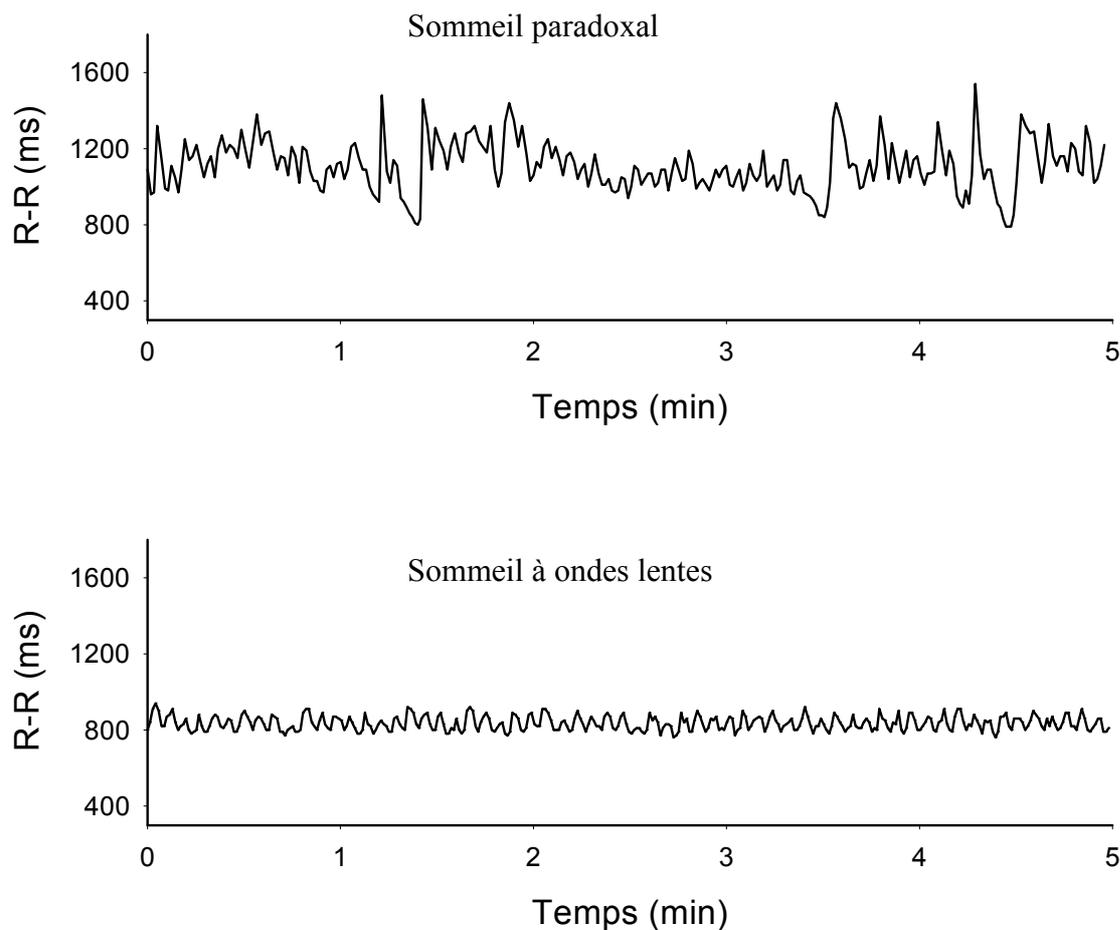
### 2.1. La variabilité cardiaque

La variabilité cardiaque est définie comme la variation de l'intervalle de temps séparant deux battements consécutifs. La détection des battements nécessite l'analyse du signal ECG et plus particulièrement l'identification de l'onde R, la plus marquée du complexe QRS (figure 8).



**Figure 8:** Détection des battements cardiaques et mesure de l'intervalle R-R entre deux battements consécutifs

On obtient ainsi les durées successives des intervalles R-R qui sont inversement proportionnelles aux fréquences cardiaques instantanées (figure 9). L'analyse de cet intervalle R-R permet de détecter des oscillations régulières de périodes variables. Ainsi au cours du sommeil paradoxal sont observées des oscillations lentes de l'intervalle R-R, alors que, au cours du sommeil à ondes lentes, on observe des oscillations rapides de l'intervalle R-R.



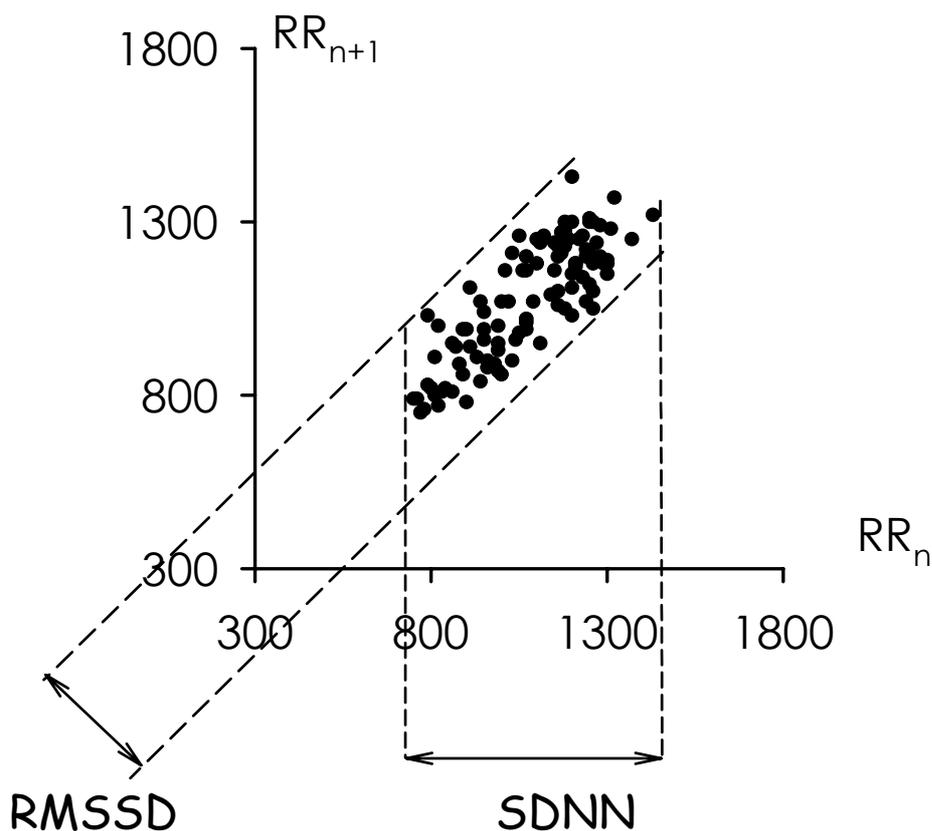
**Figure 9:** Profils des intervalles R-R au cours du sommeil paradoxal et du sommeil à ondes lentes.

Une oscillation rapide ( $0.20 \text{ Hz} = 5 \text{ sec}$ ) est constituée d'environ 5 intervalles R-R, alors qu'une oscillation lente ( $0.05 \text{ Hz} = 20 \text{ sec}$ ) représente environ 20 intervalles R-R.

L'analyse de la variabilité cardiaque est objectivée principalement par deux techniques de calcul des intervalles R-R: l'analyse temporelle et l'analyse spectrale.

### 2.1.1. Analyse temporelle de la variabilité cardiaque

L'analyse temporelle définit plusieurs mesures de la variabilité cardiaque à partir d'outils statistiques. On illustre la variabilité cardiaque par la représentation graphique du "Poincaré plot" (figure 10). Elle consiste à tracer chaque intervalle R-R en fonction du précédent qui conduit ainsi à un nuage de point caractérisant la variabilité cardiaque sur la période étudiée. Les indices les plus couramment utilisés sont la déviation standard des intervalles R-R normalisés (SDNN) et la racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs (RMSSD). Le SDNN représente la variabilité globale, et le RMSSD illustre la variabilité instantanée considérée comme un reflet de la composante parasympathique (Kamen et al. 1996; Kleiger et al. 1992).



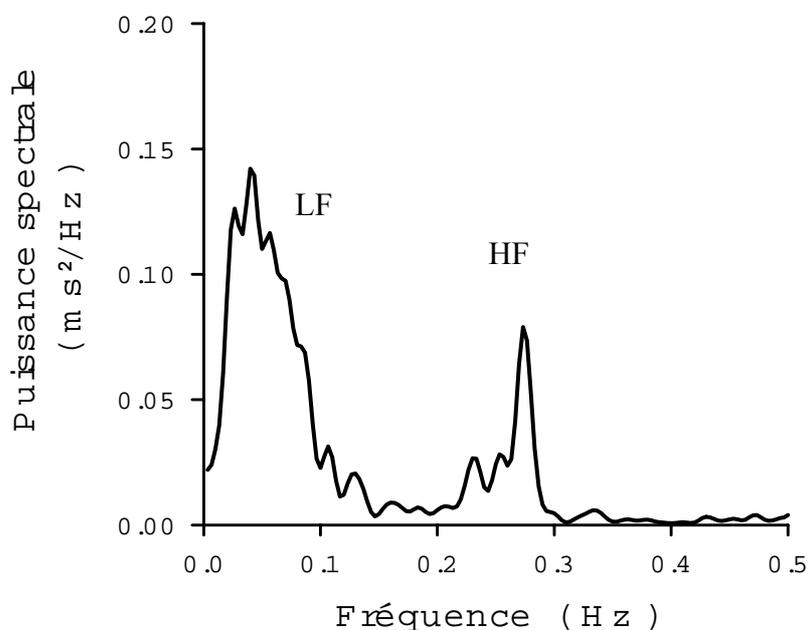
**Figure 10:** Représentation graphique du "Poincaré plot" des intervalles R-R sur un enregistrement cardiaque de 5 minutes

### 2.1.2. Analyse spectrale de la variabilité cardiaque

L'analyse spectrale est une méthode mathématique permettant de déceler les différentes oscillations d'un rythme. Ainsi, comme illustré figure 11, la variabilité cardiaque se répartit dans un domaine de fréquence de 0.04 à 0.50 Hz. De ce spectre, deux composantes majeures se distinguent:

- Une composante à basse fréquence (Low Frequency: LF) se situant dans la bande 0.04 à 0.15 Hz, généralement considérée comme un reflet de l'activité sympathique avec une composante parasympathique. Les fréquences inférieures à 0.04Hz sont considérées comme des fréquences très lentes (Very LF: VLF).

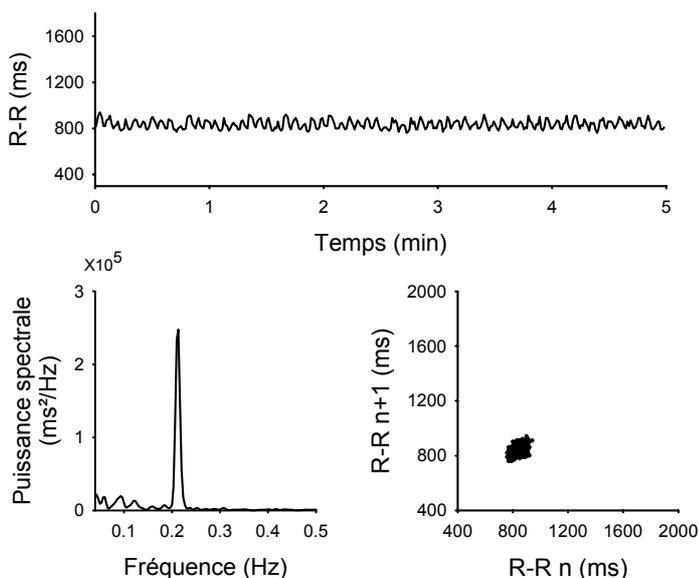
- Une composante à haute fréquence (High Frequency: HF) se situant dans la bande 0.15 à 0.50 Hz, et reflétant l'activité parasympathique. La respiration présente une rythmicité située dans cette bande de fréquence et il est connu que le rythme respiratoire influe sur le rythme cardiaque. La puissance dans la bande HF reflète, à travers la fréquence respiratoire, l'activité parasympathique.



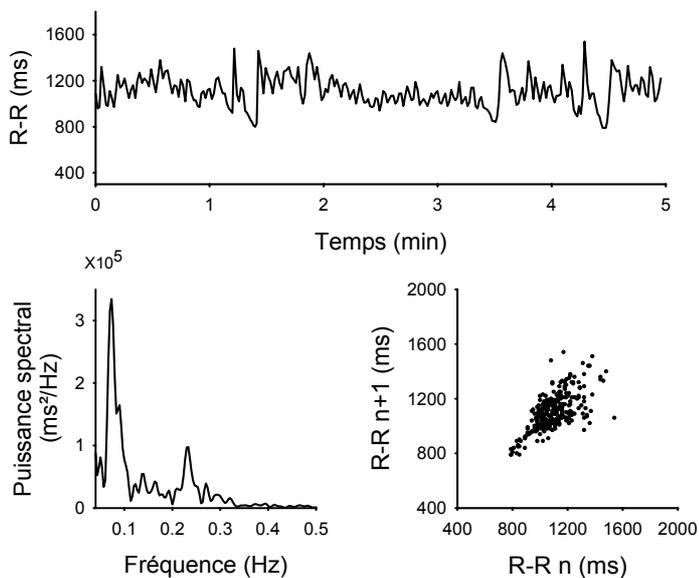
**Figure 11:** Analyse spectrale des intervalles R-R sur un enregistrement de 5 minutes

Les rapports normalisés de ces indices spectraux sont classiquement acceptés pour décrire le tonus sympathique et parasympathique. Un rapport  $LF/(LF+HF)$  élevé illustre la prédominance de l'activité sympathique sur l'activité parasympathique, et inversement un rapport  $HF/(LF+HF)$  élevé, caractérise la prédominance du contrôle parasympathique sur l'activité sympathique (Malliani 1999; Task-Force 1996). Diverses expériences de stimulation ou d'inhibition du système nerveux autonome ont permis de montrer que ces rapports normalisés varient en fonction du tonus sympathique et parasympathique (Akselrod et al. 1981; Kamath et Fallen 1993; Montano et al. 1994; Pomeranz et al. 1985).

Au cours du sommeil, l'analyse des oscillations des intervalles R-R met en évidence divers profils en fonction des stades successifs de sommeil, se distinguant tant par l'analyse temporelle que par l'analyse spectrale (figure 12).



**A:** Sommeil à ondes lentes



**B:** Sommeil paradoxal

**Figure 12:** Analyses spectrale et temporelle de deux profils d'intervalles R-R bien distincts au cours du sommeil: le sommeil à ondes lentes (**A**) avec un pic dans la bande de fréquence HF et un "Poincaré plot" rond reflétant la prédominance de l'activité parasympathique, et le sommeil paradoxal (**B**) avec un pic dans la bande de fréquence LF et un "Poincaré plot" en forme de cigare reflétant la prédominance de l'activité sympathique.

Cependant, certains auteurs ont remis en cause l'utilisation de ces indices absolus et normalisés dans l'évaluation de l'activité du système nerveux autonome. Ekberg (Eckberg 1997) remet en cause principalement l'utilisation de ces indices dans la quantification de la balance sympatho-vagale. Des études basées essentiellement sur l'exercice (Houle et Billman 1999; Skyschally et al. 1996) et sur des modèles particuliers (personnes âgées, (Notarius et al. 1999)) montrent effectivement des contradictions dans les variations des indices de la variabilité cardiaque. Ainsi l'exercice et le "tilt-test" induisent une forte activité sympathique, mais l'indice spectral LF est abaissé pour l'exercice, et aucune modification significative du LF absolu n'est observée lors des variations de position ("tilt-test"), alors que dans les deux cas l'augmentation de la fréquence cardiaque reflète une forte activité sympathique. Au cours de l'exercice ou du tilt-test, la décharge sympathique, et donc la fréquence cardiaque augmente, les variations de temps entre deux battements sont réduites au point de présenter une variation globale faible entraînant une diminution de la puissance spectrale des indices absolus. Ainsi l'utilisation des indices absolus et normalisés est limitée selon les conditions physiologiques d'application. Il est vrai que l'exercice intense qui est accompagné d'une augmentation de la fréquence cardiaque, induit une baisse de l'indice normalisé  $LF/(LF+HF)$  caractérisant la prédominance de l'activité sympathique. Ceci est dû à une forte influence respiratoire modifiant la puissance dans la bande de fréquence HF qui déstabilise l'équilibre du rapport normalisé. Dans ce cas, celui-ci ne reflète plus l'activité sympatho-vagale.

L'utilisation de la variabilité cardiaque comme reflet de l'activité du système nerveux autonome présente donc des limites. Ainsi il est important de considérer ces indices en fonction des conditions d'études et de distinguer dans l'analyse deux groupes d'indices: les indices absolus qui traduisent la variabilité globale et semblent évoluer de manière dépendante, et les indices normalisés qui reflètent plus fidèlement la balance sympatho-vagale. L'analyse de la variabilité cardiaque comme reflet de l'activité du système nerveux autonome nécessite un grand discernement dans son interprétation. Les conditions d'études, le type de sujets, les substances pharmacologiques, les tests utilisés etc. . . doivent être bien connus et maîtrisés afin que l'appréciation de leur impact sur les indices de la variabilité cardiaque permette une interprétation cohérente des résultats.

Au cours du sommeil cependant, les indices normalisés semblent refléter fidèlement les variations de la balance sympatho-vagale. L'utilisation de substances pharmacologiques (sympatholytique, antagoniste cholinergique) (Zemaityte et al. 1984) caractérisent ces indices comme reflet de l'activité du système nerveux autonome. De plus, des études mesurant la

décharge sympathique par microneurographie au niveau du nerf sympathique musculaire au cours des stades de sommeil (Murali et al. 2003; Somers et al. 1993) corroborent les résultats obtenus par l'analyse de la variabilité cardiaque.

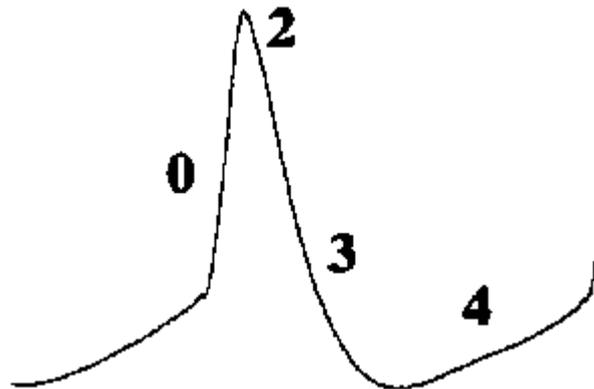
## 2.2. Propriétés "pacemaker" du cœur

Afin de bien comprendre la variabilité cardiaque, il nous semble important de faire quelques rappels sur les mécanismes mis en jeu dans l'expression de la variabilité cardiaque, comme le cœur et son autorythmicité, ainsi que les interconnexions sympatho-vagales et leur contrôle au niveau du système nerveux central.

Les cellules cardiaques sont des cellules polarisées, excitables et capables de conduire un influx électrique. L'automatisme cellulaire, à l'origine de l'activité rythmique du cœur, constitue une propriété originale des cellules nodales. La conduction lente au niveau du nœud sinusal (0.05m/s) permet de protéger le nœud sinusal de signaux électriques extérieurs.

### 2.2.1. Le potentiel d'action du nœud sinusal et les courants ioniques impliqués dans la formation du potentiel d'action sinusal.

L'activité électrique de la cellule produit un potentiel d'action qui reflète les variations du potentiel membranaire pendant un cycle. Le potentiel d'action d'une cellule nodale présente plusieurs phases, avec comme caractéristique essentielle, l'existence d'un phénomène de dépolarisation diastolique spontanée (phase 4), directement responsable de la propriété d'automatisme du nœud sinusal (figure 13). Plus la pente de la phase 4 est élevée, plus la fréquence de déclenchement du foyer automatique est rapide et plus la diastole est courte. Les différentes phases du potentiel d'action d'une cellule nodale dépendent de divers courants ioniques. Concernant la phase 4, des études de "patch-clamp" ont montré que l'automatisme des cellules du nœud sinusal ne relève pas d'un courant unique, mais de la somme de plusieurs courants, de cinétique et de sens différents (Irisawa et al. 1993).



**Figure 13:** potentiel d'action d'une cellule du nœud sinusal

*Phase 0 = vitesse maximum de dépolarisation*

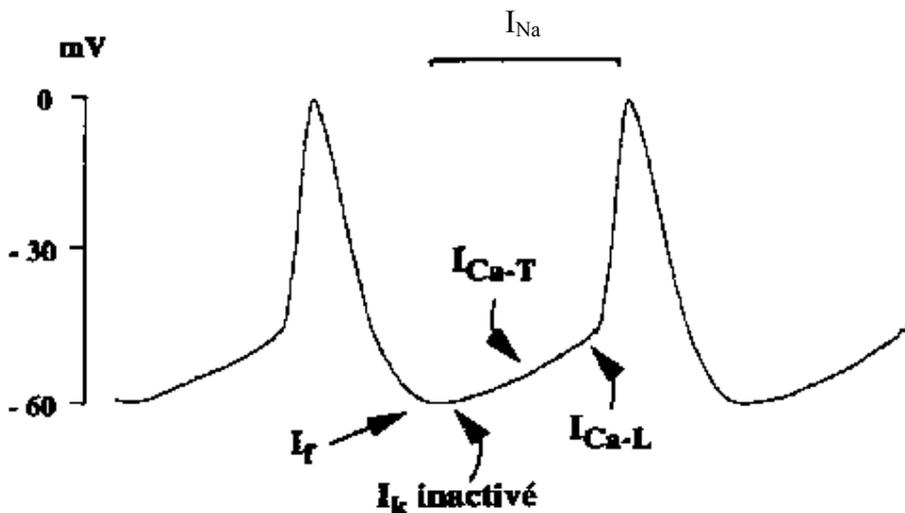
*Phase 2 = phase en plateau pratiquement inexistante*

*Phase 3 = partie terminale de la repolarisation*

*Phase 4 = phase instable d'automatisme*

*La phase 1 de repolarisation rapide, est inexistante dans les cellules nodales.*

La chute d'un courant potassique sortant  $I_k$  jouerait un rôle important, en particulier dans la première partie de la pente de dépolarisation membranaire. En effet, il se désactive lentement lors de la diastole contribuant ainsi à la dépolarisation spontanée de la cellule. Ce courant potassique représente le principal courant repolarisant. Il a pu être divisé en deux composantes, une composante rapide ( $I_{kr}$ ) et une composante lente ( $I_{ks}$ ) (Lei et Brown 1996; Sanguinetti et Jurkiewicz 1990). Les courants calciques transitoires ( $I_{Cat}$ ) et lent ( $I_{Cal}$ ) exerceraient une influence majeure sur l'activité du nœud sinusal (Hagiwara et al. 1988). Ainsi le  $I_{Cat}$  s'ouvre le premier car son activité est initiée par un voltage plus négatif (-50mV) que celui de  $I_{Cal}$  (-30 mV).  $I_{Cat}$  n'est pas bloqué par les antagonistes calciques, ce courant serait responsable de la deuxième partie de la phase 4 diastolique. Un courant aux propriétés inattendues d'où son nom "funny",  $I_f$ , contribuerait également à la dépolarisation des cellules nodales, et ce d'autant plus que le potentiel diastolique maximal devient plus négatif (Brown et Difrancesco 1980). Ce courant  $I_f$  pourrait participer à la phase initiale de la pente de dépolarisation diastolique. Il existerait de plus un courant sodique entrant constant  $I_{Na}$  qui persiste quand tous les autres courants sont bloqués (figure 14).



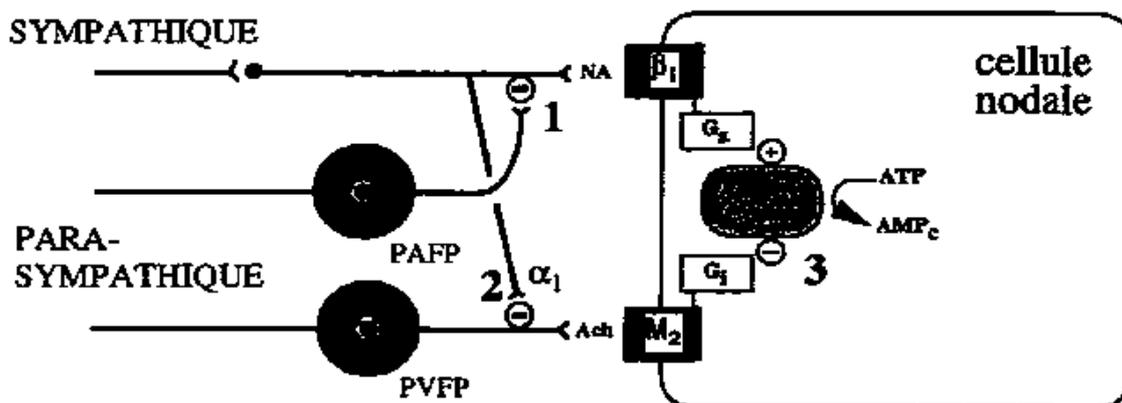
**Figure 14:** Potentiel d'action du nœud sinusal et mouvements ioniques transmembranaires correspondant à la phase 4 du potentiel d'action.  $I_f$  courant activé par hyperpolarisation;  $I_k$  courant potassique sortant;  $I_{Ca-T}$  courant calcique transitoire;  $I_{Ca-L}$  courant calcique lent;  $I_{Na}$  courant sodique entrant.

Finalement, les courants ioniques produits par l'échangeur  $Na^+/Ca^{2+}$  et la pompe  $Na^+/K^+$  joueraient un rôle dans le maintien et la modulation du pacemaker. L'existence de plusieurs courants responsables de l'activité spontanée des cellules nodales servirait de mécanisme de sécurité, l'inhibition d'un de ces courants ne pouvant compromettre la fonction essentielle d'automatisme.

### 2.2.2. Modification par le système nerveux autonome du rythme cardiaque

Néanmoins, l'activité de ces divers courants ioniques est modifiée en fonction des variations de l'activité cardiovasculaire par de nombreux mécanismes et principalement par le système nerveux autonome. Le nœud sinusal est la région du cœur la plus richement innervée et le système nerveux autonome joue un rôle important dans cette innervation. La fréquence cardiaque est régulée par ce système grâce à deux influences contraires: cardiomodératrice par le parasymphatique, libérant de l'acétylcholine activant les récepteurs muscariniques de type M2, et cardioaccélétratrice par le système sympathique, libérant de la noradrénaline activant

les récepteurs bêta1. Les ganglions du système parasympathique au niveau cardiaque sont situés dans la paroi de l'oreillette droite et forment des synapses cholinergiques régulant l'automatisme du nœud sinusal. Les troncs nerveux sympathiques droits sont les modulateurs principaux de la fréquence cardiaque, alors que les projections sympathiques gauches sont plutôt impliquées dans des fonctions de contractilité, d'intervalles auriculo-ventriculaires, etc....



**Figure15:** Modèle d'innervation des cellules du nœud sinusal par les fibres sympathiques et parasympathiques et leurs possibles interactions. Le nerf vague fait relais au niveau de deux pédoncules adipeux situés à proximité des veines pulmonaires droites (PVFP, "pulmonary vein fat pad") et dans la partie postérieure de l'oreillette droite (PAFP, "posterior atrial fat pad"). (Waxman et al. 1995)

Au niveau de la jonction neuroeffectrice, le système sympathique et parasympathique participe à 3 types d'interactions pouvant modifier la fréquence cardiaque (figure 15) (Waxman et al. 1995):

1- une stimulation vagale inhibe la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses

2- une stimulation alpha1-adrénergique diminue la bradycardie induite par une stimulation vagale (Wetzel et al. 1985)

3- au niveau postsynaptique, l'acétylcholine s'oppose à la production d'AMP cyclique induite par les cathécholamines.

### **Influence parasympathique sur le rythme cardiaque**

La section de l'innervation parasympathique augmente la fréquence cardiaque en réponse à la levée d'une activité freinatrice sur le nœud sinusal. A l'inverse, l'augmentation de l'activité du parasympathique diminue la fréquence cardiaque. Cet effet est obtenu par une hyperpolarisation de la membrane (le potentiel membranaire de repos devient négatif) et par une diminution de la pente de dépolarisation spontanée. Le ralentissement du rythme cardiaque est dû en premier à l'activation du courant sortant,  $I_k$ . Celui-ci est induit par l'ouverture de canaux potassiques cholinergiques dépendants. L'acétylcholine stimule les récepteurs muscariniques permettant l'ouverture des canaux potassiques et génère  $I_k$ . En diminuant la valeur du potentiel membranaire de repos à partir de laquelle apparaît la dépolarisation diastolique spontanée, ces canaux potassiques augmentent le temps nécessaire pour atteindre le potentiel seuil à partir duquel se déclenche le potentiel d'action. Le résultat en est une diminution de fréquence. La stimulation vagale provoque également un déplacement du "pacemaker". Lors de la stimulation vagale, le nœud sinusal ne s'arrête pas. La fonction "pacemaker" semble plutôt se déplacer vers les cellules qui déchargent à une fréquence plus faible. Les causes de ce déplacement du "pacemaker" sinusal ne sont pas connues.

### **Influence sympathique sur le rythme cardiaque**

La stimulation sympathique induit une libération de noradrénaline et conduit à une accélération du rythme cardiaque. Les effets passent par l'activation des récepteurs bêta adrénergiques. La stimulation de ces récepteurs repolarise la membrane plus rapidement et l'hyperpolarise, ce qui a pour conséquence de déclencher plus rapidement le courant  $I_f$ . De plus la stimulation bêta-adrénergique stimule le courant  $I_f$ , augmentant ainsi la pénétration de sodium dans les cellules et favorisant la dépolarisation diastolique spontanée. Enfin, la stimulation de ces récepteurs augmente  $I_{CaL}$ , facilitant le déclenchement des potentiels d'action calciques et augmentant ainsi la fréquence cardiaque.

## 2.3 Contrôle central du système nerveux autonome

Le système nerveux central impliqué dans la régulation du système nerveux autonome est constitué d'un ensemble hétérogène de structures qui comportent certaines régions du

système limbique (gyrus cingulaire, l'amygdale, l'hippocampe, le diencephale) impliquant essentiellement les noyaux hypothalamiques, la région méso-pontique composée des noyaux adrénérgiques et sérotoninergiques, du tronc cérébral (noyaux bulbaire) et de la moelle épinière (neurones pré-ganglionnaires sympathiques). Par le contrôle qu'il exerce, le système nerveux central permet à la fonction cardiovasculaire d'être adaptée en permanence aux différents états fonctionnels de l'individu. De nombreuses afférences informent les centres sur l'état hémodynamique de la périphérie et modulent leur activité. Ces afférences proviennent principalement de barorécepteurs et de chémorécepteurs artériels, de récepteurs cardio-pulmonaires à basse pression, de récepteurs intra-rénaux et de nombreux mécanorécepteurs et nocirécepteurs cutanés et viscéraux. Parmi ces afférences, certaines forment des arcs réflexes bien individualisés: baroréflexe aorto-carotidien, réflexes cardio-pulmonaire et cardio-cardiaque.

Le contrôle central du système sympatho-vagal s'exerce principalement par les centres spinaux, bulbaires, et supra-bulbaires (figure 16).

### 2.3.1 Le contrôle spinal

Agissant au niveau cardiaque comme nous l'avons décrit, les systèmes nerveux sympathique et parasympathique ne présentent pas les mêmes origines spinales. Le système sympathique présente une origine médullaire formée par les deux colonnes intermédiolatérales alors que le système parasympathique présente une origine crânienne et sacrée. De ces origines spinales, le système sympathique fait un relais cholinergique dans la chaîne ganglionnaire longeant la moelle épinière, d'où il projette vers le cœur ses efférences noradrénérgiques. Le système parasympathique fait un relais cholinergique uniquement au niveau du cœur et projette ses efférences cholinergiques sur les récepteurs muscariniques cardiaques.

### 2.3.2. Le contrôle bulbaire

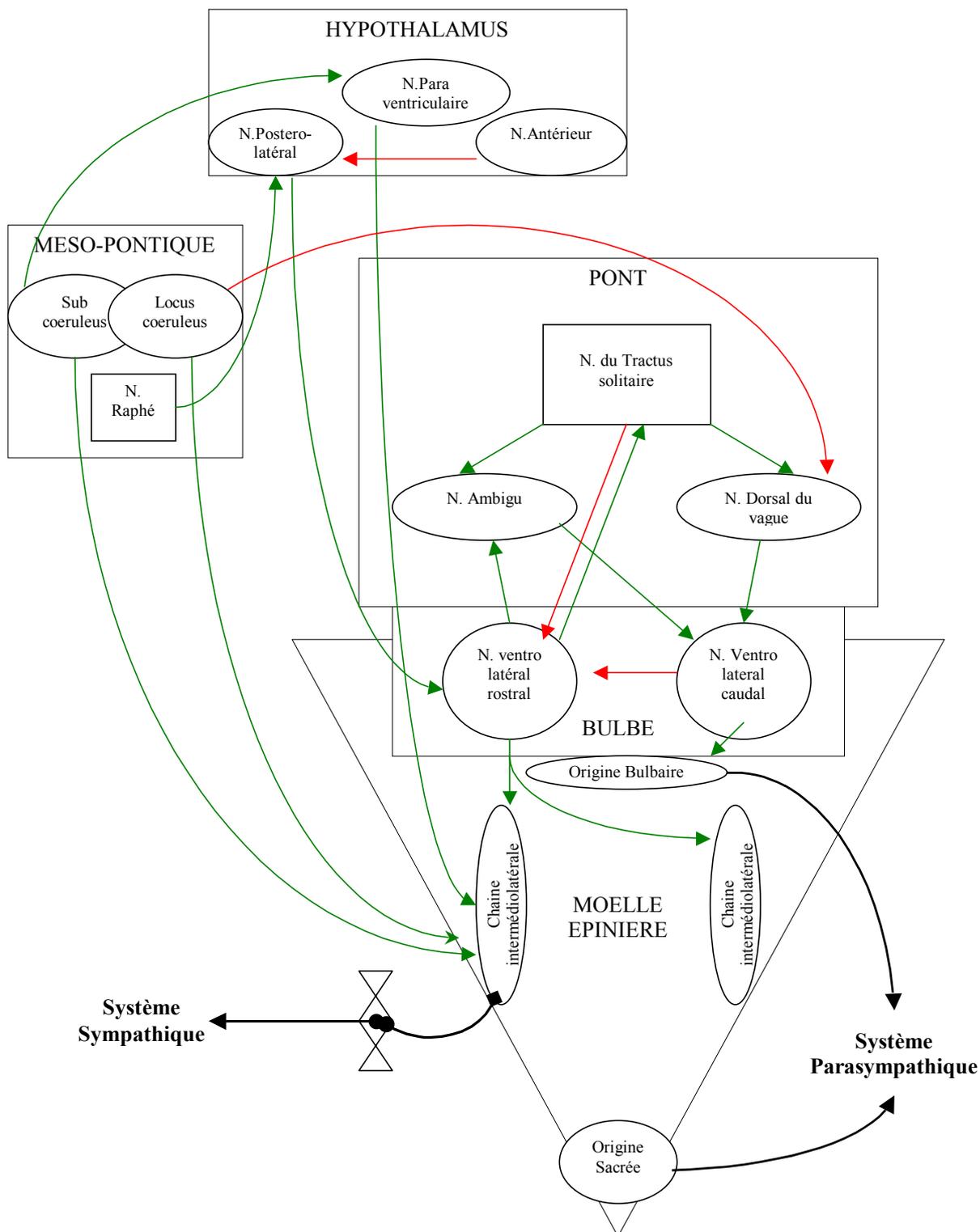
Le contrôle de ces voies spinales d'origine bulbaire, s'effectue par un centre presseur et un centre dépresseur qui sont respectivement les régions ventrolatérales rostrales (VLRB) et ventrolatérales caudales (VLCB) du bulbe (Allen et Cechetto 1992; Helke 1982; Loewy

1981). Ces deux régions présentent des interconnexions, de telle sorte que la région VLCB inhibe la VLRB par des projections GABAergiques (Agarwal et al. 1989; Blessing 1988).

Ces centres presseurs et dépresseurs présentent un contrôle bulbaire par le noyau du tractus solitaire recevant des afférences sensibles des arcs réflexes cardiovasculaires (Ciriello et Calaresu 1980). Ce noyau du tractus solitaire stimule le VLCB (Doba et Reis 1973) via le noyau ambigu et le noyau dorsal du vague (Geis et Wurster 1980), alors qu'il inhibe directement le VLRB (Miura et Reis 1972). A noter également une boucle de contrôle par le VLRB qui stimule le noyau du tractus solitaire et le noyau ambigu (Caous et al. 2001).

### 2.3.3. Le contrôle supra-bulbaire

Les centres supra-bulbaires, tel que l'hypothalamus, exercent un contrôle majeur sur le système nerveux autonome. Le noyau postéro-latéral de l'hypothalamus stimule le VLRB permettant ainsi un tonus sympathique. Ce noyau hypothalamique est inhibé par le noyau antérieur de l'hypothalamus par des afférences GABAergiques lorsqu'il détecte en périphérie des modifications de pressions artérielles (Bauer et al. 1988; Soltis et DiMicco 1991). Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus joue également un rôle presseur en stimulant directement la chaîne intermédiolatérale de la moelle épinière (Swanson et Hartman 1980). La région méso-pontique implique des noyaux adrénergiques et sérotoninergiques dans la modulation de l'activité sympatho-vagale. Le noyau subcoeruleus stimule le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (Swanson et Hartman 1975) et projette des efférences stimulatrices directement sur la chaîne intermédiolatérale de la moelle activant le système sympathique (Westlund et al. 1981). De même, le locus coeruleus stimule le système sympathique indirectement en inhibant le noyau dorsal du vague (Ter Horst et al. 1991) et directement en stimulant la chaîne intermédiolatérale (Bunag et Inoue 1985). Le noyau du raphé projette sur le noyau postéro-latéral de l'hypothalamus et permet ainsi l'activation du système sympathique (Kuhn et al. 1980).



**Figure 16:** Schéma récapitulatif des interconnexions centrales dans le contrôle du système nerveux autonome (en rouge les inhibitions, en vert les stimulations)

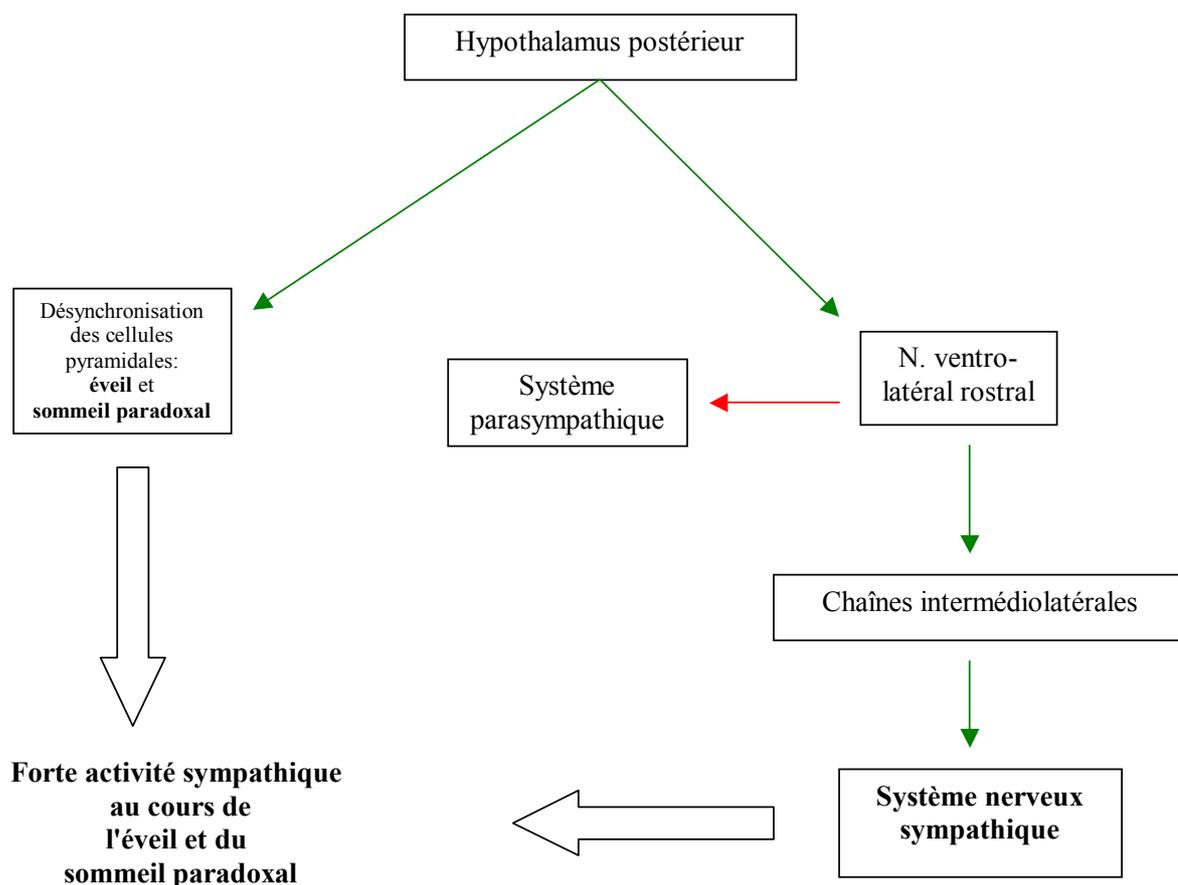
De nombreuses autres structures supra-bulbaires sont impliquées dans le contrôle du système nerveux autonome, mais leurs mécanismes d'action restent à l'étude et seules des expériences de stimulation et de lésion, permettant d'observer des modifications cardiovasculaires, sont actuellement réalisées. Cependant, certaines voies de contrôle particulières ont été identifiées. Le système nerveux autonome variant en fonction de l'environnement, les structures centrales influencées par l'environnement seraient impliquées dans ce contrôle, d'où l'influence directe du noyau suprachiasmatique sur les variations de la balance sympatho-vagale. Le noyau suprachiasmatique est connu pour être impliqué dans les mécanismes des rythmes de l'organisme. Buijs (Buijs et al. 2003) a montré l'implication de ce noyau suprachiasmatique dans le contrôle du système nerveux autonome, via le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Le noyau suprachiasmatique présente avec le noyau paraventriculaire des projections permettant autant sa stimulation que son inhibition. Le noyau suprachiasmatique aurait ainsi un contrôle sur le système nerveux autonome et sur l'alternance de l'activité sympatho-vagale.

La génétique semble également permettre une meilleure compréhension de ce contrôle sympatho-vagal. En effet le système nerveux autonome est actuellement le seul système nerveux dépendant d'un gène isolé lors de son développement embryonnaire. Le gène *Phox2b* a été isolé et impliqué dans la mise en place du système sympatho-vagal autant que dans le développement des centres de contrôle supérieur. Des souris homozygotes, n'exprimant pas le gène *Phox2b*, présentent des problèmes de différenciation des centres de contrôles supérieurs du système nerveux autonome et principalement du noyau du tractus solitaire. De plus, ces souris ne présentent pas les ramifications partant du noyau du tractus solitaire ainsi que les projections vers le corps carotidien (Dauger et al. 2003). Il a été montré l'implication de ce gène dans la formation ganglionnaire de l'innervation parasympathique au niveau cardiaque (Shoba et al. 2002). Chez l'homme une mutation de ce gène engendre de grandes perturbations dans le contrôle autonome de la respiration particulièrement lors du sommeil paradoxal (Dauger et al. 2003).

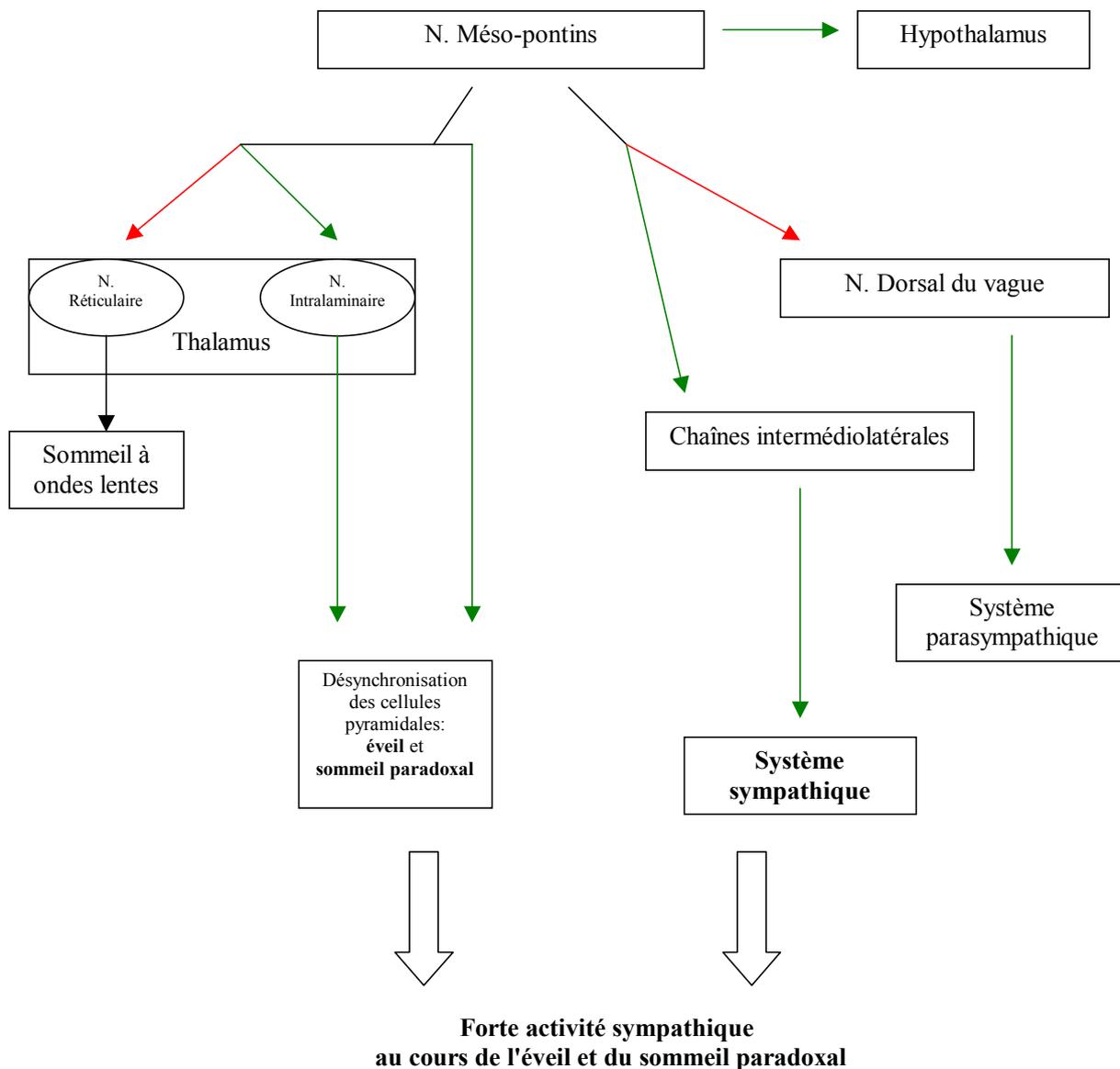
### 3. Conclusion

Soumis à des mécanismes centraux complexes, le contrôle du sommeil et du système nerveux autonome semble cependant présenter des similitudes neuro-anatomiques. Malgré l'absence d'études électrophysiologiques montrant les implications communes des divers noyaux centraux dans la régulation du sommeil et du système nerveux autonome, nous établissons par recoupement bibliographique les possibles liens entre ces deux régulations physiologiques.

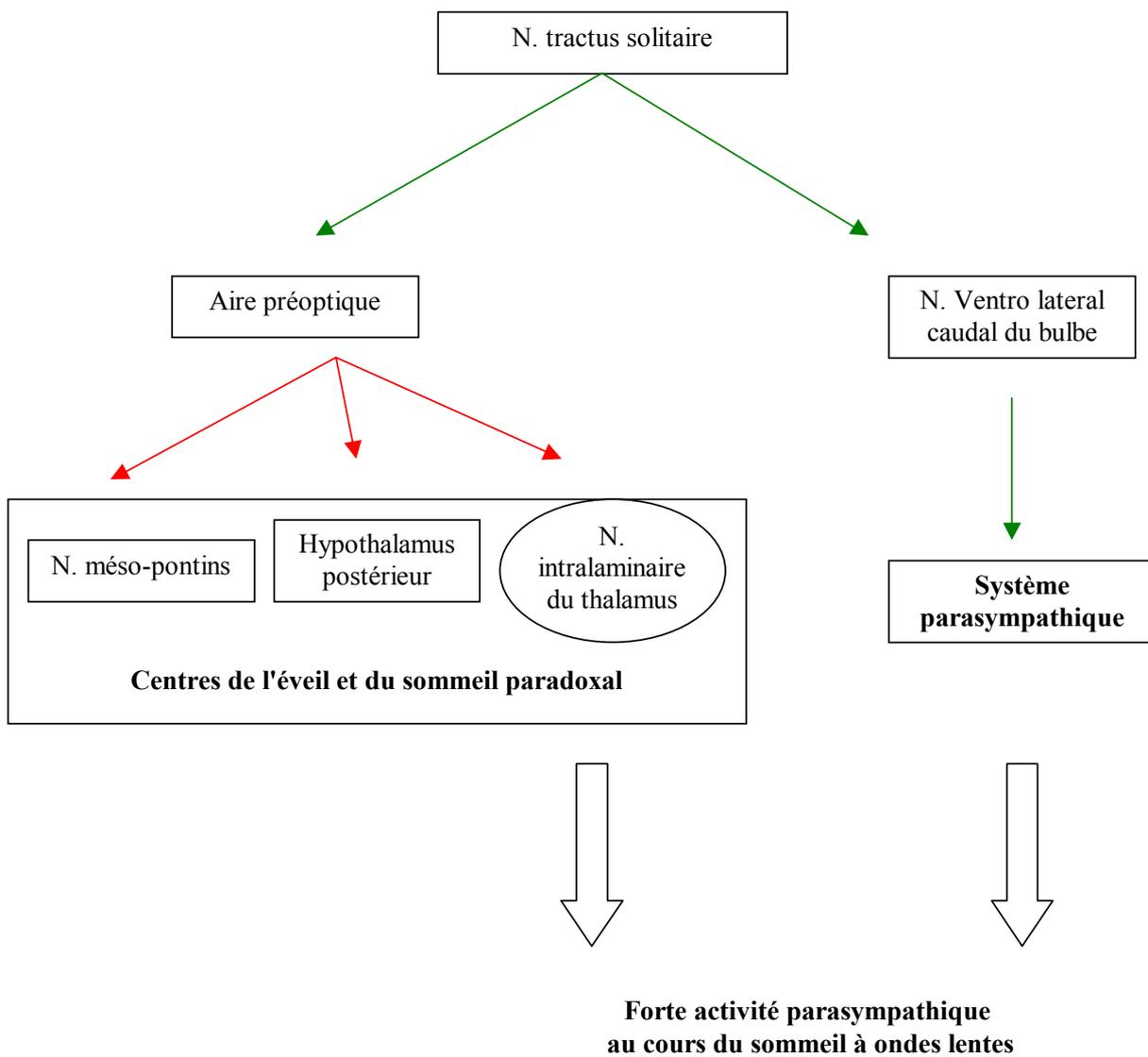
Trois centres semblent principalement impliqués dans ces contrôles; l'hypothalamus postérieur (figure 17), les noyaux méso-pontins (locus coeruleus, noyau du raphé) (figure 18) et le noyau du tractus solitaire (figure 19). Leurs modalités de fonctionnement sont représentées ci-après.



**Figure 17:** Schéma récapitulatif de l'implication de l'hypothalamus postérieur dans le contrôle commun du sommeil et du système nerveux autonome (inhibition en rouge; stimulation en vert)



*Figure 18: Schéma récapitulatif de l'implication des noyaux méso-pontins dans le contrôle commun du sommeil et du système nerveux autonome (inhibition en rouge; stimulation en vert)*



*Figure 19: Schéma récapitulatif de l'implication du noyau du tractus solitaire dans le contrôle commun du sommeil et du système nerveux autonome (inhibition en rouge; stimulation en vert)*

# *Méthodologie*

## 1. Sujets d'expérience

Nos études portent sur des sujets volontaires sains. Ces sujets sont soumis à un bilan médical préliminaire et à une série de questionnaires visant à déterminer leur profil psychologique ainsi que leurs habitudes de sommeil.

### Bilan clinique

- un examen clinique complet avec recueil détaillé des antécédents médicaux et chirurgicaux;
- une mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque afin d'exclure les sujets présentant une pathologie cardio-vasculaire.

### Critères d'inclusion:

- Etre de taille standard et de poids ne s'écartant pas de plus de 10% du poids idéal (Metropolitan Life Insurance Table);
- Etre sédentaires et peu sportifs;
- Vivre en France depuis plusieurs années et ne pas avoir effectué de séjour de plus de 3 mois en pays de climat extrême, ni avoir subi de décalage horaire, dans les 6 derniers mois;
- Avoir des habitudes de sommeil (nocturne) régulières, et être de type intermédiaire, entre les types du matin et du soir (questionnaire "morningness-eveningness", (Horne et Ostberg 1976)).

### Critères d'exclusion: ne sont pas inclus les sujets:

- toxicomanes ou ayant des antécédents de toxicomanie.
- ayant une maladie qui pourrait récidiver durant ou immédiatement après l'étude.
- présentant une histoire de maladie cardio-vasculaire, rénale, hépatique ou digestive.
- présentant une pathologie psychiatrique, en particulier dépressive ou anxieuse.
- présentant une maladie intercurrente somatique aiguë ou chronique.
- pouvant nécessiter un traitement quel qu'il soit pendant la période de l'étude.
- consommant plus de 4g d'alcool par jour.
- consommant plus de 5 cigarettes par jour.
- consommant plus de 3 tasses de café ou de thé par jour.
- suivant un régime alimentaire spécial.

Avant l'expérimentation, chaque sujet signe une déclaration de consentement éclairé, après avoir été pleinement informé des conditions expérimentales et des risques éventuels auxquels il serait exposé. Toutes nos études sont menées après avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) et accord du Ministère de la santé.

## **2. Locaux d'expérimentation**

Les études sont réalisées dans des chambres climatisées, dont la température ambiante est maintenue constante (22°C). Les sujets sont alités durant toute la durée de l'expérience; ils peuvent lire, regarder la télévision, ou s'entretenir avec les expérimentateurs. Durant les périodes d'éveil, l'intensité lumineuse de la chambre est strictement contrôlée et maintenue inférieure à 100 lux.

## **3. Protocoles expérimentaux**

Les protocoles expérimentaux seront plus particulièrement détaillés dans les différentes parties du chapitre "Résultats". D'une manière générale, la session expérimentale proprement dite est précédée par une nuit d'habituation, comprenant un sommeil nocturne, suivie d'une journée durant laquelle les sujets ont des occupations légères, et durant laquelle une surveillance est effectuée afin d'éviter un endormissement. Tous les enregistrements électrocardiographique (ECG), respiratoire et polysomnographiques du sommeil sont réalisés avec Astro-Med EEG system (Grass Instruments, West Warwick, Rhode Island, USA) permettant une parfaite synchronisation des enregistrements.

## 4. Analyse du sommeil

### 4.1. Enregistrements polygraphiques du sommeil

Les enregistrements polygraphiques du sommeil effectués lors de nos expérimentations comprennent :

- 4 **électroencéphalogrammes (EEG)** monopolaires - les voies précises sont détaillées dans le chapitre des résultats - référencées à la mastoïde controlatérale: C3A2, et C4A1, selon la nomenclature du "système 10-20" (American-Electroencephalographic-Society 1996).
- 2 **électrooculogrammes (EOG)**: en position supérieure gauche et inférieure droite, référencés à la mastoïde gauche (A1).
- 1 **électromyogramme (EMG)**: placé au niveau du muscle mentalis de la houppe du menton, avec une référence placée elle aussi au niveau du menton.
- 1 **électrocardiogramme (ECG)**: la dérivation précordiale oblique antérieure gauche est utilisée pour la mesure de la fréquence cardiaque et de l'intervalle RR.
- 1 **enregistrement respiratoire**: une ceinture thoracique et une ceinture abdominale permettent d'enregistrer les variations respiratoires (Crystal Trace Piezo Respiration Sensor: Astro-Med EEG system: Grass Instruments, West Warwick, Rhode Island, USA).

Les enregistrements EEG, EOG et EMG sont obtenus à l'aide d'électrodes en or, fixées au collodion sur la peau du sujet. L'ECG est obtenu avec des électrodes autocollantes. L'acquisition des signaux polygraphiques (EEG, EOG, EMG, ECG et respiration) est effectuée sur une chaîne de mesure analogique couplée à un système d'acquisition numérique (Astro-Med EEG system: Grass Instruments, West Warwick, Rhode Island, USA). La fréquence d'échantillonnage est fixée à 256 Hz. Pour l'EEG, les fréquences de coupure des filtres de la chaîne d'acquisition sont de 0.3 Hz pour le "passe-haut" ("high-pass") et de 35 Hz pour le "passe-bas" ("low-pass"). L'analyse visuelle du sommeil est effectuée d'après les signaux polygraphiques selon les critères de Rechtschaffen et Kales (Rechtschaffen et Kales 1968) par un expert du laboratoire.

## 4.2. Analyse spectrale de l'EEG

L'analyse spectrale du signal EEG est effectuée par une méthode non paramétrique basée sur la transformation de Fourier. Les calculs sont effectués selon l'algorithme de Cooley et Tukey (Cooley et Tukey 1965) sur des fenêtres temporelles de 2 secondes (définition de 0.5Hz), après lissage avec un filtre de Hanning. Les spectres de puissance sont calculés de 0.5Hz à 35 Hz, et sont regroupés en bande de fréquence: delta (0.5-4.0 Hz), thêta (4.0-7.5 Hz), alpha (8.0-12.5 Hz), bêta (13.0-35.0 Hz) et sigma (12.5-15.0 Hz). Les densités de puissance sont données en  $\mu V^2$  pour les puissances absolues.

Dans ce travail, afin de pouvoir comparer les variables spectrales de l'EEG aux indices caractérisant la variabilité cardiaque, la médiane des 150 spectres de 2 secondes consécutifs est calculée, donnant ainsi un spectre moyen toutes les 5 minutes, ce qui correspond à l'analyse temporelle et spectrale de l'intervalle R-R. La médiane est utilisée préférentiellement à la moyenne pour des raisons de moindre sensibilité vis à vis des valeurs ectopiques, et parce qu'elle ne nécessite pas d'hypothèse quant à la normalité de la distribution de l'échantillon des spectres.

## 5. ECG et intervalles R-R

L'acquisition de l'ECG est effectuée à l'aide du système Astromed (Grass Instruments, West Warwick, Rhode Island, USA) enregistrant de manière synchrone l'activité ECG et l'activité EEG. L'intervalle séparant chaque onde R de la précédente (complexe PQRS) est enregistré avec une précision de 1 milliseconde (générateur à 1000 Hz). On extrait ainsi du signal ECG tous les intervalles R-R sur l'ensemble de la nuit. Les valeurs ectopiques et les valeurs manquantes sont identifiées et interpolées avec les valeurs adjacentes. Différents calculs sont effectués sur les périodes successives de 5 minutes.

### 5.1. Poincaré-plot et calcul des indices temporels des intervalles R-R

Pour chaque période de 5 minutes, les intervalles R-R sont représentés en regard des intervalles précédents pour donner une figure de Poincaré ou "Poincaré plot" (figure 10). Les indices les plus couramment utilisés sont la déviation standard des intervalles R-R normalisés (SDNN) et la racine carré de la somme des carré de la différence entre les intervalles

successifs (RMSSD). Le SDNN représente la variabilité globale, et le RMSSD illustre la variabilité instantanée.

## 5.2. Analyse spectrale des intervalles RR

L'analyse spectrale des intervalles RR est effectuée par une transformation de Fourier rapide (FFT), avec une fenêtre de Hanning, après retrait de la tendance linéaire ("detrend") et ré-échantillonnage des données. En effet, les intervalles R-R ne sont pas répartis de manière équidistante dans le temps. L'analyse spectrale ne pouvant s'effectuer que sur des signaux régulièrement échantillonnés, les intervalles R-R sont ré-échantillonnés pour obtenir 1024 points uniformément espacés au cours des 5 minutes (Task-Force 1996). Les densités spectrales sont ensuite calculées pour la bande de très basses fréquences (VLF = 0.01-0.04 Hz), pour la bande des basses fréquences (LF = 0.04-0.15 Hz) et pour la bande des hautes fréquences (HF = 0.15-0.50 Hz). Le rapport  $LF/(LF+HF)$  est calculé en utilisant la puissance dans chacune des bandes.

## *Résultats*

## **Les cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal, un rythme ultradien essentiel dans la qualité de sommeil**

Ritanserin, a serotonin-2 receptor antagonist, improves ultradian sleep rhythmicity in young poor sleepers.

Viola AU, Brandenberger G, Toussaint M, Bouhours P, Macher P, Luthringer R.

*Clin Neurophysiol.* 2002; 113:429-434.

Cette étude souligne l'importance du rythme ultradien des cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal dont la régularité reflète une bonne qualité de sommeil. La sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) semble être l'un des principaux neurotransmetteurs dans le maintien du sommeil. Son implication dans la régulation du sommeil reste cependant controversée. La sérotonine fut d'abord considérée comme un neuromodulateur du sommeil. La destruction du noyau du raphé (principal noyau sérotoninergique) ou l'inhibition de la 5-HT par le p-chlorophénylalanine induit une insomnie inhibée par l'injection de sérotonine. Ces résultats ont donné lieu à la théorie monoaminergique du sommeil (Jouvet 1972). Par la suite, il a été montré que les neurones 5-HT sont actifs -donc libèrent de la 5-HT- au cours de l'éveil, réduisent leur activité au cours du sommeil lent, et sont inactifs au cours du sommeil paradoxal (Adrien et al. 1995). Ceci a permis de conclure à l'implication sérotoninergique dans la mise en place du sommeil (Jouvet 1999). Diverses études cliniques montrent le rôle thérapeutique de la ritansérine -un antagoniste sérotoninergique des récepteurs 5-HT<sub>2a</sub> et 5-HT<sub>2c</sub>- dans les traitements de l'anxiété et de la dépression (Paiva et al. 1988; Sharpley et al. 1994). On a montré également, l'implication sérotoninergique dans le maintien du sommeil chez des patients insomniaques ou présentant des perturbations légères du sommeil.

L'originalité de notre étude de l'effet de la ritansérine sur le sommeil chez des mauvais dormeurs, est l'utilisation de l'analyse spectrale des ondes électroencéphalographiques (EEG) permettant de caractériser la présence ou non d'une rythmicité ultradienne de ces ondes EEG. Les enregistrements polysomnographiques croisés ritansérine *versus* placebo chez des mauvais dormeurs montrent que l'administration de ritansérine provoque une augmentation de la durée du sommeil à ondes lentes et une restauration du nombre de cycles de sommeil. L'analyse spectrale de l'EEG permet de montrer que la ritansérine provoque une augmentation significative de la quantité d'ondes delta et du nombre d'oscillations delta de période comprise entre 80 et 120 minutes, tandis qu'une diminution des ondes sigma (12-15Hz) est observée. L'évaluation par des questionnaires de la perception de la qualité de sommeil au réveil (Akerstedt et al. 1994), montre que sous ritansérine les sujets considèrent avoir mieux dormi que sous placebo.

Ces résultats constituent une approche, chez l'homme, des mécanismes centraux impliqués dans le maintien de la qualité du sommeil et dans la restauration du rythme ultradien du sommeil par inhibition des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

De nombreuses études se limitent à étudier le sommeil uniquement par l'analyse de stades, et montre que des antagonistes 5-HT<sub>2</sub> induisent une augmentation de la durée de sommeil à

ondes lentes. Les études de l'effet d'antagonistes 5-HT, qui utilisent l'analyse spectrale du sommeil chez l'homme, sont quasi-inexistantes. Seuls Landolt (Landolt et al. 1999) montrent chez des sujets bons dormeurs, une augmentation de la quantité d'ondes delta et une diminution des ondes sigma après absorption d'un antagoniste 5-HT<sub>2</sub>. Confirmant, les résultats de Landolt et al., chez les mauvais dormeurs, notre étude met en évidence la restauration d'un rythme ultradien d'environ 90 min des ondes lentes delta.

Les effets de la ritansérine sur l'activité des ondes spectrales sont différents de ceux observés lors de l'administration d'autres hypnotiques comme les benzodiazépines. Le mode d'action étant différent, les benzodiazépines réduisent l'activité delta et thêta et augmentent les ondes sigma (Achermann et Borbely 1987; Borbely et al. 1985; Dijk et al. 1989; Johnson et al. 1983; Trachsel et al. 1990). L'action des benzodiazépines se porte sur les interneurones Gaba (Landolt et al. 2000; Mohler et Okada 1977; Squires et Brastrup 1977). L'utilisation comme hypnotique d'antagonistes 5-HT, comme la ritansérine, permet d'entrevoir d'autres voies pharmacologiques dans les traitements de l'insomnie. Agissant autant sur les récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> et 5-HT<sub>2a</sub>, la ritansérine semble agir préférentiellement sur les 5HT<sub>2c</sub> dans la régulation du sommeil à ondes lentes. En effet le néfazodone, un antagoniste 5-HT<sub>2a</sub> ne modifie pas la durée de sommeil à ondes lentes (Sharpley et Cowen 1995). De récentes études montrent l'implication des récepteurs 5-HT<sub>7</sub> dans la régulation des cycles de sommeil (Glass et al. 2000), or il s'avère que la ritansérine présente une forte affinité pour cette nouvelle classe de récepteurs sérotoninergiques (Hemedah et al. 2000).

*[signalement bibliographique ajouté par : ULP – SCD – Service des thèses électroniques]*

**Antoine U. Viola**, Gabrielle Brandenberger, Michel Toussaint, Philippe Bouhours, Jean Paul Macher and Remy

**Ritanserin, a serotonin-2 receptor antagonist, improves ultradian sleep rhythmicity in young poor sleepers.**

Clinical Neurophysiology 113, 429-434 (2003)

Pages 429-434 :

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Pour les utilisateurs ULP, il est possible de consulter cette publication sur le site de l'éditeur

[http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00014-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00014-7)

Il est également possible de consulter la thèse sous sa forme papier ou d'en faire une demande via le service de prêt entre bibliothèques (PEB), auprès du Service Commun de Documentation de l'ULP: [peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr](mailto:peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr).

**L'importance des cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal dans l'expression de la fréquence et de la variabilité cardiaque au cours des 24 heures.**

Sleep processes exert a predominant influence on the 24-h profile of heart rate variability.  
Viola AU, Simon C, Ehrhart J, Geny B, Piquard F, Muzet A, Brandenberger G.  
*J Biol Rhythm.* 2002; 17: 539-547.

Au cours de cette étude, l'analyse de la fréquence cardiaque et de la variabilité cardiaque au cours des 24 heures, nous a permis de montrer l'importance des cycles de sommeil lent - sommeil paradoxal dans l'expression des rythmes de 24 heures de la fréquence cardiaque et de la variabilité cardiaque.

Au cours des 24 heures, l'alternance jour-nuit impose une période d'environ 8 heures allouée au sommeil. Survenant de manière rythmique, le sommeil est considéré comme un phénomène contrôlé par un rythme circadien. Les résultats de notre expérimentation portant sur l'analyse de la fréquence cardiaque et de la variabilité cardiaque au cours des 24 heures permettent de préciser la part respective de l'influence circadienne, des cycles veille-sommeil et de la structure interne du sommeil dans l'expression des rythmes nyctéméraux des diverses variables cardiaques. Afin de distinguer l'influence circadienne de l'effet du sommeil et des facteurs environnementaux, nous avons mis au point un protocole permettant de contrôler la posture, le stress, la température et la prise alimentaire, avec un décalage de la période allouée au sommeil. Un tel protocole fut validé par des études sur les variations d'hormones et de la température rectale sur 24 heures au sein de notre laboratoire (Simon et al. 1998; Weibel et al. 1997). Nous avons ainsi étudié l'évolution sur 24 heures de la fréquence cardiaque et de la variabilité cardiaque caractérisée par le SDNN et le rapport normalisé LF/(LF+HF) sur des périodes de 5 min. Nos résultats montrent que les rythmes nyctéméraux de la fréquence cardiaque et des indices de la variabilité cardiaque sont très faiblement influencés par l'horloge circadienne mais le sont fortement par le sommeil et particulièrement par les cycles de sommeil auxquels sont associées les oscillations de la balance sympatho-vagale. L'analyse du sommeil nocturne et diurne confirme le lien indissociable entre l'alternance des stades de sommeil et les oscillations des indices de la variabilité cardiaque préalablement décrit (Baharav et al. 1995; Berlad et al. 1993; Bonnet et Arand 1997; Brandenberger et al. 2001; Vanoli et al. 1995; Vaughn et al. 1995; Zemaityte et al. 1984). Au cours du sommeil à ondes lentes, le SDNN représentant la variabilité globale, et le LF/(LF+HF) caractérisant la balance sympatho-vagale diminuent; ils présentent une augmentation au cours du sommeil paradoxal et des phases d'éveil intra-nuit. Lors de la transition entre le sommeil lent profond et le stade suivant, la fréquence cardiaque présente une augmentation particulièrement importante. Cet allègement du sommeil s'accompagne d'une phase d'activation transitoire (PAT). La PAT se caractérise par une activation EEG accompagnée d'une augmentation du tonus musculaire, d'une désynchronisation respiratoire instantanée et d'une accélération de la fréquence

cardiaque. On peut probablement attribuer cette tachycardie à une augmentation brutale du tonus sympathique, prédominant dans le stade de sommeil faisant suite à la transition.

Les études précédentes portant sur des sujets ambulants rapportent l'existence d'un rythme nyctéméral de la fréquence cardiaque (Degaute et al. 1991) et de la variabilité cardiaque, avec une baisse de la fréquence cardiaque et du rapport normalisé LF/HF au cours du sommeil (Furlan et al. 1990; Huikuri et al. 1994; Malpas et Purdie 1990). Les travaux montrant l'influence circadienne sur les variables cardiaques sont réalisés en ne tenant compte ni du sommeil, ni de la posture, ni de la prise alimentaire, ni de l'activité du sujet. Ces paramètres sont pourtant connus pour influencer et donc masquer l'effet circadien étudié (Kerkhof et al. 1998; Krauchi et Wirz-Justice 1994; Scheer et al. 1999; Van Dongen et al. 2001). Quelques travaux ont cependant étudié les variations sur 24 heures de la variabilité cardiaque en contrôlant ces paramètres (Burgess et al. 1997; Van de Borne et al. 1994) mais présentent des résultats contradictoires.

De nombreuses études suggèrent une influence des variations circadiennes de l'activité du système nerveux autonome sur les accidents cardiovasculaires survenant au cours des 24 heures et plus particulièrement en matinée (Elliot 2001; Maron et al. 1994; Muller et al. 1985; Tofler et al. 1987; Venditti et al. 1996; Willich et al. 1987). Au cours de la nuit, ces accidents cardiovasculaires sont moins nombreux (12%), cependant, entre minuit et 0100h du matin, il est montré une augmentation du nombre d'infarctus du myocarde apparemment attribuée à une variation circadienne dans le contrôle autonome du système cardiovasculaire.

La faible influence de l'horloge circadienne sur la variabilité cardiaque, démontré dans notre travail, suggère le rôle prépondérant, au cours de l'éveil, des divers facteurs externes (posture, prise alimentaire activité physique et mentale) dans la survenue de ces accidents cardiovasculaires plus nombreux durant la matinée. La faible influence circadienne sur la fréquence cardiaque montrée par notre travail, corrobore les résultats de la littérature (Krauchi et Wirz-Justice 1994; Scheer et al. 1999), et les complète, en ne montrant aucune influence circadienne sur les indices de la variabilité cardiaque. Au cours de la nuit, les variations abruptes de l'activité du système nerveux autonome lors des PAT, peuvent être probablement associées aux accidents cardiovasculaires survenant au cours du sommeil. Ces abruptes transitions sont fréquemment observées chez les mauvais dormeurs (apnée du sommeil, insomnie, narcolepsie) et contribuent probablement aux risques accrus d'accidents cardiovasculaires associés à ces pathologies. Une forte activité sympathique au cours du sommeil paradoxal favorise l'aggrégation plaquettaire (Tofler et al. 1987), de même que ces décharges parasympathiques et sympathiques peuvent provoquer des pauses cardiaques ainsi

que des tachyarythmies ventriculaires (Dickerson et al. 1993). Le sommeil à ondes lentes induit une chute de pression, résultant de la baisse de l'activité sympathique, qui engendre une réduction du flux sanguin pouvant provoquer des ischémies (Mancia 1993). Des études complémentaires, basées sur l'enregistrement du sommeil et analysant plus précisément ces PAT permettraient de mieux comprendre la survenue de ces accidents cardiovasculaires, inégale au cours de la nuit (Lavery et al. 1997).

*[signalement bibliographique ajouté par : ULP – SCD – Service des thèses électroniques]*

**A.U. Viola, C. Simon, J. Ehrhart, B. Geny, F. Piquard, A. Muzet, G. Brandenberger**

**Sleep processes exert a predominant influence on the 24-h profile of heart rate variability.**

J. Biol. Rhythm. 2002 ; 17 : 539-547

Pages 539-547 :

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Il est possible de consulter la thèse sous sa forme papier ou d'en faire une demande via le service de prêt entre bibliothèques (PEB), auprès du Service Commun de Documentation de l'ULP: [peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr](mailto:peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr).

## **L'influence de l'âge sur la variabilité cardiaque au cours du sommeil.**

Age-related changes in cardiac autonomic control during sleep.

Brandenberger B, Viola AU, Ehrhart J, Charloux A, Geny B, Piquard F, Simon C.

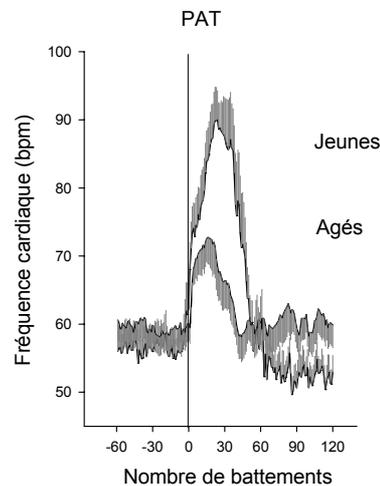
*J Sleep Res.* 2003; 12, 1-8.

Avec l'âge il est décrit une dégradation de la qualité de sommeil (Dijk et al. 1989; Ehlers et Kupfer 1989; Landolt et al. 1996), une chute de la variabilité cardiaque (Umetani et al. 1998; Yeragani et al. 1997), et l'apparition de respiration périodique (Aserinsky 1965; Webb 1974) caractérisée par des bouffées respiratoires cycliques de grande amplitude (Shannon et al. 1988) qui influencent la variabilité cardiaque.

Au cours du sommeil, les sujets jeunes présentent des fluctuations de la variabilité cardiaque liées à l'alternance des stades (Baharav et al. 1995; Berlad et al. 1993; Brandenberger et al. 2001; Otzenberger et al. 1998; Vanoli et al. 1995; Zemaityte et al. 1984) avec une prédominance vagale au cours du sommeil à ondes lentes et une forte activité sympathique durant le sommeil paradoxal et le stade 2 le précédant. Les relations existant entre la variabilité cardiaque et les stades de sommeil chez le sujet âgé sont peu étudiées. Crasset (2001) montre au cours du sommeil lent une chute des indices spectraux dans la bande HF chez les personnes âgées.

Nous montrons au cours des cycles de sommeil chez les personnes âgées, la présence de respiration périodique se manifestant sur près de 20 % de la période allouée au sommeil et survenant particulièrement au cours du sommeil paradoxal et du stade 2 le précédant. La respiration périodique fait apparaître dans l'analyse spectrale de l'intervalle R-R, une bande de fréquence très lente comprise entre 0.01 et 0.04 Hz (environ 40 sec), fréquence identique à celle de la respiration périodique. Ces perturbations respiratoires peuvent conduire à des phénomènes de Cheyne-Stokes, décrits lors de pathologies cardiaques (Cherniack et Longobardo 1973; Feld et Priest 1993; Mortara et al. 1997; Yamashiro et Kryger 1993). Ainsi il est important d'effectuer l'analyse de la variabilité cardiaque sur des périodes dépourvues de respiration périodique. Sur de telles périodes, l'âge induit un effondrement des indices absolus de la variabilité cardiaque, alors que le lien entre les oscillations des indices absolus et l'alternance des stades, naturellement observé chez les sujets jeunes, n'est pas préservé. En revanche, les indices normalisés conservent leur relation avec les stades de sommeil, mais on note un déséquilibre de la balance sympatho-vagale avec une inversion de son équilibre en faveur du système nerveux sympathique. La prédominance sympathique sur le système parasympathique laisse le cœur dépourvu du rétrocontrôle vagal, ceci pouvant expliquer la dégradation de la qualité de sommeil se traduisant par l'incapacité d'approfondir le sommeil en stade 4, et facilitant le nombre d'éveils intra-nuit. Cette dégradation du sommeil survenant avec l'âge, se manifeste par une disparition quasi-totale du stade 4 remplacé par du stade 3 voire du stade 2, moins riches en ondes lentes delta. On montre ainsi que le niveau d'activité

parasympathique est corrélé à la durée de sommeil à ondes lentes. La PAT qui accompagne l'émergence du sommeil à ondes lentes est associée à une accélération cardiaque moindre par rapport aux sujets jeunes (figure 20).



**Figure20:** Augmentation de la fréquence cardiaque lors de la PAT associée à l'émergence du sommeil à ondes lentes chez des sujets jeunes et âgés

Il est clairement établi que la chute de la variabilité cardiaque est associée à une augmentation de la mortalité chez les personnes âgées (Tsuji et al. 1994). La baisse de la variabilité cardiaque et la perte du lien avec les stades de sommeil pourraient expliquer l'augmentation d'accidents cardiovasculaires survenant en cours de nuit. Afin de limiter cette perte de variabilité cardiaque associée à l'âge, de nombreuses études proposent la pratique d'exercices sportifs (Levy et al. 1998; Perini et al. 2002). Grâce à l'entraînement sportif, on peut envisager le maintien d'un certain niveau de variabilité cardiaque et préserver le lien avec l'alternance des stades de sommeil.

*[signalement bibliographique ajouté par : ULP – SCD – Service des thèses électroniques]*

B. Brandenberger, **A.U. Viola**, J. Ehrhart, A. Charloux, B. Geny, F. Piquard, C. Simon

**Age-related changes in cardiac autonomic control during sleep.**

J. Sleep Res. 2003, 12, 173-180

Pages 173-180 :

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Pour les utilisateurs ULP, il est possible de consulter cette publication sur le site de l'éditeur

<http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-2869.2003.00353.x>

Il est également possible de consulter la thèse sous sa forme papier ou d'en faire une demande via le service de prêt entre bibliothèques (PEB), auprès du Service Commun de Documentation de l'ULP: [peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr](mailto:peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr).

**Le cycle de sommeil, un moyen d'évaluer l'activité du  
système nerveux autonome: application chez des patients  
transplantés cardiaques.**

Sleep as a tool for evaluating autonomic drive to the heart in cardiac-transplant patients.  
Viola AU, Brandenberger G, Buchheit M, Geny B, Ehrhart J, Simon C, Piquard F.  
*Sleep. June 2004;*

Au cours de cette étude, nous nous proposons d'utiliser les variations sympatho-vagales liées à l'alternance des stades de sommeil précédemment décrites comme un test d'évaluation de la réactivité du système nerveux autonome. Le cycle de sommeil présente trois phases distinctes: deux périodes possédant une stationnarité suffisante pour permettre l'analyse de la variabilité cardiaque (sommeil à ondes lentes et stade 2 précédant le sommeil paradoxal), et une phase d'activation transitoire (PAT) associée à l'émergence du sommeil à ondes lentes caractérisée par une tachycardie plus ou moins importante selon l'âge. Nous utilisons ces variations spontanées de la fréquence et de la variabilité cardiaque au cours du premier cycle de sommeil, dans l'objectif de déterminer la réactivité cardiaque après une greffe du cœur.

Un patient transplanté cardiaque présente un cœur dénervé. La fréquence cardiaque n'est pas influencée par le système nerveux autonome et est donc constante, imposée par l'autorhythmicité du nœud sinusal du cœur du donneur. En conséquence, la variabilité cardiaque est quasi-nulle. L'existence d'une réinnervation sympathique ou parasympathique reste un sujet très débattu. Diverses techniques invasives comme les explorations biochimiques (Wilson et al. 2000; Wilson et al. 1991), histologiques (PET: "positron emission tomography", (Odaka et al. 2001; Uberfuhr et al. 2000; Ziegler et al. 1996)) ou d'imagerie radioactive (PET et radioligand, (De Marco et al. 1995)), ainsi que des techniques non invasives comme la mesure de la fréquence et de la variabilité cardiaque (Bernardi et al. 1994; Brunner-La Rocca et al. 1998; Toledo et al. 2002; Wilson et al. 1991) ont montré une probable réinnervation sympathique. En revanche peu d'études concluent à une réinnervation parasympathique (Ramaekers et al. 1996; Tio et al. 1997).

Au cours des cycles de sommeil, les patients transplantés cardiaques présentent une fréquence cardiaque significativement plus élevée que les sujets contrôles. Ceci illustre la perte du frein parasympathique laissant le cœur pulser au rythme du "pacemaker" sinusal. En analysant le lien existant entre la fréquence et la variabilité cardiaque et l'alternance des stades de sommeil, nous montrons que les sujets transplantés cardiaques se divisent en deux groupes. Le premier groupe de patients transplantés ne présentent aucune variation ni de la fréquence cardiaque ni des indices de la variabilité cardiaque. Le deuxième groupe présente lors de la PAT une tachycardie, et dans les stades entourant la PAT une variation des indices absolus de la variabilité cardiaque caractérisant le tonus sympathique (SDNN et LF) et des indices normalisés illustrant la balance sympatho-vagale. En revanche les indices absolus caractérisant l'activité du système parasympathique (HF et RMSSD) ne présentent aucune variation dans les deux groupes de patients transplantés. Ces résultats démontrent une

restauration de l'activité du système sympathique au niveau cardiaque induisant l'accélération de la fréquence cardiaque, au moment de la PAT, et les modifications de la variabilité cardiaque, alors qu'il n'existerait aucune réinnervation parasympathique. Nos résultats corroborent ceux de la littérature, mais il serait intéressant de les confirmer par l'une des méthodes proposées par d'autres auteurs afin de vérifier anatomiquement si ces mêmes patients réactifs lors d'un cycle de sommeil, présentent effectivement une réinnervation sympathique.

Notre précédente étude concernant l'effet de l'âge sur la variabilité cardiaque souligne l'importance de la respiration périodique. Les patients transplantés cardiaques non réactifs lors de la PAT, ne présentent aucune respiration périodique. Cette perte de la respiration périodique suite à une greffe cardiaque est un phénomène bien décrit dans la littérature (Braver et al. 1995; Thalhofer et al. 2000). En revanche, les patients réactifs à la PAT présente un profil respiratoire comprenant des périodes de respiration périodique. Ainsi il semble exister un lien entre une possible réinnervation sympathique et l'apparition de respiration périodique. Une telle conclusion mériterait une étude sur un plus grand nombre de sujets transplantés, avec un protocole d'étude approprié permettant de définir avant et après la greffe la présence ou non de respiration périodique. Lors de la PAT, Trinder et al. (Trinder et al. 2001) montre que l'accélération cardiaque n'est pas perturbée par la respiration. Ainsi nous ne pouvons aucunement associer les variations cardiaques observées lors de la PAT, aux modifications respiratoires.

Ce travail est la première étude utilisant le sommeil et particulièrement la PAT et les stades qui l'entourent comme un outil d'évaluation de la balance sympatho-vagale. En effet une variation de la réactivité cardiaque liée aux stades de sommeil alors qu'elle devrait ne pas exister en raison de la dénervation du cœur suite à la transplantation cardiaque, signifierait que la rythmicité du nœud sinusal serait à nouveau sous le contrôle du système nerveux autonome. Diverses perspectives s'ouvrent ainsi quant à l'utilisation de ce test autant au niveau clinique qu'au niveau de la recherche fondamentale et pharmaceutique.

# **SLEEP AS A TOOL FOR EVALUATING AUTONOMIC DRIVE TO THE HEART IN CARDIAC TRANSPLANT PATIENTS**

Antoine U. Viola, Gabrielle Brandenberger, PhD, Martin Buchheit, Bernard Geny, MD, PhD,  
Jean Ehrhart, Chantal Simon, MD, PhD, François Piquard, PhD

Laboratoire des Régulations Physiologiques  
et des Rythmes Biologiques chez l'Homme  
4 rue Kirschleger, 67085 STRASBOURG Cedex, France

Correspondence :

Antoine U. VIOLA  
Institut de Physiologie  
Laboratoire des Régulations Physiologiques et des Rythmes Biologiques chez  
l'Homme  
4 rue Kirschleger  
67085 STRASBOURG Cedex, France  
Phone : (33) 390 24 34 32  
Fax : (33) 390 24 34 44  
E-mail : [antoine.viola@medecine.u-strasbg.fr](mailto:antoine.viola@medecine.u-strasbg.fr)

## Abstract

**Study objectives:** The aim of this study was to investigate the autonomic drive to the heart in cardiac transplant patients (CTP) using heart rate (HR) and HR variability (HRV) analysis during non-rapid eye movement (NREM)-REM sleep cycles, in particular during arousal associated with the emergence from slow wave sleep (SWS). In healthy subjects, this arousal is characterized by a pronounced HR surge, and HRV is lower during SWS than during the subsequent “active” sleep stage 2 and REM sleep.

**Participants:** The participants were 24 adults, 14 CTP (male n=11, female n=3,  $62.2 \pm 2.2$  yr, 4-14 yr after transplantation) and 10 control subjects (male n=7, female n=3,  $61.0 \pm 1.8$  yr).

**Design:** The subjects underwent polygraphic sleep, cardiac and respiratory recordings during an experimental night. HR was measured during the arousal. HRV was estimated from the R-R intervals in 5-min stationary segments preceding and following arousal, i.e. during SWS and active sleep stage 2 from the two first complete NREM-REM sleep cycles.

**Results:** In controls, HR increased during arousal associated with the emergence from SWS during the two sleep cycles ( $p < 0.05$ ). Sleep stage dependent increases of all HRV indices were observed in the two sleep cycles. Concerning CTP, 5 of them displayed a smaller HR increase at arousal, whereas 9 other patients had no HR variation. This distinction between the two groups of CTP was confirmed by HRV analysis. The patients with HR reactivity to arousal presented significant sleep stage dependent increases in global HRV and sympathetic HRV indices, whereas the non-reactive group was characterized by an inability of HRV to change with sleep stage alternation. Sympathetic HRV indices were significantly higher in the reactive patients than in non-reactive patients, but high frequency power reflecting parasympathetic activity did not differ. However, the absolute HRV indices were greatly decreased in both groups of patients compared to controls.

**Conclusion:** HR reactivity during arousal associated with the emergence from SWS, corroborated by HRV variations surrounding arousal, may suggest a partial improvement of the sympathetic drive to the heart in some cardiac transplant patients, with no indication of increased parasympathetic activity. Other signs of reinnervation have to be identified to validate this hypothesis.

**Key Words: sleep, arousal, heart transplant, heart rate, heart rate variability**

## Introduction

The measurement of heart rate (HR) and heart rate variability (HRV) is a non-invasive tool for the evaluation of autonomic nervous system activity.<sup>1-3</sup> Time and domain frequency HRV indices have been used to assess physiological variations in sympathovagal balance<sup>4-6</sup> and its alteration in a variety of pathological conditions, such as hypertension, myocardial infarction, and congestive heart failure.<sup>7-11</sup>

It is generally accepted that the standard deviation of normal R-R intervals (SDNN) reflects global variability, whereas high frequency (HF) power is reasonably linked to vagal activity.<sup>6</sup> Despite divergent opinions,<sup>12, 13</sup> low frequency (LF) power is considered mainly as an index of sympathetic activity with a parasympathetic component. The normalized LF/(LF+HF) ratio is thought to represent sympathovagal balance at rest.<sup>5</sup> It is established that sympathetic activity changes over the 24-hours with an overall decrease during sleep.<sup>14, 15</sup> Several studies have reported that rapid eye movement (REM) sleep is characterized by a larger HRV than slow wave sleep (SWS). In particular, SDNN and LF/(LF+HF) have been reported to be lower during SWS and higher during REM sleep.<sup>12,14, 16-20</sup> HRV switches then during the whole night from a high level of parasympathetic activity during SWS to a high level of sympathetic activity during REM sleep with an autonomic duality in sleep stage 2 whether it precedes (“quiet” sleep stage 2) or follows SWS (“active” sleep stage 2).<sup>21</sup> The transition from SWS to sleep stage 2 is associated with an arousal characterized by electroencephalographic (EEG) activation and appearance of alpha and low voltage EEG fast rhythms. Among numerous arousals of all sorts that occur throughout the night, the arousal that terminates SWS is a major event associated with prominent increases in blood pressure and HR.<sup>22-24</sup>

Cardiac transplantation has proved to be a therapeutic option for selected patients with end-stage heart failure. Cardiac transplantation results in a total denervation of the donor heart, which causes an increase in basal HR due to parasympathetic nerve sectioning. The occurrence of cardiac reinnervation after heart transplantation in humans remains a matter of debate. Even four years following heart transplantation, the existence of reinnervation is not clearly established. A number of studies has provided evidence of reinnervation late after transplantation on the basis of biochemical techniques,<sup>25, 26</sup> histological techniques with positron emission tomography,<sup>27-29</sup> and uptake of norepinephrine analogs with positron-emitting radionuclides or with radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG) imaging.<sup>30</sup>

These results only partially reflect physiologically relevant innervation. HR and HRV were also determined in response to various maneuvers (standing up, hand grip, Valsalva maneuvers).<sup>25, 31, 32</sup> Signs of sympathetic reinnervation have been described in some patients,<sup>25, 30-35</sup> but there has been less indication in the literature of parasympathetic reinnervation.<sup>36,37</sup>

Nighttime analysis of Holter electrocardiographic (ECG) recordings revealed two distinct features in cardiac transplant patients (CTP) with sudden increases in HR that resemble an arousal response in some patients, and no such variations in others. We hypothesize that this is due to distinct autonomic drive to the heart that can be estimated by changes in HRV during NREM-REM sleep cycles. Simultaneous analysis of EEG and ECG allowed us to identify the HR changes associated with emergence from SWS in controls and in CTP. We next examined HRV changes over 5-min stationary segments surrounding this arousal, i.e. during SWS when the sinus node is mainly under the control of vagal influence, and in the subsequent active sleep stage 2 under sympathetic dominance. We evaluated then the reactivity of patients who underwent cardiac transplantation 4-14 years earlier.

## Methods

### Subjects

The group consisted of 14 CTP (male  $n = 11$ , female  $n = 3$ ) with a mean age of  $62.2 \pm 2.2$  yr and body mass index of  $24.0 \pm 1.0$  kg/m<sup>2</sup>. The time elapsed since orthotopic transplantation was 4-14 yr. Following a routine 24-hr ECG recording in the Hospital Unit, the patients volunteered for the sleep study. They were followed every three months with clinical, biological, and echocardiographic evaluations. All patients were in stable condition with respect to their clinical signs or symptoms. None of the patients showed any sign of ischemia during the 24-hr ECG monitoring. Endomyocardial biopsy did not show any evidence of tissue rejection at the time of the study. Besides measuring usual parameters, a sensitive analysis of cardiac diastolic function using tissue Doppler imaging was performed to detect low-grade rejection which could otherwise have been missed. Systolic and diastolic cardiac functions did not differ among patients and their left ventricular relaxation values indicated absence of significant ischemic injury. All patients received standard immunosuppressive therapy based on cyclosporine, prednisone and azathioprine. None received a beta-agonist, beta-antagonist, clonidine or anti-arrhythmic agent or hypnotic drug.

The control group included 10 healthy subjects (male  $n = 7$ , female  $n = 3$ ) with a mean age of  $61.0 \pm 1.8$  yr and body mass index  $24.6 \pm 0.6$  kg/m<sup>2</sup>. All controls were in good health and showed no cardiovascular disease in ECG recordings at rest. There was no evidence of disease or drug use. None of the controls was taking any form of medication. The Hospital Ethics Committee approved the protocol and all subjects gave their written informed consent to participate in the study.

### Protocol

The sleep experiments were carried out in a soundproof, air-conditioned room 1-2 weeks following the Holter ECG recordings. After one night of habituation, the subjects underwent a nightlong experimental session during which sleep and cardiac recordings were made. Electrodes for polysomnographic and ECG recordings were applied at 2000h. The subjects were supine from 2100 to 0700h. The lights were switched off from 2300 to 0700h, and the subjects were awakened at 0700h.

## Data analysis

Sleep recordings and ECG were taken from 2300 to 0700h with a sampling frequency of 256 Hz using an Astro-Med EEG system (Grass Instruments, West Warwick, RI, USA). Four EEG (F3, C3, P3 vs A2 and C4 vs A1), one chin electromyogram and one electrooculogram were taken. The sleep recordings were visually scored at 30-s intervals using standardized criteria.<sup>38</sup> The R-R intervals, i.e. the length of time between the R peaks of consecutive QRS complexes, were calculated and checked for artifacts. Occasional ectopic beats were identified and replaced with interpolated R-R interval data. Thoracic and abdominal movements were recorded using a Crystal Trace Piezo Respiration Sensor (Astro-Med EEG system). These respiratory recordings were transformed into integrated data.

The instantaneous HR was calculated directly from the R-R intervals. Both in control subjects and in patients, the two first NREM-REM sleep cycles were considered. When, on occasion, the first cycle of a subject ( $n = 1$ ) did not contain any EEG arousal, the second and third cycles were considered. Patients were considered as being reactive when the arousal HR response at emergence from SWS was larger than 3 beats per min (bpm) and when it was seen during the first two NREM-REM sleep cycles.

HRV parameters were measured during 5-min stationary segments. The SDNN was calculated. Power spectral analysis of 5-min recordings was performed sequentially with a fast Fourier transform based on a non-parametric algorithm using a Welch window, after the ectopic-free data were detrended and resampled. A fixed resampling frequency 1024 equally spaced points per 5-min period was used. The power density in the LF band (0.05-0.15 Hz) and the HF band (0.15-0.50 Hz) were calculated for each 5-min density spectrum by integrating the spectral power density in the respective frequency bands. The LF/(LF+HF) ratio was calculated. HRV indices were calculated in 5-min stationary segments preceding arousal (i.e. from SWS) and following arousal (i.e. sleep stage 2).

Periodic breathing (PB) was identified on 5-min segments by the presence of a well-defined peak in the very low frequency (VLF) band of the respiratory power spectrum. Its influence on HRV was evaluated by identifying the 5-min segments containing VLF peaks for respiratory patterns and R-R intervals for each sleep stage. These segments were discarded from further analysis.<sup>39</sup>

Comparisons between CTP and control group data and between the two subgroups of the CTP were based on two-way ANOVA for repeated measurements. The Tukey test and

Student t-test were used to identify significant differences between mean values. These differences were considered significant when  $p < 0.05$ . All values are reported as means  $\pm$  standard error (SE).

## Results

Overnight HR levels were significantly ( $p < 0.001$ ) higher in CTP compared to control subjects ( $79.6 \pm 2.4$  vs  $62.4 \pm 2.4$  bpm). In controls, HR increased during arousal at the emergence from SWS from  $59.5 \pm 2.7$  to  $72.7 \pm 3.8$  bpm during the first sleep cycle and from  $59.7 \pm 2.8$  to  $71.01 \pm 2.9$  bpm during the second sleep cycle ( $p < 0.05$ ), with no significant differences between the two increases. The latency from arousal onset to maximal HR was  $19.5 \pm 2.5$  and  $20.0 \pm 4.3$  s respectively (NS). Significant sleep stage dependent increases were observed in control subjects during the first sleep cycle for SDNN, LF power, and LF/(LF+HF) ( $p < 0.01$ ), but not for HF power (Figure 1). Values were not significantly different in the second sleep cycle (Table 1).

Analysis of Holter ECG recordings of CTP revealed two distinct nighttime features, namely sudden HR increases in 5 of the patients of more than 3 bpm that resembled an arousal response, and no such sudden increases in the 9 others. In the non-reactive patients compared to reactive patients, overnight (2300 to 0700h) assessment of HRV showed lower SDNN ( $6.5 \pm 0.3$  vs  $17.1 \pm 3.9$  msec;  $p < 0.005$ ), LF power ( $1.5 \pm 0.2$  vs  $26.9 \pm 12.2$  msec<sup>2</sup>/Hz;  $p < 0.02$ ) and LF/(LF+HF) ( $0.14 \pm 0.01$  vs  $0.65 \pm 0.02$ ;  $p < 10^{-6}$ ), whereas HF power did not change significantly ( $9.4 \pm 1.3$  vs  $13.6 \pm 5.1$  msec<sup>2</sup>/Hz; NS).

The sleep study confirmed these observations. The 9 CTP seen non-reactive during the night with their Holter recordings had no sudden HR variations that resembled an arousal response throughout the sleep cycles. Such HR increases were observed during EEG arousal at the end of SWS in the 5 CTP who were reactive in the Holter recording night. Figure 2 illustrates these two distinct features in a representative subject of each group. HR increased in the 5 patients from  $83.5 \pm 2.8$  to  $91.6 \pm 5.9$  bpm in the first sleep cycle and from  $82.8 \pm 4.4$  to  $89.6 \pm 6.8$  in the second sleep cycle ( $p < 0.05$ ). The latency from arousal onset to maximal HR was  $40.6 \pm 11.0$  sec in the first sleep cycle and  $21.0 \pm 4.2$  sec in the second sleep cycle. Figure 3 compares HR variations during arousal associated with the emergence from SWS in the first sleep cycle in the control subjects, and in the reactive (CTP R) and non-reactive (CTP nR) groups of CTP.

Depending on whether or not CTP presented an HR increase associated with arousal, these two distinct groups of patients were considered for HRV analysis. The results are

summarized in Table 2. The non-reactive group was characterized by a simultaneous inability of HR to respond to arousal and of HRV to change with sleep stage alternation. In contrast, the patients who presented an HR increase during arousal also displayed sleep stage dependent changes in HRV indices. SDNN, absolute LF power, and LF/(LF+HF) were significantly higher in the 5-min segments following arousal compared to the 5-min segments preceding arousal ( $p<0.01$ ), without any significant change in HF power. All HRV indices (except HF power) were significantly higher in the reactive patients than in the non-reactive patients ( $p<0.05$ ) both in SWS and in the subsequent sleep stage 2 (Figure 3). However, in both groups of patients, the absolute HRV indices were greatly decreased compared to controls ( $p<0.01$ ).

PB, which strongly influences HRV with a large component in the VLF band both for R-R intervals and respiratory patterns,<sup>39</sup> was identified in all except three control subjects. In the remaining 7 subjects, PB was seen in 112 segments of 5 min, which represented 16.7% of the sleep time. The non-reactive cardiac patients displayed a normal respiratory pattern with no PB, while PB emerged in the 5 reactive patients in whom 53 segments were affected, i.e. 11.0% of the sleep time. When respiratory patterns were free of PB, the breathing frequency was  $0.26 \pm 0.02$  Hz during SWS and  $0.27 \pm 0.03$  Hz during REM sleep in controls. It was similar in CTP ( $0.25 \pm 0.02$  Hz during SWS;  $0.27 \pm 0.02$  Hz during REM sleep). Clinical examination did not reveal any obvious hemodynamic differences between reactive and non-reactive patients except for HR which was significantly higher in the reactive patients (Table 3)

No relation was found between HR or HRV reactivity and time after transplantation. The time elapsed since transplantation in the reactive group was 4, 6 (n=3), and 14 yr. It was comprised between 4 and 9 yr in the non-reactive group.

## Discussion

The present study was performed to test an original approach for the evaluation of the autonomic drive to the heart in cardiac transplant patients (CTP), by measuring heart rate (HR) and HR variability (HRV) during NREM-REM sleep cycles. Sleep is characterized by the alternation of SWS, which is dominated by parasympathetic influences, and the subsequent sleep stage 2 and REM sleep with sympathetic dominance. The transition from SWS to sleep stage 2 is associated with an arousal characterized by an increase in HR. Thus, the sleep cycles represent an autonomic maneuver free of any external influence with a spontaneous switch from parasympathetic to sympathetic dominance. The experimental procedure then consisted of three distinct phases: two steady states (SWS and subsequent sleep stage 2), which permit the use of HRV analysis in time and frequency domains, and a transient phase, the arousal associated with the emergence from SWS that allows the determination of HR responsiveness to a spontaneous stimulus.

HR levels were increased in all CTP, which demonstrates the failure of the parasympathetic nervous system to slow down the sinus node pacemaker activity. However, the patients showed two distinct HR profiles during arousal from SWS. Some patients had no HR variation, while others presented an HR increase, but smaller than in control subjects. Based on this distinction, two subgroups of CTP were considered for HRV analysis in the 5-min segments surrounding arousal. Patients with a HR increase also displayed sleep stage dependent changes in HRV indices, whereas the non-reactive group was characterized by a simultaneous inability of HR to respond to arousal and of HRV to change with sleep stage alternation.

Sleep stage alternation provides discrimination between parasympathetic and sympathetic influences, as has been previously recognized by Vanoli et al.<sup>40</sup> who studied patients after myocardial infarction and found a loss in the capability of the vagus to physiologically activate during sleep. With this approach, we demonstrate a sleep stage related increase in sympathetic HRV indices, i.e. absolute LF power and LF/(LF+HF) in patients who were reactive to arousal.<sup>18</sup> In contrast, absolute HF power, which possibly reflects breathing frequency as shown by Bernardi et al.,<sup>41</sup> remained low in both groups of CTP compared to controls. These results may suggest a partial improvement of sympathetic drive to the heart in the one-third of the patients not having any indication of enhanced vagal activity, as would be confirmed by the high HR observed in all of our patients.

Interestingly, periodic breathing (PB) that is common in elderly was not detected in patients not reactive to arousal. It emerged only in the reactive patients. It has been reported that heart transplantation suppresses this phenomenon<sup>42,43</sup> but it was never observed that PB reappears with signs of reinnervation. This intriguing coincidence between PB and reactive patients has to be confirmed in a larger number of patients and the underlying mechanisms have to be clarified. Otherwise, our patients did not show any differences in clinical screening, except for HR, which was higher in the reactive group, giving further support for an enhanced sympathetic drive to the heart without any parasympathetic counterpart. The increased heart rate and sympathetic drive might be considered as an appropriate reflex compensatory response needed for the maintenance of hemodynamic stability. Alternatively, it can be viewed as a deleterious adrenergic response, exceeding homeostatic requirements.<sup>44</sup> Although such issue needs further studies, we believe that the response observed in the reactive CTP should be beneficial since the impaired heart rate increased -secondary to the surgical denervation of the sinus node- participates in CTP's exercise capacity limitation.<sup>45-48</sup> Indeed, a quicker heart rate increase is associated with a better exercise capacity after heart transplantation.<sup>46,47</sup> Further supporting our analysis, sympatholytic strategies might yield adverse outcome when interrupting appropriate, compensatory sympathetic drive to the heart and periphery.<sup>49</sup>

Cardiac transplantation results in a complete denervation of the donor heart including the donor sinus node, which usually controls HR after transplantation.<sup>50</sup> The absence of the neural afferent for HR regulation leaves the heart under the influence of its hormonal and internal control loops and prevents an immediate autonomic correction. The lack of neural input to the sino-atrial node early after surgery has been demonstrated by invasive techniques, such as sympathetic neuron stimulation with tyramine injections,<sup>25, 26, 51</sup> and is reflected by an almost abolished HRV and HR responsiveness to various stimuli.<sup>52-54</sup> The occurrence of reinnervation is still not certain some years following heart transplantation. While some studies have failed to show any sympathetic reinnervation,<sup>54, 55</sup> a partial sympathetic reinnervation has been demonstrated using sympathomimetic response to tyramine,<sup>25, 26, 51</sup> and HRV responsiveness to drugs,<sup>31, 41</sup> or to stimuli such as exercise,<sup>26, 47, 56</sup> change of posture<sup>32, 57, 58</sup> or by combined methods.<sup>26, 41</sup> Evidence supporting vagal reinnervation is scarce.<sup>41, 52, 59</sup> There are studies, however, that have identified signs of vagal reinnervation in some patients by HRV measurements,<sup>36, 60</sup> injection of a radiographic contrast agent,<sup>61</sup> or by neck suction stimulation.<sup>62</sup> It would be appropriate to correlate our results with evidence of reinnervation from the various methods used previously.

It should be noted that our patients were under immunosuppressive therapy which could have influenced HRV. In particular, cyclosporine has been reported to have an effect on systemic blood pressure, so that a better control group would be another organ transplant group on similar drugs. Another limitation of our study is the absence of catecholamine measurements which could have increased HR in the reactive patients if present at high levels. This hypothesis is unlikely however due to the longer time lag generally described between the stimulus and catecholamine release.<sup>63</sup> It is unlikely too that the reactive patients would represent those subjects who had particularly vivid dreams. The repeatability of the HR increase at arousal from both sleep cycles argues against this idea, and interestingly, a recent study has indicated that the magnitude of the cardiovascular response at an arousal is unrelated to individual differences in fearfulness or differences in the threat value of arousing stimuli.<sup>64</sup> In any case, care should be taken in interpreting our results in terms of reinnervation. The increased HR reactivity corroborated by surrounding HRV variations could indicate a partial improvement of the sympathetic drive to the heart in one-third of the patients with no indication of enhanced parasympathetic activity, but other signs of reinnervation have to be identified to validate this hypothesis.

## Legends

**Figure 1:** Standard deviation of normal R-R intervals (SDNN), low frequency power (LF), high frequency power (HF) and the LF/(LF+HF) ratio in 5-min stationary segments during SWS (□) and subsequent “active” sleep stage 2 (▣) in control subjects during the first NREM-REM sleep cycle. (Means ± SE; \* p<0.05).

**Figure 2:** Electroencephalogram (EEG), electrooculogram (EOG) electromyogram (EMG) and instantaneous heart rate (HR) recordings in a reactive cardiac transplant patient (CTP R; left) and a non-reactive cardiac transplant patient (CTP nR; right).

**Figure 3:** Instantaneous heart rate (HR) changes during arousal at the emergence from SWS during the first NREM-REM sleep cycle in control subjects, reactive cardiac transplant patients (CTP R) and non-reactive cardiac transplant patients (CTP nR). (Means ± SE).

**Figure 4:** Standard deviation of normal R-R intervals (SDNN), low frequency power (LF), high frequency power (HF), and the LF/(LF+HF) ratio in 5-min stationary segments during SWS (□) and subsequent “active” sleep stage 2 (▣) during the first NREM-REM sleep cycle in cardiac transplant patients reactive to the arousal (CTP R) and in non-reactive cardiac transplant patients (CTP nR). (Means ± SE; \* p<0.05). Note changes in y-axis scales among graphs.

**Table 1-** Mean ( $\pm$  SE) HRV indices in 5-min segments during SWS and subsequent "active" sleep stage 2 in control subjects during the first two complete NREM-REM sleep cycles.

	Cycle 1		Cycle 2	
	SWS Before arousal	Sleep stage 2 After arousal	SWS Before arousal	Sleep stage 2 After arousal
SDNN (msec)	34.6 $\pm$ 4.7	62.3 $\pm$ 9.9*	30.2 $\pm$ 2.7	48.2 $\pm$ 6.1*
LF (msec <sup>2</sup> /Hz)	398.3 $\pm$ 95.5	1657.3 $\pm$ 545.7*	452.0 $\pm$ 96.1	1553.5 $\pm$ 488.7*
HF (msec <sup>2</sup> /Hz)	209.6 $\pm$ 58.2	311.6 $\pm$ 115.8	327.3 $\pm$ 162.4	349.2 $\pm$ 119.6
LF/(LF+HF)	0.64 $\pm$ 0.07	0.84 $\pm$ 0.02*	0.66 $\pm$ 0.07	0.80 $\pm$ 0.04*

SDNN : standard deviation of normal R-R intervals.

LF : low frequency power.

HF : high frequency power.

\* (p <0.05) : significant changes between SWS and sleep stage 2.

**Table 2-** Mean ( $\pm$  SE) HRV indices in 5-min segments during SWS and subsequent "active" sleep stage 2 in the group of patients reactive to the arousal (CTP R) and in non-reactive patients (CTP nR) during the first two complete NREM-REM sleep cycles.

	Cycle 1		Cycle 2	
	SWS Before arousal	Sleep stage 2 After arousal	SWS Before arousal	Sleep stage 2 After arousal
CTP R				
SDNN (msec)	6.8 $\pm$ 0.4	12.7 $\pm$ 2.7*	6.6 $\pm$ 0.9	12.4 $\pm$ 2.2*
LF (msec <sup>2</sup> /Hz)	6.6 $\pm$ 0.6	23.5 $\pm$ 4.4*	6.6 $\pm$ 1.8	24.0 $\pm$ 7.5*
HF (msec <sup>2</sup> /Hz)	16.0 $\pm$ 5.5	12.8 $\pm$ 3.8	7.9 $\pm$ 2.3	7.7 $\pm$ 2.8
LF/(LF+HF)	0.40 $\pm$ 0.07	0.76 $\pm$ 0.02*	0.46 $\pm$ 0.02	0.76 $\pm$ 0.04*
CTP nR				
SDNN (msec)	5.3 $\pm$ 1.0	6.2 $\pm$ 1.0	6.1 $\pm$ 0.7	8.2 $\pm$ 1.3
LF (msec <sup>2</sup> /Hz)	1.1 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.5	3.2 $\pm$ 0.9	9.5 $\pm$ 3.9
HF (msec <sup>2</sup> /Hz)	15.8 $\pm$ 6.9	16.1 $\pm$ 5.1	14.4 $\pm$ 6.8	13.0 $\pm$ 5.8
LF/(LF+HF)	0.12 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.02	0.24 $\pm$ 0.05	0.35 $\pm$ 0.09

SDNN : standard deviation of normal R-R intervals.

LF : low frequency power.

HF : high frequency power.

\* (p < 0.05) : significant changes between SWS and sleep stage 2.

**Table 3-** Mean ( $\pm$ SE) hemodynamic, electrocardiographic, and clinical values in the patients reactive to the arousal (CTP R) and in non-reactive patients (CTP nR).

	CTP R	CTP nR
Heart rate (beat/min)	96.0 $\pm$ 4.6	86.6 $\pm$ 2.5*
Systolic arterial pression (mm Hg)	142.0 $\pm$ 6.8	135.6 $\pm$ 5.8
Diastolic arterial pression (mm Hg)	86.0 $\pm$ 6.0	80.0 $\pm$ 5.3
Ejection fraction (%)	63.8 $\pm$ 2.3	71.7 $\pm$ 2.7
Isovolemic time relaxation (ms)	106.0 $\pm$ 9.1	97.8 $\pm$ 4.2
Pressure half time (ms)	46.4 $\pm$ 2.9	50.6 $\pm$ 4.0
Plasma creatinin ( $\mu$ g/dl)	156.8 $\pm$ 78.5	169.8 $\pm$ 48.0

\* ( $p < 0.05$ ) : Significant changes

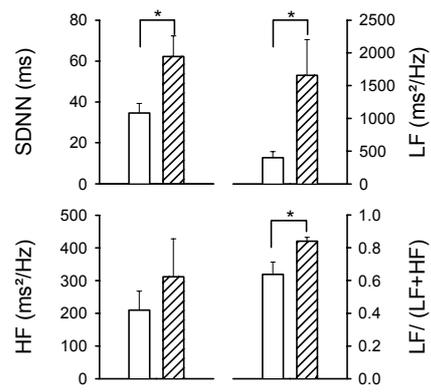


Figure 1

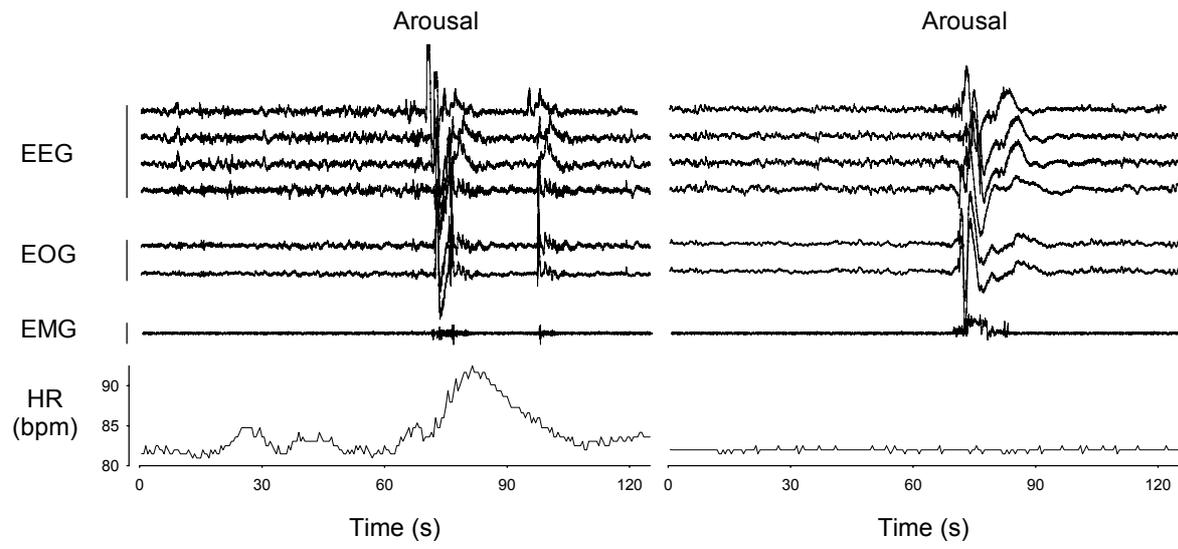


Figure 2

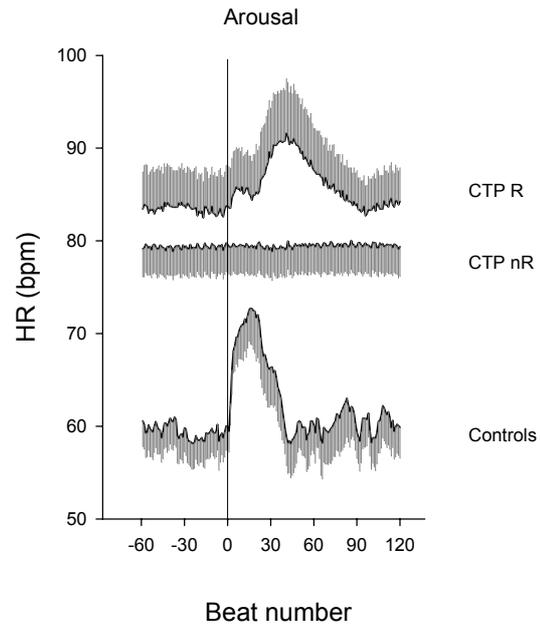


Figure 3

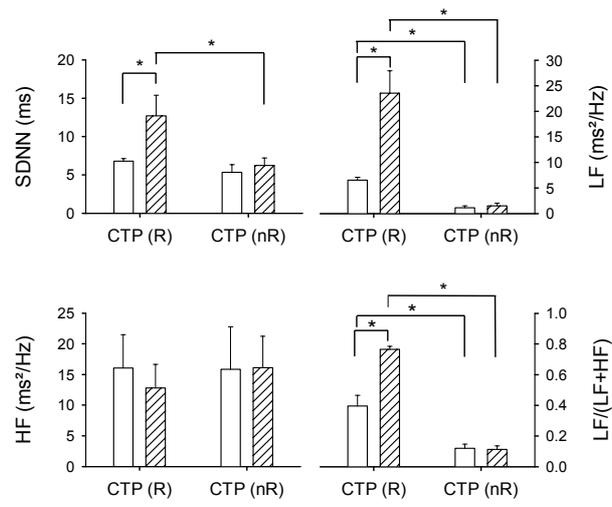


Figure 4

## References

1. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2.
2. Malliani A, Montano N. Heart rate variability as a clinical tool. *Ital Heart J* 2002;3:439-45.
3. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-93.
4. Bootsma M, Swenne CA, Van Bolhuis HH, Chang PC, Cats VM, Brusckhe AV. Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol* 1994;266:H1565-71.
5. Malliani A. The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News Physiol Sci* 1999;14:111-17.
6. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
7. Guzzetti S, Magatelli R, Borroni E, Mezzetti S. Heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci* 2001;90:102-5.
8. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988;6:711-7.
9. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-84.
10. Kruger C, Lahm T, Zugck C, et al. Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with congestive heart failure. *Z Kardiol* 2002;91:1003-12.
11. van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997;95:1449-54.
12. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224-32.
13. Houle M, Billman G. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am J Physiol* 1999;276:215-23.
14. Viola AU, Simon C, Ehrhart J, et al. Sleep processes exert a predominant influence on the 24-h profile of heart rate variability. *J Biol Rhythms* 2002;17:539-47.
15. Malpas SC, Purdie GL. Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1990;24:210-3.
16. Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, et al. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology* 1995;45:1183-7.
17. Berlad II, 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;2:88-90.
18. Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:390-6.

19. Pivik RT, Busby KA, Gill E, Hunter P, Nevins R. Heart rate variations during sleep in preadolescents. *Sleep* 1996;19:117-35.
20. Zemaityte D, Varoneckas G, Sokolov E. Heart rhythm control during sleep. *Psychophysiology* 1984;21:279-89.
21. Brandenberger G, Ehrhart J, Piquard F, Simon C. Inverse coupling between ultradian oscillations in delta wave activity and heart rate variability during sleep. *Clin Neurophysiol* 2001;112:992-6.
22. Guilleminault C, Stoohs R. Arousal, increased respiratory efforts, blood pressure and obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1995;4:117-24.
23. Halasz P. Hierarchy of micro-arousals and the microstructure of sleep. *Neurophysiol Clin* 1998;28:461-75.
24. Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1611-9.
25. Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1991;83:1210-20.
26. Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, Kubo SH, Mianuelli M. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation* 2000;101:2727-33.
27. Uberfuhr P, Ziegler S, Schwaiblmair M, Reichart B, Schwaiger M. Incomplete sympathetic reinnervation of the orthotopically transplanted human heart: observation up to 13 years after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:161-8.
28. Ziegler SI, Frey AW, Uberfuhr P, et al. Assessment of myocardial reinnervation in cardiac transplants by positron emission tomography: functional significance tested by heart rate variability. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:126-8.
29. Odaka K, von Scheidt W, Ziegler SI, et al. Reappearance of cardiac presynaptic sympathetic nerve terminals in the transplanted heart: correlation between PET using (11)C-hydroxyephedrine and invasively measured norepinephrine release. *J Nucl Med* 2001;42:1011-6.
30. De Marco T, Dae M, Yuen-Green MS, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:927-31.
31. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Bracht C, et al. Relative frequency of functional sympathetic and parasympathetic reinnervation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:725-8.
32. Toledo E, Pinhas I, Aravot D, Almog Y, Akselrod S. Functional restitution of cardiac control in heart transplant patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R900-8.
33. Bernardi L, Valle F, Leuzzi S, et al. Non-respiratory components of heart rate variability in heart transplant recipients: evidence of autonomic reinnervation? *Clin Sci (Lond)* 1994;86:537-45.
34. Radaelli A, Valle F, Falcone C, et al. Determinants of heart rate variability in heart transplanted subjects during physical exercise. *Eur Heart J* 1996;17:462-71.
35. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1995;76:1292-6.
36. Tio RA, Reyners AK, van Veldhuisen DJ, et al. Evidence for differential sympathetic and parasympathetic reinnervation after heart transplantation in humans. *J Auton Nerv Syst* 1997;67:176-83.

37. Ramaekers D, Ector H, Vanhaecke J, van Cleemput J, van de Werf F. Heart rate variability after cardiac transplantation in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:2112-9.
38. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. Vol. 204 Washington DC: US Government Printing Office; 1968.
39. Brandenberger G, Viola A.U, Ehrhart J, et al. Age-related changes in cardiac autonomic control during sleep. *J Sleep Res* 2003;12:1-8.
40. Vanoli E, Adamson PB, Ba L, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:1918-22.
41. Bernardi L, Bianchini B, Spadacini G, et al. Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval. *Circulation* 1995;92:2895-903.
42. Braver HM, Brandes WC, Kubiet MA, Limacher MC, Mills RM Jr, Block AJ. Effect of cardiac transplantation on Cheyne-Stokes respiration occurring during sleep. *Am J Cardiol* 1995;76:632-4.
43. Thalhofer SA, Kiwus U, Dorow P. Influence of orthotopic heart transplantation on breathing pattern disorders in patients with dilated cardiomyopathy. *Sleep Breath* 2000;4:121-6.
44. Floras JS. Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand.* 2003;177:391-8.
45. Geny B, Charloux A, Lampert E, Lonsdorfer J, Haberey P, Piquard F. Enhanced brain natriuretic peptide response to peak exercise in heart transplant recipients. *J Appl Physiol.* 1998;85:2270-6.
46. Mettauer B, Zhao QM, Epailly E, et al. VO<sub>2</sub> kinetics reveal a central limitation at the onset of subthreshold exercise in heart transplant recipients. *J Appl Physiol.* 2000;88:1228-38.
47. Mettauer B, Fouillot JP, Epailly E, et al. Heart rate variability, exercise capacity, and O<sub>2</sub> uptake kinetics in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1998;30:1930-1.
48. Bernardi L, Bianchini B, Spadacini G, et al. Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval. *Circulation.* 1995;92:2895-903.
49. Floras JS. The "unsympathetic" nervous system of heart failure. *Circulation.* 2002;105:1753-5.
50. Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS, Dong E, Jr., Shumway NE. Hemodynamic observations one and two years after cardiac transplantation in man. *Circulation* 1972;45:1183-94.
51. Burke MN, McGinn AL, Homans DC, Christensen BV, Kubo SH, Wilson RF. Evidence for functional sympathetic reinnervation of left ventricle and coronary arteries after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1995;91:72-8.
52. Halpert I, Goldberg AD, Levine AB, et al. Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. *Am J Cardiol* 1996;77:180-3.
53. Smith ML, Ellenbogen KA, Eckberg DL, Sheehan HM, Thames MD. Subnormal parasympathetic activity after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990;66:1243-6.
54. Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH, Jr., Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989;79:76-82.

55. Regitz V, Bossaller C, Strasser R, Schuler S, Hetzer R, Fleck E. Myocardial catecholamine content after heart transplantation. *Circulation* 1990;82:620-3.
56. Lord SW, Brady S, Holt ND, Mitchell L, Dark JH, McComb JM. Exercise response after cardiac transplantation: correlation with sympathetic reinnervation. *Heart* 1996;75:40-3.
57. Rudas L, Pflugfelder PW, Kostuk WJ. Immediate cardiovascular responses to orthostasis in the early and late months after cardiac transplantation. *Int J Cardiol* 1993;38:141-50.
58. Doering LV, Dracup K, Moser DK, Czer LS, Peter CT. Hemodynamic adaptation to orthostatic stress after orthotopic heart transplantation. *Heart Lung* 1996;25:339-51.
59. Raczak G, La Rovere MT, Mortara A, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in patients early after heart transplantation: lack of parasympathetic reinnervation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:399-406.
60. Uberfuhr P, Frey AW, Fuchs A, et al. Signs of vagal reinnervation 4 years after heart transplantation in spectra of heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:907-12.
61. Arrowood JA, Goudreau E, Minisi AJ, Davis AB, Mohanty PK. Evidence against reinnervation of cardiac vagal afferents after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1995;92:402-8.
62. Uberfuhr P, Frey AW, Reichart B. Vagal reinnervation in the long term after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:946-50.
63. Perini R, Orizio C, Gamba A, Veicsteinas A. Kinetics of heart rate and catecholamines during exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 1993;66:500-6.
64. Trinder J, Allen NB, Kleiman J, et al. On the nature of cardiovascular activation at an arousal from sleep. *Sleep* 2003;26:543-51.

## **Le cycle de sommeil, comme révélateur de pathologies cardiaques indécélables à l'éveil.**

Abnormal heart rate variability in a subject with second degree atrioventricular blocks during sleep.

Viola AU, Simon C, Doutreleau S, Ehrhart J, Geny B, Piquard F, Brandenberger G.  
*Clin Neurophysiol.* 2004; 115, 946-950.

Le sommeil peut révéler des pathologies cardiaques indétectables à l'état de veille. Ainsi nous avons décelé chez un sujet considéré comme sain aux examens cliniques, la présence de blocs auriculo-ventriculaires de type 2 (Mobitz 2) survenant lors du sommeil paradoxal et du stade 2 le précédant, et ceci sans aucune perturbation respiratoire. Au cours de l'éveil, la fréquence cardiaque et les indices normalisés caractérisant la balance sympatho-vagale sont normaux, en revanche, le sujet présente une variabilité globale basse illustrée par un SDNN faible. L'analyse de la fréquence cardiaque montre que lors de la PAT caractérisant l'émergence du sommeil à ondes lentes, le sujet ne présente aucune anomalie d'accélération cardiaque, sa capacité à activer le système sympathique ne semble pas perturbée. Cependant le tonus sympathique n'est pas maintenu au cours du sommeil paradoxal et du stade 2 qui le précède, tous les indices absolus caractérisant la variabilité cardiaque sont effondrés ainsi que le rapport normalisé  $LF/(LF+HF)$ , démontrant la prédominance parasympathique dans la balance sympatho-vagale (Malliani 1999). En dépit du contrôle prédominant du système parasympathique tout au long de la nuit, les blocs cardiaques surviennent uniquement lors des stades où un tonus sympathique important devrait se manifester. Ces pauses cardiaques sont probablement dues à un contrôle central empêchant l'augmentation de l'activité sympathique au cours des stades de sommeil à prédominance sympathique. Au cours du sommeil à ondes lentes où la prédominance parasympathique est normalement observée, le sujet ne présente pas de pauses cardiaques, il en est de même au cours de la veille et des éveils intra-nuit où la réactivité cardiaque est préservée. Il est connu que ces blocs auriculo-ventriculaires de type 2 peuvent être associés à des apnées de sommeil (Koehler et al. 1998), mais l'analyse de la respiration ne montre aucune perturbation respiratoire. Si le sujet présentait ces blocs de manière indépendante du sommeil, ils pourraient résulter d'une perturbation de la conduction du signal électrique se propageant de l'oreillette au ventricule. Le fait que ces blocs surviennent uniquement au cours du sommeil à prédominance sympathique laisse supposer un mécanisme autre, comme une surproduction d'acétylcholine lors du sommeil paradoxal (McCarley et Massaquoi 1986; Vazquez et Baghdoyan 2001) ou une hypersensibilité des récepteurs cholinergiques pouvant induire les pauses cardiaques (Santinelli et al. 1984). Des études ont montré l'apparition de blocs auriculo-ventriculaires lors d'injections d'acétylcholine (James et al. 1971). Ces expériences confortent l'utilisation d'antagonistes cholinergiques dans les traitements de troubles de la conduction cardiaque (Lamperti et al. 2000). D'autres traitements cependant ont été envisagés (pacemaker, vagotomie) pour prévenir l'apparition des blocs auriculo-ventriculaires de type 2 au cours du sommeil.

*[signalement bibliographique ajouté par : ULP – SCD – Service des thèses électroniques]*

**A.U. Viola**, C. Simon, S. Doutreleau, J. Ehrhart, B. Geny, F. Picquard and G. Brandenberger

**Abnormal heart rate variability in a subject with second degree atrioventricular blocks during sleep.**

Clinical Neurophysiology 115, 946-950 (2004)

Pages 946-950 :

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Pour les utilisateurs ULP, il est possible de consulter cette publication sur le site de l'éditeur

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2003.11.028>

Il est également possible de consulter la thèse sous sa forme papier ou d'en faire une demande via le service de prêt entre bibliothèques (PEB), auprès du Service Commun de Documentation de l'ULP: [peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr](mailto:peb.sciences@scd-ulp.u-strasbg.fr).

## *Discussion et perspectives*

L'un des rythmes ultradiens le plus remarquable est celui de l'alternance du sommeil lent (stades 2, 3, 4) et du sommeil paradoxal, qui au cœur même de la période de sommeil présente des cycles successifs d'environ 90 min. L'analyse spectrale de l'activité électroencéphalographique (EEG) est une approche permettant d'illustrer le continuum oscillant du sommeil alors que l'analyse traditionnelle présente des transitions abruptes entre des stades bien différenciés. En décomposant l'EEG dans ses différentes bandes de fréquence, l'analyse spectrale révèle l'existence d'ondes lentes delta (0.5-4.0 Hz) qui laissent périodiquement place à des ondes rapides, désynchronisées. L'enrichissement progressif en ondes lentes caractérise l'approfondissement du sommeil, et leurs disparitions signalent l'allègement du sommeil. Les hypnologues considèrent que, tout autant que le temps passé dans les différents stades, la récurrence régulière de sommeil lent et de sommeil paradoxal est un indicateur d'un sommeil de bonne qualité.

L'analyse conjointe du sommeil et de l'activité du système nerveux autonome par la fréquence et la variabilité cardiaque nous permet d'établir un test d'évaluation de l'état d'activité du système nerveux autonome. Afin de poser les bases de cette manœuvre sympatho-vagale, nous avons montré dans un premier temps l'importance de la rythmicité ultradienne du cycle de sommeil lent-sommeil paradoxal dans la qualité de sommeil. Puis nous avons analysé le lien entre la fréquence cardiaque, la variabilité cardiaque et l'activité EEG au cours des 24 heures et au cours des cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal, et démontré l'importance de ces cycles de sommeil dans l'expression des profils d'évolution nycthémeraux de la fréquence et de la variabilité cardiaque. En établissant des données normatives des évolutions cardiaques au cours des cycles de sommeil nous avons montré que l'âge induit un effondrement de la variabilité cardiaque et nous avons décrit un déséquilibre de la balance sympatho-vagale en faveur du système nerveux sympathique. Les variations spontanées de la variabilité cardiaque lors de l'alternance des stades de sommeil, de même que l'augmentation de la fréquence cardiaque lors de la phase d'activation transitoire provoquant l'émergence du sommeil à ondes lentes ont ensuite été utilisées pour tester la réactivité des patients ayant subi une transplantation cardiaque. Le sommeil représente un moment privilégié d'étude, libre de toute influence externe, au cours duquel peuvent être révélées certaines pathologies cardiaques ou des anomalies du système nerveux autonome. Ainsi, l'analyse de la variabilité cardiaque au cours des cycles de sommeil peut constituer un moyen d'investigation fonctionnelle de l'activité du système nerveux autonome.

Pour caractériser l'importance du rythme ultradien des cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal dans la qualité de sommeil, nous montrons que la ritansérine, un antagoniste sérotoninergique (5-HT<sub>2</sub>), restaure les cycles de sommeil et la rythmicité des oscillations lentes delta, chez les mauvais dormeurs. Les antagonistes 5-HT<sub>2</sub> sont connus pour agir sur le sommeil en augmentant la durée de sommeil à ondes lentes. Grâce à l'analyse spectrale de l'EEG, nous avons montré chez les mauvais dormeurs, que la ritansérine provoque une augmentation significative de la quantité d'ondes delta et du nombre d'oscillations delta de période comprise entre 80 et 120 minutes, tandis qu'une diminution des ondes sigma (12.0-15.0 Hz) est observée. L'évaluation de la qualité de sommeil par le test de Karolinska (Akerstedt et al. 1994) révèle, chez 6 des 8 sujets, un sommeil de meilleure qualité lors de la nuit sous ritansérine que sous placebo. Les modifications spectrales engendrées par la ritansérine sont différentes de celles liées à l'administration de benzodiazépines, couramment utilisées dans le traitement des perturbations de sommeil. Ceci est probablement dû aux différents modes d'action de ces deux médicaments. Les benzodiazépines sont connues pour réduire la quantité d'ondes delta et thêta, (Achermann et Borbely 1987; Borbely et al. 1985; Dijk et al. 1989; Johnson et al. 1983; Trachsel et al. 1990) et agissent sur le sommeil en modulant les voies d'inhibition gabaergiques (Landolt et al. 2000; Mohler et Okada 1977; Squires et Brastrup 1977) alors que la ritansérine est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et donc inhibe l'action du noyau du raphé dans les mécanismes d'éveil. On identifie ainsi l'une des voies centrales impliquées dans la restauration du rythme ultradien du sommeil chez l'homme par inhibition des récepteurs sérotoninergiques.

Au cours du sommeil, diverses variables physiologiques sont régulées principalement par le système nerveux autonome. En ayant caractérisé l'importance des cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal dans le maintien de la qualité de sommeil, nous mettons en relation le rythme ultradien du sommeil avec les différents indices caractérisant la variabilité cardiaque, reflet de l'activité du système nerveux autonome.

Les résultats de notre expérimentation portant sur l'analyse de la fréquence cardiaque et la variabilité cardiaque au cours des 24 heures permettent de préciser la part respective de l'influence circadienne, des cycles veille-sommeil et de la structure interne du sommeil dans l'expression des rythmes nyctéméraux des diverses variables cardiaques. Afin de distinguer l'influence circadienne de l'effet du sommeil et des facteurs environnementaux, nous avons mis au point un protocole permettant de contrôler la posture, le stress, la température et la

prise alimentaire, avec un décalage de la période allouée au sommeil. Un tel protocole fut validé par des études sur les variations d'hormones et de la température rectale sur 24 heures au sein de notre laboratoire (Simon et al. 1998; Weibel et al. 1997).

L'influence d'une très faible composante circadienne peut être notée sur l'évolution de la fréquence cardiaque, alors qu'aucun indice de la variabilité cardiaque n'est soumis à ce rythme circadien. En revanche, nous montrons que le sommeil induit une chute de la fréquence cardiaque et des indices caractérisant la variabilité cardiaque. L'analyse du sommeil nocturne et diurne confirme le lien indissociable entre l'alternance des stades de sommeil et les oscillations des indices de la variabilité cardiaque (Baharav et al. 1995; Berlad et al. 1993; Bonnet et Arand 1997; Brandenberger et al. 2001; Vanoli et al. 1995; Vaughn et al. 1995; Zemaityte et al. 1984). Au cours du sommeil à ondes lentes, le SDNN représentant la variabilité globale, et le LF/(LF+HF) caractérisant la balance sympatho-vagale diminuent; en revanche, ils présentent une augmentation au cours du sommeil paradoxal et des phases d'éveil intra-nuit. Lors de la transition entre le sommeil lent profond et le stade suivant, la fréquence cardiaque présente une augmentation particulièrement importante. Cet allègement de sommeil s'accompagne d'une phase d'activation transitoire (PAT). La PAT se caractérise par une activation EEG accompagnée d'une augmentation de tonus musculaire, d'une désynchronisation respiratoire instantanée et d'une accélération de la fréquence cardiaque. On peut probablement attribuer cette tachycardie à une augmentation brutale du tonus sympathique, prédominant dans le stade de sommeil faisant suite à la transition.

Les variations circadiennes de la fréquence cardiaque et de l'activité du système nerveux autonome sont souvent mises en cause dans les accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, ischémies ou encore les morts subites) (Elliot 2001; Maron et al. 1994; Muller et al. 1987; Muller et al. 1985; Tofler et al. 1987; Venditti et al. 1996; Willich et al. 1987). Mais peu d'études s'interrogent sur l'influence des facteurs externes (posture, activité physique, stress, prise alimentaire) dans la survenue de ces accidents cardiovasculaires (Krantz et al. 1996; Middlekauff et Sontz 1995). La faible influence circadienne sur la fréquence cardiaque montrée par notre travail, corrobore les résultats de la littérature (Krauchi et Wirz-Justice 1994; Scheer et al. 1999), et les complète en ne montrant aucune influence circadienne sur les indices de la variabilité cardiaque. Ces résultats suggèrent le rôle prépondérant au cours de l'éveil de divers facteurs externes dans la survenue des accidents cardiovasculaires particulièrement nombreux en matiné. Au cours de la nuit les variations abruptes de l'activité du système nerveux autonome lors des PAT, peuvent être probablement associées aux accidents cardiovasculaires survenant au cours du sommeil. Le nombre de ces transitions

augmentent dans les sommeils perturbés (apnées, insomnies, narcolepsies) d'où un risque accru d'accident cardiovasculaire. Une forte activité sympathique au cours du sommeil paradoxal augmente l'aggrégabilité plaquettaire (Tofler et al. 1987), et peut provoquer des pauses cardiaques ainsi que des tachyarythmies ventriculaires (Dickerson et al. 1993). Le sommeil à ondes lentes induit une chute de pression, résultant de la baisse de l'activité sympathique, qui engendre une réduction du flux sanguin pouvant provoquer des ischémies (Mancia 1993). Des études complémentaires, basées sur l'enregistrement du sommeil permettraient de mieux comprendre les raisons de la survenue de ces accidents cardiovasculaires, inégale au cours de la nuit (Lavery et al. 1997; Muller et al. 1987; Muller et al. 1985).

Il nous a semblé important d'évaluer ensuite la puissance du lien entre le sommeil et la variabilité cardiaque chez des sujets âgés, représentant une population particulièrement susceptible d'encourir des pathologies cardiovasculaires. Divers travaux ont montré que le vieillissement provoque une dégradation de la qualité du sommeil avec la disparition du stade 4 et une augmentation du nombre d'éveils intra-nuit (Dijk et al. 1989; Ehlers et Kupfer 1989; Landolt et al. 1996), l'apparition de respiration périodique (Aserinsky 1965; Webb 1974) caractérisée par des bouffées respiratoires cycliques de grande amplitude (Shannon et al. 1988), et enfin une chute de la variabilité cardiaque (Umetani et al. 1998; Yeragani et al. 1997).

Au cours du sommeil, la présence d'une respiration périodique se manifeste sur près de 20 % de la période allouée au sommeil et laisse apparaître dans l'analyse spectrale de l'intervalle R-R, une bande de fréquence très lente comprise entre 0.01 et 0.04 Hz, fréquence identique à celle de la respiration périodique. Ainsi il est important d'effectuer l'analyse de la variabilité cardiaque sur des périodes dépourvues de respiration périodique. Sur de telles périodes, l'âge induit un effondrement des indices absolus de la variabilité cardiaque, alors que le lien entre les oscillations des indices absolus et l'alternance des stades, observé chez les sujets jeunes, n'est pas préservé. Cependant une comparaison des périodes stables entourant la PAT du premier cycle de sommeil, permet d'observer une variation des indices absolus caractérisant la variabilité cardiaque. D'autre part, les indices normalisés conservent leur relation avec les stades de sommeil, mais on note un déséquilibre de la balance sympatho-vagale avec une inversion de son équilibre en faveur du système nerveux sympathique. La prédominance sympathique sur le système parasympathique laisse le cœur dépourvu du rétrocontrôle vagal, ceci pourrait expliquer la dégradation de la qualité de sommeil se

traduisant par l'incapacité d'approfondir le sommeil en stade 4, et favorisant le nombre d'éveils intra-nuit nécessitant une baisse du tonus sympathique. Cette dégradation du sommeil survenant avec l'âge, se manifeste par une disparition quasi-totale du stade 4, remplacé par du stade 3 voire du stade 2, tous deux moins riches en ondes lentes delta. La PAT qui accompagne l'émergence du sommeil à ondes lentes est associée à une accélération cardiaque moindre par rapport aux sujets jeunes. Il est clairement établi que la chute de la variabilité cardiaque est associée à une augmentation de la mortalité chez les personnes âgées (Tsuji et al. 1994). La baisse de la variabilité cardiaque et la perte du lien avec les stades de sommeil pourraient expliquer l'augmentation d'accidents cardiovasculaires survenant en cours de nuit. Ainsi les mesures simultanées de la variabilité cardiaque, de l'EEG et de la respiration permettent d'établir des données normatives chez le sujet âgé, susceptibles d'éclairer l'incidence de phénomènes pathologiques.

Nous nous sommes proposés ensuite de montrer que les modifications spontanées de la fréquence cardiaque et de la variabilité cardiaque au cours des cycles de sommeil peuvent être utilisées comme un test d'évaluation de la réactivité cardiaque. Le cycle de sommeil présente trois phases distinctes: deux périodes avec une stationnarité suffisante pour permettre l'analyse de la variabilité cardiaque (sommeil à ondes lentes à dominance parasympathique, et le stade 2 qui suit à dominance sympathique), et une phase d'activation transitoire (PAT) associée à l'émergence du sommeil à ondes lentes caractérisée par une tachycardie plus ou moins importante selon l'âge. Nous avons ainsi utilisé ces variations spontanées de la fréquence et de la variabilité cardiaque au cours du premier cycle de sommeil, dans l'objectif de déterminer la réactivité cardiaque après une greffe de cœur.

Un patient transplanté cardiaque présente un cœur dénervé. Sa fréquence cardiaque n'est pas influencée par le système nerveux autonome et est donc constante, imposée par l'autorythmicité du nœud sinusal du cœur du donneur. En conséquence, la variabilité cardiaque est quasi-nulle. Les patients transplantés cardiaques présentent une fréquence cardiaque nettement plus élevée que les sujets contrôles, ce qui illustre la perte du frein parasympathique en laissant le cœur pulser au rythme du pacemaker sinusal. En analysant le lien existant entre la fréquence, la variabilité cardiaque et l'alternance des stades de sommeil, nous montrons que les sujets transplantés cardiaques se divisent en deux groupes. Le premier groupe de patients transplantés ne présentent aucune variation ni de la fréquence cardiaque ni des indices de la variabilité cardiaque. Le deuxième groupe présente, lors de la PAT, une tachycardie, et dans les stades entourant la PAT, une variation des indices absolus de la

variabilité cardiaque caractérisant le tonus sympathique (SDNN et LF) et des indices normalisés illustrant la balance sympatho-vagale. En revanche les indices absolus caractérisant l'activité du système parasympathique (HF et RMSSD) ne présentent aucune variation dans les deux groupes de patients transplantés. Ces résultats démontrent une restauration partielle de l'activité du système sympathique au niveau cardiaque induisant l'accélération de la fréquence cardiaque et les modifications de la variabilité cardiaque, alors qu'il n'existerait aucune réinnervation parasympathique.

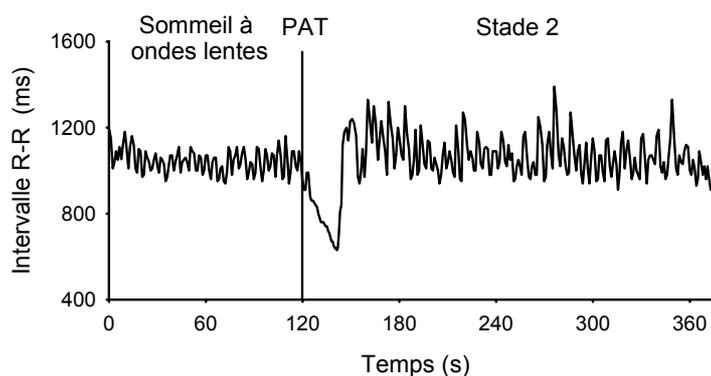
La perte de contrôle du nœud sinusal par le système nerveux autonome après la transplantation a été montrée à l'aide de diverses méthodes invasives et non invasives. Excepté quelques travaux concluant à une possible réinnervation parasympathique (Arrowood et al. 1995; Tio et al. 1997; Uberfuhr et al. 2000; Uberfuhr et al. 1997), de nombreuses études s'accordent pour montrer l'absence d'une réinnervation parasympathique (Bernardi et al. 1995; Halpert et al. 1996; Raczak et al. 1999), et la présence d'une réinnervation partielle du système nerveux sympathique. Nos résultats corroborent ceux de la littérature, mais il serait intéressant de les confirmer par l'une de ces méthodes afin de vérifier si ces mêmes patients réactifs lors d'un cycle de sommeil, présentent effectivement une réinnervation sympathique.

Dans une dernière étude, nous montrons que le sommeil peut révéler des pathologies indétectables à l'état de veille. Nous avons décelé chez un sujet considéré comme sain suite aux examens cliniques, la présence de blocs auriculo-ventriculaires de type 2 (Mobitz 2) survenant lors du sommeil paradoxal et du stade 2 le précédant. Il s'est avéré que la variabilité cardiaque est globalement abaissée chez le sujet tant au cours de la veille qu'au cours du sommeil. Néanmoins au cours de l'éveil, la fréquence cardiaque et les indices normalisés caractérisant la balance sympatho-vagale sont normaux. De même lors de la PAT caractérisant l'émergence du sommeil à ondes lentes le sujet présente une accélération cardiaque comparable à celle des sujets témoins. Cependant le tonus sympathique n'est pas maintenu ultérieurement lors du stade 2 et du sommeil paradoxal qui suivent.

En dépit du contrôle prédominant du système parasympathique tout au long de la nuit, les blocs cardiaques surviennent uniquement lors des stades où un tonus sympathique important devrait être maintenu, c'est à dire le sommeil paradoxal et le stade 2 actif qui le précède. Au cours du sommeil à ondes lentes où la prédominance parasympathique est normale, le sujet ne présente pas de pauses cardiaques. Il n'en présente pas non plus à l'éveil ou lors des éveils intr-nuit où sa capacité à activer le système sympathique est intacte. Ainsi il

semble se créer durant le sommeil paradoxal un état neurologique particulier qui prévient l'augmentation du tonus sympathique et la survenue de pauses cardiaques.

L'analyse de la variabilité cardiaque au cours du sommeil peut être considérée comme un test d'évaluation de l'activité du système nerveux autonome, présentant des avantages certains. En effet les enregistrements sont indépendants des facteurs externes, qui influencent fortement l'activité cardiaque lors des examens cliniques traditionnels. L'alternance des stades de sommeil représente une manœuvre sympatho-vagale spontanée. Cette particularité unique des cycles de sommeil lent et de sommeil paradoxal permet d'extraire des périodes riches en activité parasympathique (sommeil à ondes lentes) qui ne peuvent être rencontrées au cours de l'éveil. De plus, le sommeil à ondes lentes est caractérisé par une grande stationnarité du signal électrocardiographique et par une respiration calme et régulière (Krieger 1994), où même la respiration périodique est absente (Brandenberger et al. 2003). Le sommeil paradoxal et le stade 2 qui le précède, permettent l'analyse d'un état à forte activité sympathique sans pour autant saturer les indices de la variabilité cardiaque (l'exercice physique présente une très forte activité sympathique saturant les différents indices de la variabilité cardiaque). La transition entre le sommeil à ondes lentes à prédominance parasympathique et le stade 2 (souvent précédé d'un micro-éveil) est caractérisée par un puissant tonus sympathique, qui s'accompagne d'une accélération cardiaque. L'étude des variations des intervalles R-R (ou fréquence cardiaque instantanée) durant la phase d'activation transitoire (PAT) au moment de l'émergence du sommeil à ondes lentes permet, de tester la réactivité cardiaque.



**Figure 21:** Variations de l'intervalle R-R lors du sommeil à ondes lentes, lors de la PAT caractérisant l'émergence du sommeil à ondes lentes et lors du stade 2 "actif". L'ensemble de ces trois périodes décrit une manœuvre sympatho-vagale spontanée (PAT: Phase d'activation transitoire)

Ainsi la combinaison de la mesure de l'intervalle R-R et des différents indices de la variabilité cardiaque entourant l'émergence du sommeil à ondes lentes, constitue un outil qui utilise une manœuvre sympatho-vagale spontanée indépendante de toute influence externe (figure 21).

Cependant, avant d'étendre l'application de cette méthode d'évaluation de l'activité du système nerveux autonome, il faut s'interroger sur la validité des indices de la variabilité cardiaque comme reflet des activités sympathique et parasympathique. Le SDNN rend compte de la variabilité globale et lorsqu'il diminue, il apparaît une diminution concomitante de tous les indices absolus de la variabilité cardiaque, à savoir le RMSSD et la puissance spectrale dans les bandes de fréquence HF et LF. La puissance spectrale totale et le SDNN sont pratiquement équivalents (Bigger et al. 1992). De même, le RMSSD et l'indice spectral HF reflètent communément l'activité parasympathique (Ewing et al. 1984; Kleiger et al. 1992). Malliani (Malliani 1999) montre l'importance du rapport normalisé LF/(LF+HF) comme reflet de la balance sympatho-vagale. Mais ces indices de mesure de l'activité sympatho-vagale sont contestés selon les modèles et les conditions d'études (Eckberg 1997; Houle et Billman 1999; Notarius et al. 1999; Skyschally et al. 1996). Ainsi ces indices caractérisant la variabilité cardiaque doivent être analysés et interprétés en fonction des conditions de mesure. Au cours du sommeil, l'utilisation de substances pharmacologiques (sympatholytiques, antagonistes du système parasympathique) (Zemaityte et al. 1984) ou la mesure directe de l'activité du nerf

sympathique (Murali et al. 2003; Somers et al. 1993) a permis de montrer que les indices normalisés de la variabilité cardiaque reflètent bien la balance sympatho-vagale. Ainsi, il serait intéressant d'appliquer cette méthode d'exploration à d'autres pathologies affectant le système nerveux autonome telles que la maladie de Parkinson, l'épilepsie, l'obésité ou encore le diabète.

D'un point de vue plus fondamental, les variations concomitantes de la variabilité cardiaque et de l'EEG suggèrent l'existence de mécanismes de contrôle commun au niveau du système nerveux central. Notre approche bibliographique sur le contrôle central du sommeil et du système nerveux autonome laisse apparaître différentes zones anatomiques communes, comme l'hypothalamus et particulièrement l'hypothalamus postérieur, la zone méso-pontique et surtout le noyau du tractus solitaire qui semble être le carrefour des voies de contrôle du système nerveux autonome et du sommeil. Ainsi le noyau du tractus solitaire est actif lors de la mise en place du système permissif du sommeil à ondes lentes, et de plus il est inhibiteur du centre presseur bulbaire et donc du système sympathique, et activateur du centre dépresseur bulbaire et donc du système parasympathique. Ceci pourrait expliquer la prédominance parasympathique au cours du sommeil à ondes lentes. D'autre part, les noyaux méso-pontins semblent présenter l'effet inverse: actifs au cours de l'éveil et du sommeil paradoxal, ils sont également impliqués dans l'activation de la chaîne intermédiolatérale et du centre presseur bulbaire stimulant le système sympathique actif au cours de l'éveil et du sommeil paradoxal. Malgré l'implication commune de ces divers noyaux du système nerveux central dans le contrôle du système nerveux autonome et du sommeil, seule la constatation par des recoupements bibliographiques permet d'établir ces contrôles communs. Afin de pouvoir décrire ces mécanismes liant le sommeil au système nerveux autonome, des études électrophysiologiques sur l'animal devraient permettre de caractériser les noyaux et les projections communs à ces deux systèmes.

D'un point de vue fonctionnel, de nombreuses questions restent ouvertes. Ainsi, pour quelles raisons le tonus sympathique est-il élevé au cours du sommeil paradoxal dont l'une des caractéristiques est l'atonie musculaire, et inversement pour quelles raisons le sommeil à ondes lentes est-il caractérisé par un tonus parasympathique élevé alors que ce stade est considéré comme régénérateur des fonctions physiologiques justifiant un apport énergétique et métabolique plus important? Est-ce que ce lien est imposé par le sommeil ou bien est-ce le système nerveux autonome qui permet la mise en place du sommeil ? Il apparaît au cours de nos études et de celles précédemment réalisées au sein du laboratoire, que les oscillations cardiaques précèdent les variations de l'activité électroencéphalographique, ce qui laisse

supposer qu'un faible tonus sympathique favoriserait l'endormissement et la mise en place du sommeil à ondes lentes, et inversement que l'insomnie pourrait résulter d'une perturbation de la balance sympatho-vagale. Des études précédentes ont en effet montré une augmentation de l'activité sympathique chez les insomniaques (Bonnet et Arand 1998) sans pour autant préciser la chronologie des événements.

L'enrichissement en ondes lentes est donc nécessairement associé à une baisse du tonus sympathique et à une augmentation du tonus parasympathique qui surviennent de façon rythmique. D'autres paramètres physiologiques présentent une même rythmicité ultradienne liée au rythme du sommeil, comme par exemple le cortisol. Il a été montré précédemment que les ondes lentes signant l'approfondissement du sommeil, ne se développent que lorsque le cortisol présente une sécrétion réduite (Gronfier et al. 1999). Ainsi, les diminutions synchrones de l'activité de l'axe corticotrope et celles du système nerveux autonome, qui précèdent l'enrichissement en ondes lentes et se répètent toutes les 90 minutes, semblent un pré-requis pour l'obtention d'un sommeil de bonne qualité. Il est tentant alors d'imaginer que certains troubles du sommeil, tels que l'insomnie ou la narcolepsie, peuvent résulter d'une altération ou d'un couplage inadéquat entre les oscillations ultradiennes hypniques, sympatho-vagales et neuroendocriniennes.

Pour l'instant, les interconnexions entre ces diverses oscillations ultradiennes ont été peu étudiées. Tout un champ d'études s'ouvre, d'une part pour caractériser le rôle du système nerveux autonome dans la régulation du sommeil, et d'autre part pour identifier les relations temporelles des rythmes ultradiens du système nerveux autonome et des systèmes hormonaux, circulatoires, respiratoires et digestifs. Ces études devraient permettre de déterminer si une altération de cette organisation temporelle constitue un facteur important dans la genèse de certaines maladies. Cependant les connaissances actuelles, même incomplètes, laissent entrevoir que les rythmes ultradiens constituent une des bases fonctionnelles de l'organisme.

**Ce travail de thèse a conduit à la rédaction d'un chapitre intitulé:  
"Autonomic nervous system activity during sleep in humans". A paraître  
dans un livre édité par S.R. Pandi-Perimal et D. Cardinali:  
"Neuroendocrine correlates of sleep/wakefulness" Kluwer  
Academic/Plenum Publishers.**



























# *Bibliographie*

- Achermann P. and Borbely A.A. Dynamics of EEG slow wave activity during physiological sleep and after administration of benzodiazepine hypnotics. *Hum Neurobiol* 1987;6:203-10.
- Achermann P., Dijk D.J., Brunner D.P. and Borbely A.A. A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Res Bull* 1993;31:97-113.
- Adrien J.L., Martineau J., Barthelemy C., Bruneau N., Garreau B. and Sauvage D. Disorders of regulation of cognitive activity in autistic children. *J Autism Dev Disord* 1995;25:249-63.
- Agarwal S.K., Gelsema A.J. and Calaresu F.R. Neurons in rostral VLM are inhibited by chemical stimulation of caudal VLM in rats. *Am J Physiol* 1989;257:R265-70.
- Akerstedt T., Hume K., Minors D. and Waterhouse J. The subjective meaning of good sleep, an intraindividual approach using the Karolinska Sleep Diary. *Percept Mot Skills* 1994;79:287-96.
- Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., Shannon D.C., Berger A.C. and Cohen R.J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2.
- Allen G.V. and Cechetto D.F. Functional and anatomical organization of cardiovascular pressor and depressor sites in the lateral hypothalamic area: I. Descending projections. *J Comp Neurol* 1992;315:313-32.
- American-Electroencephalographic-Society. Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 1996;8:200-1.
- Arrowood J.A., Goudreau E., Minisi A.J., Davis A.B. and Mohanty P.K. Evidence against reinnervation of cardiac vagal afferents after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1995;92:402-8.
- Aserinsky E. Periodic respiratory pattern occurring in conjunction with eye movements during sleep. *Science* 1965;150:763-6.
- Baharav A., Kotagal S., Gibbons V., et al. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology* 1995;45:1183-7.
- Baron R. and Engler F. Postganglionic cholinergic dysautonomia with incomplete recovery: a clinical, neurophysiological and immunological case study. *J Neurol* 1996;243:18-24.
- Bauer R.M., Vela M.B., Simon T. and Waldrop T.G. A GABAergic mechanism in the posterior hypothalamus modulates baroreflex bradycardia. *Brain Res Bull* 1988;20:633-41.

- Berger H. Uber das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1929;87:527-70.
- Berger H. Uber das Elektroenkephalogramm des Menschen. Sechste Mitteilung. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1933;99:555-74.
- Berlad I.I., Shlitner A., Ben-Haim S. and 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;2:88-90.
- Bernardi L., Valle F., Leuzzi S., et al. Non-respiratory components of heart rate variability in heart transplant recipients: evidence of autonomic reinnervation? *Clin Sci (Lond)* 1994;86:537-45.
- Bernardi L., Bianchini B., Spadacini G., et al. Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval. *Circulation* 1995;92:2895-903.
- Bigger J.T., Jr., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E. and Rottman J.N. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:891-8.
- Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M. and Steinman R.C. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:927-34.
- Blessing W.W. Depressor neurons in rabbit caudal medulla act via GABA receptors in rostral medulla. *Am J Physiol* 1988;254:686-92.
- Bonelli R.M. and Koltringer P. Autonomic nervous function assessment using thermal reactivity of microcirculation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1880-8
- Bonnet M.H. and Arand D.L. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:390-6.
- Bonnet M.H. and Arand D.L. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med* 1998;60:610-5.
- Bootsma M., Swenne C.A., Van Bolhuis H.H., Chang P.C., Cats V.M. and Brusckhe A.V. Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol* 1994;266:H1565-71.
- Borbely A.A., Mattmann P., Loepfe M., et al. Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra *Hum Neurobiol* 1985;4:189-94.
- Brandenberger G., Ehrhart J., Piquard F. and Simon C. Inverse coupling between ultradian oscillations in delta wave activity and heart rate variability during sleep. *Clin Neurophysiol* 2001;112:992-6.

- Brandenberger G., Viola A.U., Ehrhart J., et al. Age-related changes in cardiac autonomic control during sleep. *J Sleep Res* 2003;12:173-80.
- Braver H.M., Brandes W.C., Kubiet M.A., Limacher M.C., Mills R.M., Jr. and Block A.J. Effect of cardiac transplantation on Cheyne-Stokes respiration occurring during sleep. *Am J Cardiol* 1995;76:632-4.
- Bremer F. Cerveau isole et physiologie du sommeil. *CR Seances Soc Biol Fil* 1935;1:235-41.
- Brown H. and Difrancesco D. Voltage-clamp investigations of membrane currents underlying pace-maker activity in rabbit sino-atrial node. *J Physiol* 1980;308:331-51.
- Brunner-La Rocca H.P., Weilenmann D., Bracht C., et al. Relative frequency of functional sympathetic and parasympathetic reinnervation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:725-8.
- Buijs R.M., La Fleur S.E., Wortel J., et al. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurol* 2003;464:36-48.
- Bunag R.D. and Inoue A. Differentiated pressor and sympathetic responses to dual brain stimulation: ventromedial hypothalamus versus locus coeruleus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;178:91-100.
- Burgess H.J., Trinder J., Kim Y. and Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol* 1997;273:1761-8.
- Burke M.N., McGinn A.L., Homans D.C., Christensen B.V., Kubo S.H. and Wilson R.F. Evidence for functional sympathetic reinnervation of left ventricle and coronary arteries after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1995;91:72-8.
- Caous C.A., De Sousa Buck H. and Lindsey C.J. Neuronal connections of the paratrigeminal nucleus: a topographic analysis of neurons projecting to bulbar, pontine and thalamic nuclei related to cardiovascular, respiratory and sensory functions. *Auton Neurosci* 2001;94:14-24.
- Cespuglio R., Houdouin F., Oulerich M., El Mansari M. and Jouvet M. Axonal and somato-dendritic modalities of serotonin release: their involvement in sleep preparation, triggering and maintenance. *J Sleep Res* 1992;1:150-56.
- Cespuglio R., Burlet S. and Faradji-Prevautel H. 5-Hydroxyindoles compounds and nitric oxide voltammetric detection in the rat brain: changes occurring throughout the sleep-wake cycle. *J Neural Transm* 1998;105:205-15.
- Chase M.H., Soja P.J. and Morales F.R. Evidence that glycine mediates the postsynaptic potentials that inhibit lumbar motoneurons during the atonia of active sleep. *J Neurosci* 1989;9:743-51.

- Chatrjian J.E., Bergamini L., Dondey M., Klass D.W., Lennox-Buchthal M. and Petersen I. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974;37:538-48.
- Cherniack N.S. and Longobardo G.S. Cheyne-Stokes breathing. An instability in physiologic control. *N Engl J Med* 1973;288:952-7.
- Ciriello J. and Calaresu F.R. Monosynaptic pathway from cardiovascular neurons in the nucleus tractus solitarii to the paraventricular nucleus in the cat. *Brain Res* 1980;193:529-33.
- Cooley J.W. and Tukey J.W. An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Math Comput* 1965;19:297-301.
- Crasset V., Mezzetti S., Antoine M., Linkowski P., Degaute J.P. and Van De Borne P. Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation* 2001;103:84-8.
- Dauger S., Pattyn A., Lofaso F., et al. Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development* 2003;130:6635-42.
- De Marco T., Dae M., Yuen-Green M.S., et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:927-31.
- Degaute J.P., Van De Borne P., Linkowski P. and Van Caufer E. Quantitative analysis of the 24-hour blood pressure and heart rate patterns in young men. *Hypertension* 1991;18:199-210.
- Degaute J.P., Van De Borne P., Kerkhofs M., Dramaix M. and Linkowski P. Does non-invasive ambulatory blood pressure monitoring disturb sleep? *J Hypertens* 1992;10:879-85.
- Dickerson L.W., Huang A.H., Nearing B.D. and Verrier R.L. Primary coronary vasodilation associated with pauses in heart rhythm during sleep. *Am J Physiol* 1993;264:R186-96.
- Dijk D.J., Beersma D.G. and Van Den Hoofdakker R.H. All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiol Aging* 1989;10:677-82.
- Doba N. and Reis D.J. Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. *Circ Res* 1973;32:584-93.
- Doering L.V., Dracup K., Moser D.K., Czer L.S. and Peter C.T. Hemodynamic adaptation to orthostatic stress after orthotopic heart transplantation. *Heart Lung* 1996;25:339-51.
- Eckberg D.L. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224-32.
- Eguchi K. and Satoh T. Characterization of the neurons in the region of solitary tract nucleus during sleep. *Physiol Behav* 1980;24:99-102.

- Ehlers C.L. and Kupfer D.J. Effects of age on delta and REM sleep parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;72:118-25.
- Ehrhart J., Ehrhart M., Muzet A., Schieber J.P. and Naitoh P. K-complexes and sleep spindles before transient activation during sleep. *Sleep* 1981;4:400-7.
- Elliot W.J. Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 2001;14:291-5.
- Elmquist J.K. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. *Physiol Behav* 2001;74:703-8.
- Ewing D.J., Neilson J.M. and Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 1984;52:396-402.
- Feld H. and Priest S. A cyclic breathing pattern in patients with poor left ventricular function and compensated heart failure: a mild form of Cheyne-Stokes respiration? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:971-4.
- Filipe J.A., Falcao-Reis F., Castro-Correia J. and Barros H. Assessment of autonomic function in high level athletes by pupillometry. *Auton Neurosci* 2003;104:66-72.
- Foret J. Variations spontanées et expérimentales. In: Benoit O., Foret J., eds. *Le Sommeil Humain - Bases expérimentales physiologiques et physiopathologiques*. Paris: Masson, 1995.
- Fort P., Luppi P.H., Wenthold R. and Jouvet M. [Glycine immunoreactive neurons in the medulla oblongata in cats]. *C R Acad Sci III* 1990;311:205-12.
- Frank S.M., Raja S.N., Bulcao C.F. and Goldstein D.S. Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans. *J Appl Physiol* 1999;86:1588-93.
- Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W., et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;81:537-47.
- Furlan R., Porta A., Costa F., et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 2000;101:886-92.
- Galinier M., Pathak A., Fourcade J., et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:475-82.
- Gallopín T., Fort P., Eggermann E., et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000;404:992-5.
- Geis G.S. and Wurster R.D. Cardiac responses during stimulation of the dorsal motor nucleus and nucleus ambiguus in the cat. *Circ Res* 1980;46:606-11.

- Glass J.D., Dinardo L.A. and Ehlen J.C. Dorsal raphe nuclear stimulation of SCN serotonin release and circadian phase-resetting. *Brain Res* 2000;859:224-32.
- Gronfier C., Simon C., Piquard F., Ehrhart J. and Brandenberger G. Neuroendocrine processes underlying ultradian sleep regulation in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2686-90.
- Hagiwara N., Irisawa H. and Kameyama M. Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells. *J Physiol* 1988;395:233-53.
- Halberg F. [Is the knowledge about biological rhythm in man of any value for medicine and especially for therapy?]. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1967;73:1116-7.
- Halpert I., Goldberg A.D., Levine A.B., et al. Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies. *Am J Cardiol* 1996;77:180-3.
- Helke C.J. Neuroanatomical localization of substance p: implications for central cardiovascular control. *Peptides* 1982;3:479-83.
- Hemedah M., Coupar I.M. and Mitchelson F.J. Characterisation of a 5-HT(7) binding site in mouse ileum. *Eur J Pharmacol* 2000;387:265-72.
- Hobson J.A. and Pace-Schott E.F. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:679-93.
- Horne J.A. and Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976:97-110.
- Houle M.S. and Billman G.E. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am J Physiol* 1999;276:215-23.
- Huikuri H.V., Niemela M.J., Ojala S., Rantala A., Ikaheimo M.J. and Airaksinen K.E. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* 1994;90:121-6.
- Irisawa H., Brown H.F. and Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol Rev* 1993;73:197-227.
- James T.N., Bear E.S., Frink R.J. and Urthaler F. Pharmacologic production of atrioventricular block with and without initial bundle branch block. *J Pharmacol Exp Ther* 1971;179:338-46.
- Jobert M., Poiseau E., Jahnig P., Schulz H. and Kubicki S. Topographical analysis of sleep spindle activity. *Neuropsychobiology* 1992;26:210-7.
- Johnson L.C. and Karpan W.E. Autonomic correlates of the spontaneous K-complex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968;26:361-70.

- Johnson L.C., Spinweber C.L., Seidel W.F. and Dement W.C. Sleep spindle and delta changes during chronic use of a short-acting and a long-acting benzodiazepine hypnotic. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;55:662-7.
- Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol* 1972;64:166-307.
- Jouvet M. Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology* 1999;21 Suppl 1:24-7.
- Jouvet M., Michel M. and Courjon J. Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *Soc. Biol. (Paris)* 1959;153:1024-8.
- Jouvet-Mounier D., Astic L. and Lacote D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. *Dev Psychobiol* 1970;2:216-39.
- Kamath M.V. and Fallen E.L. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng* 1993;21:245-311.
- Kamen P.W., Krum H. and Tonkin A.M. Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:201-8.
- Kerkhof G.A., Van Dongen H.P. and Bobbert A.C. Absence of endogenous circadian rhythmicity in blood pressure? *Am J Hypertens* 1998;11:373-7.
- King D.P., Zhao Y., Sangoram A.M., et al. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* 1997;89:641-53.
- Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Jr. and Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
- Kleiger R.E., Stein P.K., Bosner M.S. and Rottman J.N. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992;10:487-98.
- Koehler U., Fus E., Grimm W., et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998;11:434-9.
- Krantz D.S., Kop W.J., Santiago H.T. and Gottdiener J.S. Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction. *Cardiol Clin* 1996;14:271-87.
- Krauchi K. and Wirz-Justice A. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol* 1994;267:819-29.
- Krieger J. Breathing during sleep in normal subjects. In: Kryger M.H., Roth T.R., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1994;212-23.

- Kuhn D.M., Wolf W.A. and Lovenberg W. Review of the role of the central serotonergic neuronal system in blood pressure regulation. *Hypertension* 1980;2:243-55.
- Lamperti G., Champeroux P., Martel E., Colibretti M.L., Santoro L. and Imbimbo B.P. Hemodynamic effects of MF 10058, a new cardioselective muscarinic M(2) receptor antagonist, in conscious dogs. *Eur J Pharmacol* 2000;406:93-8.
- Landolt H.P., Dijk D.J., Achermann P. and Borbely A.A. Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res* 1996;738:205-12.
- Landolt H.P., Finelli L.A., Roth C., Buck A., Achermann P. and Borbely A.A. Zolpidem and sleep deprivation: different effect on EEG power spectra. *J Sleep Res* 2000;9:175-83.
- Landolt H.P., Meier V., Burgess H.J., et al. Serotonin-2 receptors and human sleep: effect of a selective antagonist on EEG power spectra. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:455-66.
- Lanza G.A., Guido V., Galeazzi M.M., et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;82:1323-8.
- Lavery C.E., Mittleman M.A., Cohen M.C., Muller J.E. and Verrier R.L. Nonuniform nighttime distribution of acute cardiac events: a possible effect of sleep states. *Circulation* 1997;96:3321-7.
- Lazzeri C., La Villa G., Mannelli M., Janni L. and Franchi F. Effects of acute clonidine administration on power spectral analysis of heart rate variability in healthy humans. *J Auton Pharmacol* 1998;18:307-12.
- Lei M. and Brown H.F. Two components of the delayed rectifier potassium current, IK, in rabbit sino-atrial node cells. *Exp Physiol* 1996;81:725-41.
- Levy W.C., Cerqueira M.D., Harp G.D., et al. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol* 1998;82:1236-41.
- Lindblom L., Cassuto J., Yregard L., Tarnow P., Rantfors J. and Lowhagen Henden P. Importance of vasoactive intestinal polypeptide in the regulation of burn perfusion. *Burns* 2000;26:435-42.
- Lin J.S., Sakai K. and Jouvet M. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. *Neuropharmacology* 1988;27:111-22.
- Loewy A.D. Descending pathways to sympathetic and parasympathetic preganglionic neurons. *J Auton Nerv Syst* 1981;3:265-75.
- Lombardi F., Colombo A., Belletti S. and Tarricone D. [The autonomic nervous system in myocardial infarction]. *Ital Heart J* 2001;2:865-70.
- Loomis A.L., Harvey E.N. and Hobart G. Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram, with special reference to sleep. *J Neurophysiol* 1938;1:413-30.

- Lord S.W., Brady S., Holt N.D., Mitchell L., Dark J.H. and McComb J.M. Exercise response after cardiac transplantation: correlation with sympathetic reinnervation. *Heart* 1996;75:40-3.
- Lu J., Shiromani P. and Saper C.B. Retinal input to the sleep-active ventrolateral preoptic nucleus in the rat. *Neuroscience* 1999;93:209-14.
- Malik M. and Camm A.J. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993;72:821-2.
- Malliani A. The Pattern of Sympathovagal Balance Explored in the Frequency Domain. *News Physiol Sci* 1999;14:111-7.
- Malliani A., Lombardi F. and Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994;71:1-2.
- Malliani A., Pagani M., Furlan R., et al. Individual recognition by heart rate variability of two different autonomic profiles related to posture. *Circulation* 1997;96:4143-5.
- Malpas S.C. and Purdie G.L. Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1990;24:210-3.
- Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N Engl J Med* 1993;328:347-9.
- Maron B.J., Kogan J., Proschan M.A., Hecht G.M. and Roberts W.C. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1405-9.
- Matsunaga K., Uozumi T., Tsuji S. and Murai Y. Sympathetic skin responses recorded from non-palmar and non-plantar skin sites: their role in the evaluation of thermal sweating. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:482-9.
- McCarley R.W. and Massaquoi S.G. A limit cycle mathematical model of the REM sleep oscillator system. *Am J Physiol* 1986;251:R1011-29.
- McCarley R.W. and Massaquoi S.G. Neurobiological structure of the revised limit cycle reciprocal interaction model of REM cycle control. *J Sleep Res* 1992;1:132-7.
- Merica H. and Blois R. Relationship between the time courses of power in the frequency bands of human sleep EEG. *Neurophysiol Clin* 1997;27:116-28.
- Mettauer B., Fouillot J.P., Epailly E., et al. Heart rate variability, exercise capacity, and O<sub>2</sub> uptake kinetics in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1998;30:1930-1.
- Middlekauff H.R. and Sontz E.M. Morning sympathetic nerve activity is not increased in humans. Implications for mechanisms underlying the circadian pattern of cardiac risk. *Circulation* 1995;91:2549-55.

- Miller J.D., Morin L.P., Schwartz W.J. and Moore R.Y. New insights into the mammalian circadian clock. *Sleep* 1996;19:641-67.
- Miura M. and Reis D.J. The role of the solitary and parameedian reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro- and chemoreceptors. *J Physiol* 1972;223:525-48.
- Mohler H. and Okada T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science* 1977;198:849-51.
- Montano N., Ruscone T.G., Porta A., Lombardi F., Pagani M. and Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994;90:1826-31.
- Montano N., Cogliati C., Da Silva V.J., et al. Effects of spinal section and of positive-feedback excitatory reflex on sympathetic and heart rate variability. *Hypertension* 2000;36:1029-34.
- Montano N., Lombardi F., Gnechi Ruscone T., et al. Spectral analysis of sympathetic discharge, R-R interval and systolic arterial pressure in decerebrate cats. *J Auton Nerv Syst* 1992;40:21-31.
- Montano N., Cogliati C., Porta A., et al. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation* 1998;98:1394-9.
- Moore R.Y. Organization and function of a central nervous system circadian oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Fed Proc* 1983;42:2783-9.
- Morruzi G. The sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol* 1972;64:1-165.
- Morruzi G. and Magoun H.W. Brain-stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949;1:455-73.
- Mortara A., Sleight P., Pinna G.D., et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* 1997;96:246-52.
- Muller J.E., Ludmer P.L., Willich S.N., et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131-8.
- Muller J.E., Stone P.H., Turi Z.G., et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-22.
- Murali N.S., Svatikova A. and Somers V.K. Cardiovascular physiology and sleep. *Front Biosci* 2003;8:636-52.
- Nauta W. Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. *J Neurophysiol* 1946;9:285-316.

- Niiyama Y., Satoh N., Kutsuzawa O. and Hishikawa Y. Electrophysiological evidence suggesting that sensory stimuli of unknown origin induce spontaneous K-complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;98:394-400.
- Nitz D. and Siegel J.M. GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. *Neuroscience* 1997;78:795-801.
- Notarius C.F., Butler G.C., Ando S., Pollard M.J., Senn B.L. and Floras J.S. Dissociation between microneurographic and heart rate variability estimates of sympathetic tone in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci (Lond)* 1999;96:557-65.
- Odaka K., Von Scheidt W., Ziegler S.I., et al. Reappearance of cardiac presynaptic sympathetic nerve terminals in the transplanted heart: correlation between PET using (11)C-hydroxyephedrine and invasively measured norepinephrine release. *J Nucl Med* 2001;42:1011-6.
- Otzenberger H., Gronfier C., Simon C., et al. Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol* 1998;275:946-50.
- Pace-Schott E.F. and Hobson J.A. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:591-605.
- Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S., et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-93.
- Paiva T. and Rosa A. The K-complex variability in normal subjects. In: Terzano M.G., Halasz P., Declerck A.C., eds. Phasic events and dynamic organisation of sleep. New York: Raven Press, 1991.
- Paiva T., Arriaga F., Wauquier A., Lara E., Largo R. and Leitao J.N. Effects of ritanserin on sleep disturbances of dysthymic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;96:395-9.
- Parmeggiani P.L., Zamboni G., Perez E. and Lenzi P. Hypothalamic temperature during desynchronized sleep. *Exp Brain Res* 1984;54:315-20.
- Pena M.M., Donaghue K.C., Fung A.T., et al. The prospective assessment of autonomic nerve function by pupillometry in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995;12:868-73.
- Perini R., Fisher N., Veicsteinas A. and Pendergast D.R. Aerobic training and cardiovascular responses at rest and during exercise in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:700-8.
- Pollard H., Pachot I. and Schwartz J.C. Monoclonal antibody against L-histidine decarboxylase for localization of histaminergic cells. *Neurosci Lett* 1985;54:53-8.
- Pomeranz B., Macaulay R.J., Caudill M.A., et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:151-3.

- Raczak G., La Rovere M.T., Mortara A., et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in patients early after heart transplantation: lack of parasympathetic reinnervation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:399-406.
- Ramaekers D., Ector H., Vanhaecke J., Van Cleemput J. and Van De Werf F. Heart rate variability after cardiac transplantation in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:2112-9.
- Rayner D.V. The sympathetic nervous system in white adipose tissue regulation. *Proc Nutr Soc* 2001;60:357-64.
- Rechtschaffen A. and Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. In: Publication N.I.o.H., ed. Washington DC: US Government Printing Office, 1968 (vol 204).
- Rudas L., Pflugfelder P.W. and Kostuk W.J. Immediate cardiovascular responses to orthostasis in the early and late months after cardiac transplantation. *Int J Cardiol* 1993;38:141-50.
- Sakai K. Executive mechanisms of paradoxical sleep. *Arch Ital Biol* 1988;126:239-57.
- Sanguinetti M.C. and Jurkiewicz N.K. Two components of cardiac delayed rectifier K<sup>+</sup> current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 1990;96:195-215.
- Santamaria J. and Chiappa K.H. The EEG of drowsiness in normal adults. *J Clin Neurophysiol* 1987;4:327-82.
- Santinelli V., Chiariello M., Clarizia M. and Condorelli M. Sick sinus syndrome: the role of hypervagotonia. *Int J Cardiol* 1984;5:532-5.
- Sassin J.F. and Johnson L.C. Body motility during sleep and its relation to the K-complex. *Exp Neurol* 1968;22:133-44.
- Sastre J.P., Sakai K. and Jouvet M. Are the gigantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep? *Brain Res* 1981;229:147-61.
- Sastre J.P., Buda C., Kitahama K. and Jouvet M. Importance of the ventrolateral region of the periaqueductal gray and adjacent tegmentum in the control of paradoxical sleep as studied by muscimol microinjections in the cat. *Neuroscience* 1996;74:415-26.
- Scheer F.A., Van Doornen L.J. and Buijs R.M. Light and diurnal cycle affect human heart rate: possible role for the circadian pacemaker. *J Biol Rhythms* 1999;14:202-12.
- Schurmann M., Gradl G. and Furst H. A standardized bedside test for assessment of peripheral sympathetic nervous function using laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res* 1996;52:157-70.

- Shamsuzzaman A.S., Sugiyama Y., Okada H., et al. Changes in spontaneous baroreflex sensitivity during sleep in humans. *Environ Med* 1994;38:167-70.
- Shannon D.C., Carley D.W. and Kelly D.H. Periodic breathing: quantitative analysis and clinical description. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:98-102.
- Sharpley A.L. and Cowen P.J. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1995;37:85-98.
- Sharpley A.L., Elliott J.M., Attenburrow M.J. and Cowen P.J. Slow wave sleep in humans: role of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Neuropharmacology* 1994;33:467-71.
- Sherin J.E., Shiromani P.J., Mccarley R.W. and Saper C.B. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996;271:216-9.
- Sherin J.E., Elmquist J.K., Torrealba F. and Saper C.B. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci* 1998;18:4705-21.
- Shoba T., Dheen S.T. and Tay S.S. Retinoic acid influences Phox2 expression of cardiac ganglionic cells in the developing rat heart. *Neurosci Lett* 2002;321:41-4.
- Simon C., Gronfier C., Schlienger J.L. and Brandenberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1893-9.
- Skyschally A., Breuer H.W. and Heusch G. The analysis of heart rate variability does not provide a reliable measurement of cardiac sympathetic activity. *Clin Sci (Lond)* 1996;91 Suppl:102-4.
- Soltis R.P. and Dimicco J.A. Interaction of hypothalamic GABA<sub>A</sub> and excitatory amino acid receptors controlling heart rate in rats. *Am J Physiol* 1991;261:427-33.
- Somers V.K., Dyken M.E., Mark A.L. and Abboud F.M. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328:303-7.
- Squires R.F. and Brastrup C. Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature* 1977;266:732-4.
- Steriade M. [Cholinergic control of thalamic function]. *Arch Int Physiol Biochim* 1990;98:11-46.
- Swanson L.W. and Hartman B.K. The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-beta-hydroxylase as a marker. *J Comp Neurol* 1975;163:467-505.
- Swanson L.W. and Hartman B.K. Biochemical specificity in central pathways related to peripheral and intracerebral homeostatic functions. *Neurosci Lett* 1980;16:55-60.
- Szymusiak R. Magnocellular nuclei of the basal forebrain: substrates of sleep and arousal regulation. *Sleep* 1995;18:478-500.

- Szymusiak R. and McGinty D. Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats. *Brain Res* 1986;370:82-92.
- Task-Force. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 1996 (vol 93).
- Ter Horst G.J., Toes G.J. and Van Willigen J.D. Locus coeruleus projections to the dorsal motor vagus nucleus in the rat. *Neuroscience* 1991;45:153-60.
- Thalhofer S.A., Kiwus U. and Dorow P. Influence of Orthotopic Heart Transplantation on Breathing Pattern Disorders in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Sleep Breath* 2000;4:121-26.
- Tio R.A., Reyners A.K., Van Veldhuisen D.J., et al. Evidence for differential sympathetic and parasympathetic reinnervation after heart transplantation in humans. *J Auton Nerv Syst* 1997;67:176-83.
- Tofler G.H., Brezinski D., Schafer A.I., et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316:1514-8.
- Toledo E., Pinhas I., Aravot D., Almog Y. and Akselrod S. Functional restitution of cardiac control in heart transplant patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:900-8.
- Trachsel L., Dijk D.J., Brunner D.P., Klene C. and Borbely A.A. Effect of zopiclone and midazolam on sleep and EEG spectra in a phase-advanced sleep schedule. *Neuropsychopharmacology* 1990;3:11-8.
- Trinder J., Padula M., Berlowitz D., et al. Cardiac and respiratory activity at arousal from sleep under controlled ventilation conditions. *J Appl Physiol* 2001;90:1455-63.
- Tsuji H., Venditti F.J., Jr., Manders E.S., et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878-83.
- Tsuji H., Larson M.G., Venditti F.J., Jr., et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850-5.
- Turek F.W. Circadian rhythms. *Horm Res* 1998;49:109-13.
- Uberfuhr P., Frey A.W. and Reichart B. Vagal reinnervation in the long term after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:946-50.
- Uberfuhr P., Frey A.W., Ziegler S., Reichart B. and Schwaiger M. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:317-23.

- Uberfuhr P., Frey A.W., Fuchs A., et al. Signs of vagal reinnervation 4 years after heart transplantation in spectra of heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:907-12.
- Umetani K., Singer D.H., McCraty R. and Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:593-601.
- Van De Borne P., Nguyen H., Biston P., Linkowski P. and Degaute J.P. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. *Am J Physiol* 1994;266:548-54.
- Van Dongen H.P., Maislin G. and Kerkhof G.A. Repeated assessment of the endogenous 24-hour profile of blood pressure under constant routine. *Chronobiol Int* 2001;18:85-98.
- Vanoli E., Adamson P.B., Ba L., Pinna G.D., Lazzara R. and Orr W.C. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:1918-22.
- Vaughn B.V., Quint S.R., Messenheimer J.A. and Robertson K.R. Heart period variability in sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:155-62.
- Vazquez J. and Baghdoyan H.A. Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:598-601.
- Venditti F.J., Jr., John R.M., Hull M., Tofler G.H., Shahian D.M. and Martin D.T. Circadian variation in defibrillation energy requirements. *Circulation* 1996;94:1607-12.
- Waxman M.B., Cameron D. and Wald R.W. Role of the autonomic nervous system in atrial arrhythmias. In: Di Marco J.P., Prystowsky E.N., eds. Atrial arrhythmias: State of the art. Armonk, New York: Futura Publishing Company, Inc, 1995.
- Webb P. Periodic breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1974;37:899-903.
- Weibel L., Spiegel K., Gronfier C., Follenius M. and Brandenberger G. Twenty-four-hour melatonin and core body temperature rhythms: their adaptation in night workers. *Am J Physiol* 1997;272:948-54.
- Westlund K.N., Bowker R.M., Ziegler M.G. and Coulter J.D. Origins of spinal noradrenergic pathways demonstrated by retrograde transport of antibody to dopamine-beta-hydroxylase. *Neurosci Lett* 1981;25:243-9.
- Wetzel G.T., Goldstein D. and Brown J.H. Acetylcholine release from rat atria can be regulated through an alpha 1-adrenergic receptor. *Circ Res* 1985;56:763-6.
- Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., Tofler G.H., Stone P.H. and Muller J.E. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987;60:801-6.

- Wilson R.F., Johnson T.H., Haidet G.C., Kubo S.H. and Mianuelli M. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation* 2000;101:2727-33.
- Wilson R.F., Christensen B.V., Olivari M.T., Simon A., White C.W. and Laxson D.D. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1991;83:1210-20.
- Yamashiro Y. and Kryger M.H. Review: sleep in heart failure. *Sleep* 1993;16:513-23.
- Yeragani V.K., Sobolewski E., Kay J., Jampala V.C. and Igel G. Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1997;35:35-42.
- Zemaityte D., Varoneckas G. and Sokolov E. Heart rhythm control during sleep. *Psychophysiology* 1984;21:279-89.
- Ziegler S.I., Frey A.W., Uberfuhr P., et al. Assessment of myocardial reinnervation in cardiac transplants by positron emission tomography: functional significance tested by heart rate variability. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:126-8.