Schweizerische Interessengemeinschaft für Anästhesiepflege
Fédération suisse des infirmières et infirmiers anesthésistes
Federazione svizzera infermiere e infermieri anestesisti

9e Symposium du GIAL le 1er octobre 2022

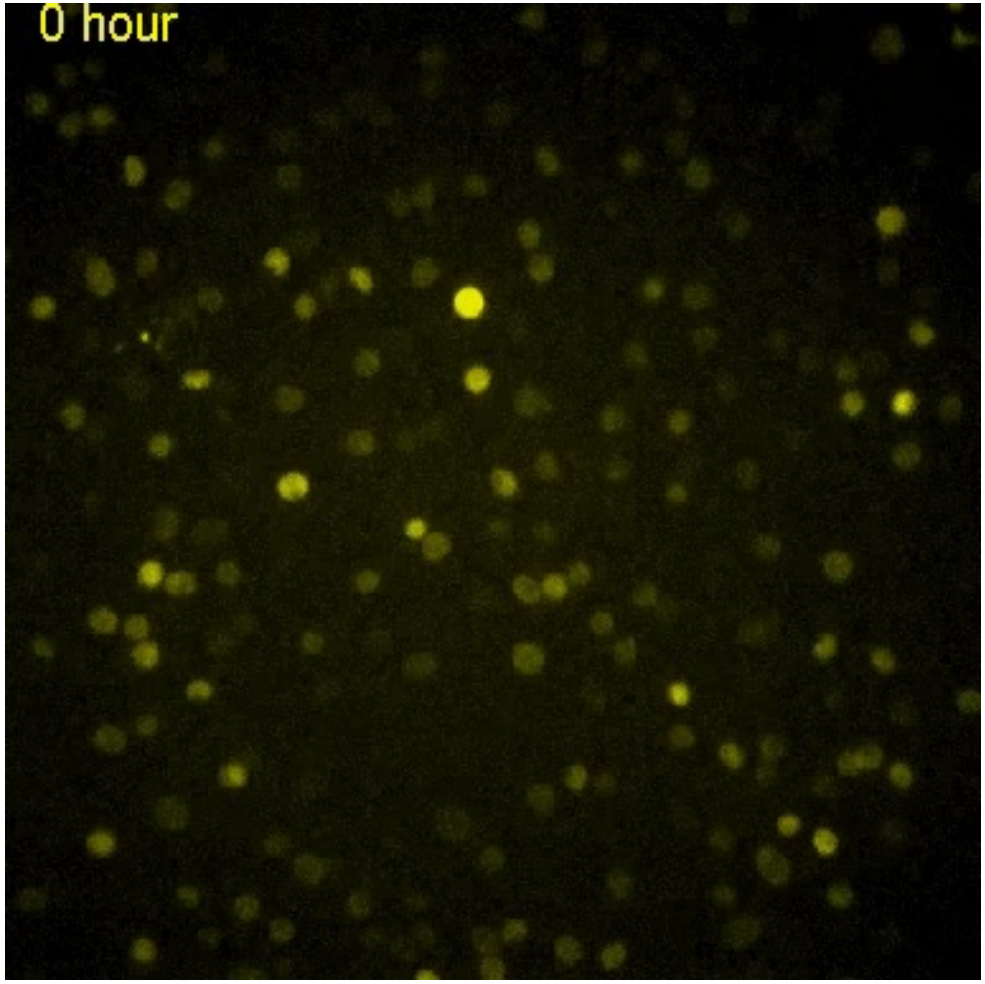
PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL / SOMMEIL ET ANESTHÉSIE

PD-MER Dr José HABA-RUBIO

Neurologue FMH

Centre d'Investigation et de Recherche sur le Sommeil/CHUV

Centre du Sommeil de Florimont


0 hour

Introduction

Le sommeil, témoin de l'évolution biologique …

- Développement de l'horloge biologique chez les algues bleues-vertes il y a 3.7 milliards d'années.
- Il y a 500 million d'années, les vertébrés découvrent l'homéostasie du sommeil pour éviter de rester réveillés trop longtemps.
- Apparition il y 2 000 000 d'années des structures cérébrales permettant de rêver.
- 1879 Thomas Edison invente l'ampoule électrique, responsable d'importantes perturbations des rythmes du sommeil

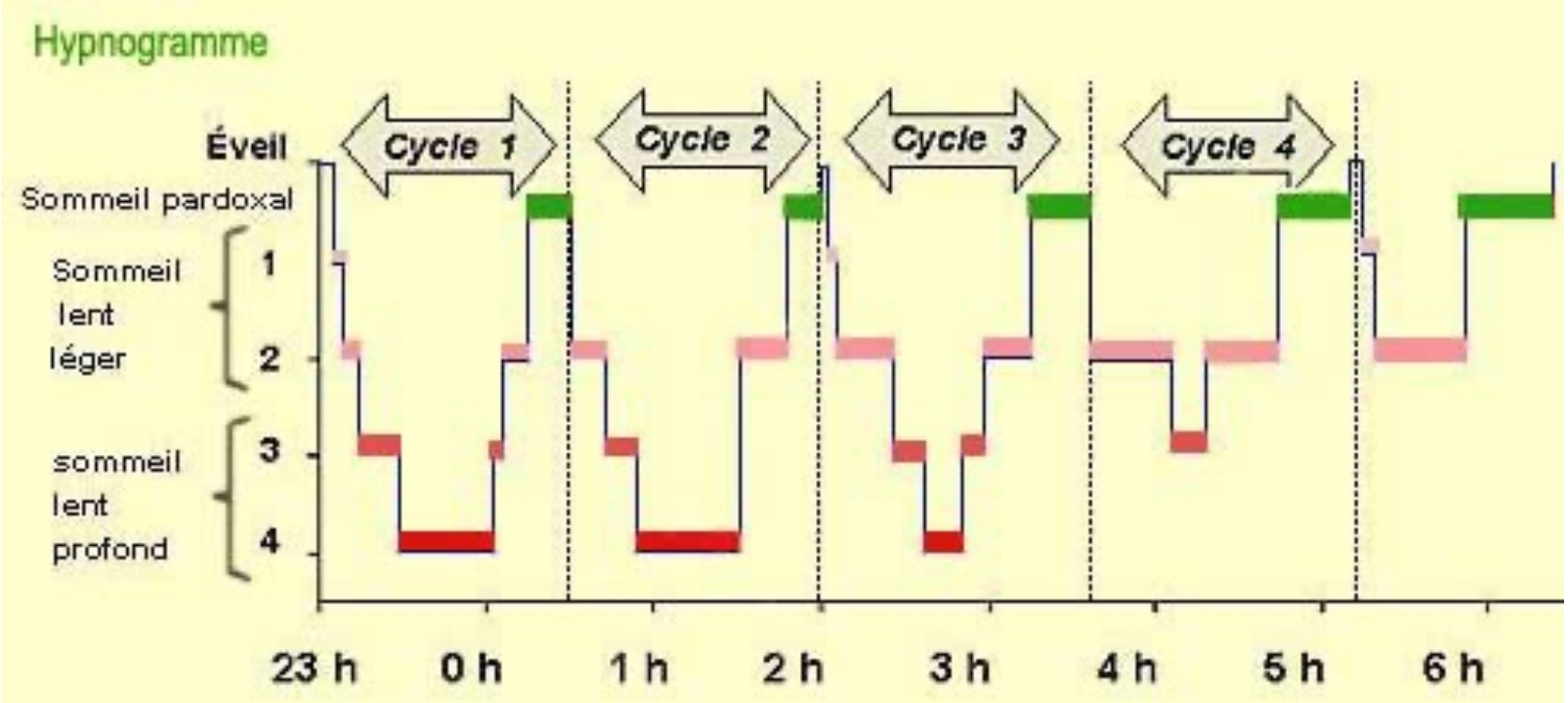
Michel Jouvet, foreword P Lavie Enchanted Word of Sleep

John William Waterhouse (1849-1917) **Sleep and his half-brother death**

BBC

Le sommeil normal

- 3 états de vigilance, chacun avec leur physiologie et leur physiopathologie propres:
  - Veille
  - Sommeil lent
    - Léger: stades 1, 2
    - Profond: stades 3 (4)
  - Sommeil paradoxal / REM
- Distribution de ces états dans le nycthémère


Hypnogramme
Éveil
Sommeil pardoxal
Sommeil lent léger
1
2
sommeil lent profond
3
4
Cycle 1
Cycle 2
Cycle 3
Cycle 4
23 h
0 h
1 h
2 h
3 h
4 h
5 h
6 h

Le sommeil normal

- État physiologique périodique et quotidien, caractérisé par la suspension, facilement réversible, des fonctions de la vie de relation

Le sommeil normal

- État physiologique périodique et quotidien, caractérisé par la suspension, facilement réversible, des fonctions de la vie de relation
  - Coma : état morbide, perte de conscience et vigilance

Le sommeil normal

- État physiologique périodique et quotidien, caractérisé par la suspension, facilement réversible, des fonctions de la vie de relation
  - Coma : état morbide, perte de conscience et vigilance
  - Hibernation : mise en état de vie ralentie de l'organisme

Le sommeil normal

- État physiologique périodique et quotidien, caractérisé par la suspension, facilement réversible, des fonctions de la vie de relation
  - Coma : état morbide, perte de conscience et vigilance
  - Hibernation : mise en état de vie ralentie de l'organisme
  - Anesthésie : perte de la faculté de sentir, induite

Le sommeil normal

- État physiologique périodique et quotidien, caractérisé par la suspension, facilement réversible, des fonctions de la vie de relation
  - Coma : état morbide, perte de conscience et vigilance
  - Hibernation : mise en état de vie ralentie de l'organisme
  - Anesthésie : perte de la faculté de sentir, induite ???

Les fonctions du sommeil

Les fonctions du sommeil

- Chaque nuit depuis que les humains ont évolué, nous avons fait ce qui pourrait être considéré comme une erreur déconcertante et dangereuse

- Malgré la menace autrefois répandue d'être mangé par les prédateurs, et la perte d'un temps précieux pour recueillir des aliments, accumuler de la richesse ou avoir des rapports sexuels,… nous allons **dormir**

Les fonctions du sommeil

- Le sommeil régule le système immunitaire
- Le sommeil affecte la sécrétion de certaines hormones
- Le manque de sommeil est associé à un gain de poids, et augmente le risque de diabètes
- Conservation énergétique?

I- FONCTION RESTORATIVE

Fonctions du sommeil: Restauration

- Permet au cerveau de récupérer de l’éveil

Fonctions du sommeil: Restauration

- Qu'est-ce qui se passe dans le cerveau, à un niveau moléculaire?

Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain

Lulu Xie,[1*] Hongyi Kang,[1*] Qiwu Xu,[1] Michael J. Chen,[1] Yonghong Liao,[1]
Meenakshisundaram Thiyagarajan,[1] John O'Donnell,[1] Daniel J. Christensen,[1] Charles Nicholson,[2]
Jeffrey J. Iliff,[1] Takahiro Takano,[1] Rashid Deane,[1] Maiken Nedergaard[1]†

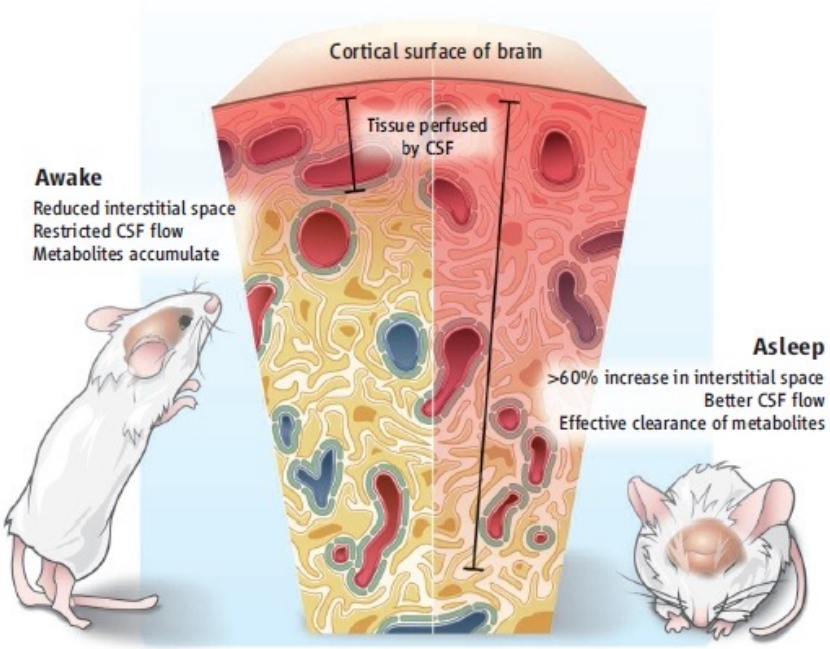
Science
AAAS

L'espace interstitiel dans le cerveau de souris éveillé est de seulement 14% du volume du cerveau, mais augmente de plus de 60% dans le sommeil>> à 23% du volume du cerveau

Le flux de LCR à travers l'espace interstitiel est réduite pendant réveil à seulement 5% de l'écoulement trouvé dans le sommeil

L'augmentation importante du flux de LCR à travers l'espace interstitiel durant le sommeil résulte en une clairance plus efficace de métabolites et de toxines qui se sont accumulés pendant l'éveil

Change in the brain's extracellular space between sleep and waking states may drive the clearance of metabolites and toxins.



II- CONSOLIDATION DE LA MEMOIRE

Fonctions du sommeil: Mémoire

- Existence d'un « effet de sommeil », c'est à dire, un meilleur rappel des faits mémorisés lors que l'apprentissage est suivi d'une période de sommeil

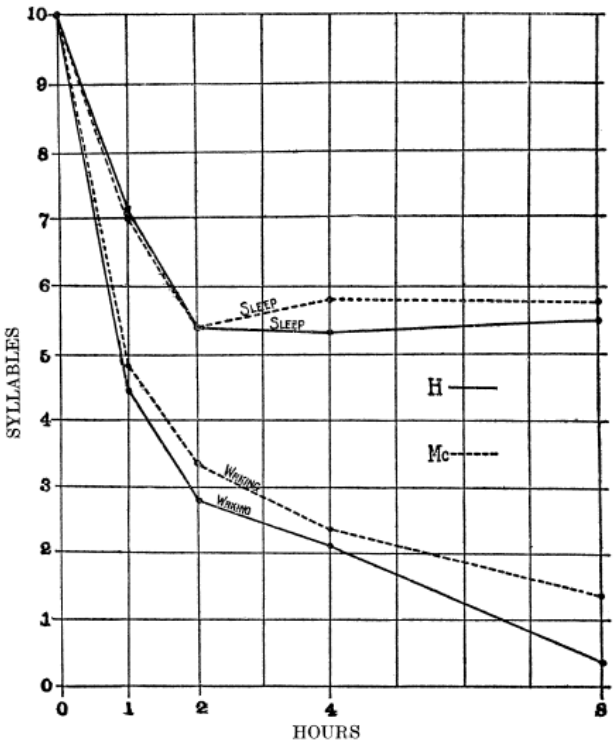


FIG. I. Average Number of Syllables Reproduced by each *O* after the Various Time-Intervals of Sleep and Waking

Reactivation of Hippocampal Ensemble Memories During Sleep

Matthew A. Wilson* and Bruce L. McNaughton

Simultaneous recordings were made from large ensembles of hippocampal "place cells" in three rats during spatial behavioral tasks and in slow-wave sleep preceding and following these behaviors. Cells that fired together when the animal occupied particular locations in the environment exhibited an increased tendency to fire together during subsequent sleep, in comparison to sleep episodes preceding the behavioral tasks. Cells that were inactive during behavior, or that were active but had non-overlapping spatial firing, did not show this increase. This effect, which declined gradually during each post-behavior sleep session, may result from synaptic modification during waking experience. Information acquired during active behavior is thus re-expressed in hippocampal circuits during sleep, as postulated by some theories of memory consolidation.

In rats the spatio-temporal patterns of neuronal firing that occur in the hippocampus during exploration of a spatial task are re-activated in the same order during subsequent sleep

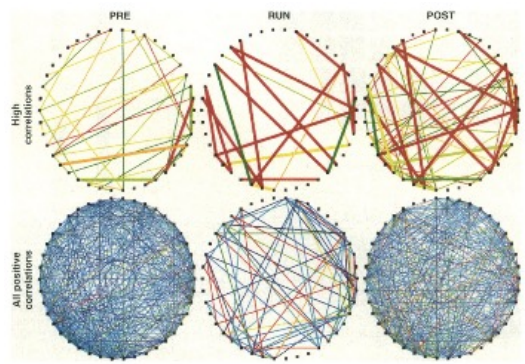


Fig. 4. Diagram of the effective connectivity matrix of a network of 42 cells (selected at random) from rat 2. Individual cells are represented as dots around the perimeter of a circle. Lines indicate a positive correlation between the pair, with color reflecting the magnitude of the correlation [red, high (0.2); blue, low (0.002)]. The lower three panels show all positive correlations for each of the PRE, RUN, and POST conditions and illustrate the dramatic contrast in overall correlation structure between slow-wave sleep and active behavior. The upper three panels show a subset of the same data having positive correlations above 0.05. Bold lines indicate cell pairs that were correlated during RUN and also correlated during either PRE or POST. These panels reveal that most of the highly correlated pairs that appear during the run phase also appear in the POST phase but are typically absent from the PRE phase.

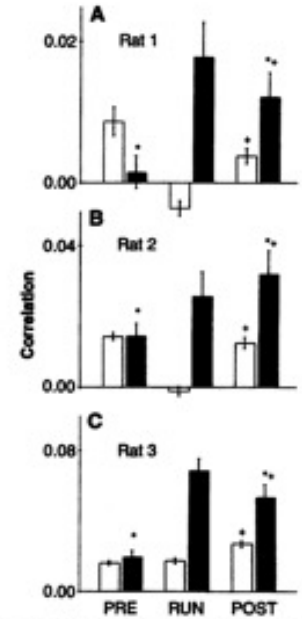
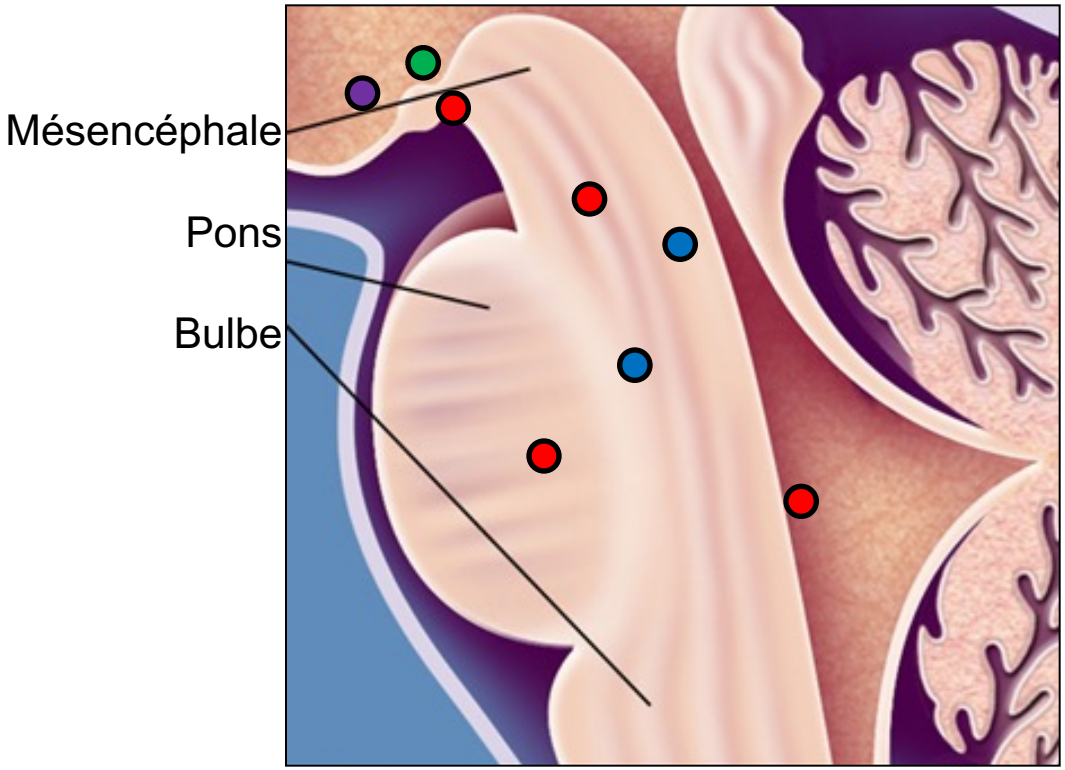


Fig. 3. Mean cross-correlations (±100 ms) for cell pairs during PRE, RUN, and POST phases (Fig. 2). Only cells with significant spatial firing on the apparatus are included (*10*). Cell pairs were grouped on the basis of the amount of overlap between their spatial firing distributions. Cells that were correlated (OVR, solid bars) during the RUN phase exhibited a significant (analysis of variance, $P < 0.05$) increase in correlation during the post-run (POST) sleep relative to pre-run (PRE) sleep (•) or to cells that were non-overlapped (NON, hollow bars), and hence uncorrelated during running (plus signs). Correlations between cells that were active during sleep but inactive during RUN did not change between POST and PRE and were not different from the average PRE values of the cells active during RUN. The numbers of cell pairs contributing to each histogram were as follows: (**A**) Rat 1, NON 437 and OVR 60; (**B**) Rat 2, NON 719 and OVR 95; (**C**) Rat 3, NON 941 and OVR 147.

Neurobiologie du cycle veille-sommeil



Eveil: dopamine (Subst. nigra), NA (L. coeruleus), sérotonine (raphe), histamine (N. tubéro-mamill.)

Sommeil non-REM: GABA (hypothalamus antérieur)

Sommeil REM: Glutamate (N. sublatéro-dorsal), Ac.-choline (tegmentum)

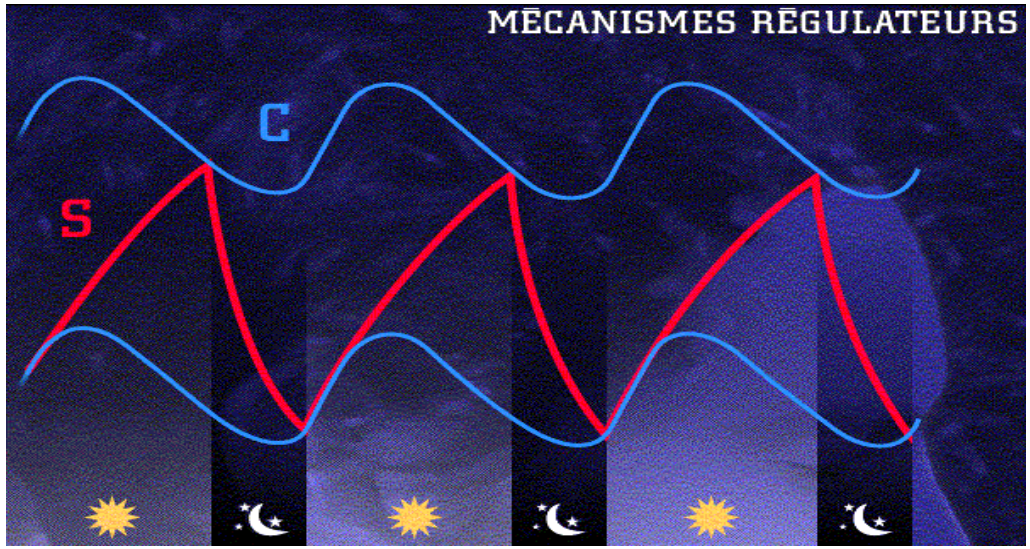
Régulateur: Oréxine-hyopocrétine (hypothalamus latéral)

Régulation du sommeil

Régulation du sommeil

- Pourquoi l'apparition du sommeil à un certain moment au cours de la journée ?

Interaction de deux processus : Feinberg, Borbély



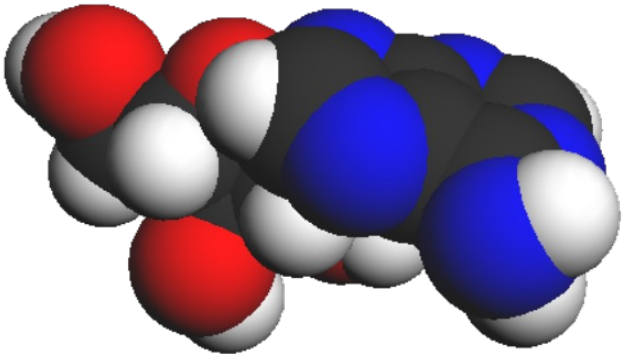
Process S (régulation homéostatique)

- Accumulation de substances hypnogènes pendant l'éveil

Adenosine semble jouer un rôle majeur

Un métabolite de l'activité neuronale et gliale, produit par la dégradation de l'ATP

La caféine est un antagoniste de récepteur A2 de l'adénosine



Processus C

- Un oscillateur central génère ou synchronise les variations circadiennes des différents processus biologiques

- Pacemaker principal *(master clock)* *: Noyau suprachiasmatique*
  - Origine endogène *:* persiste en absence de repères extérieures

- Synchronisé par les *zeitgebers*
  - Lumière Voies rétinohypothalam/géniculohypoth Mélatonine

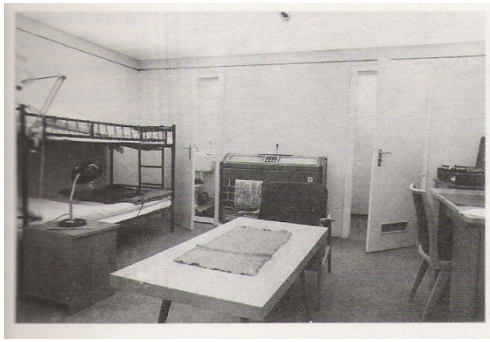
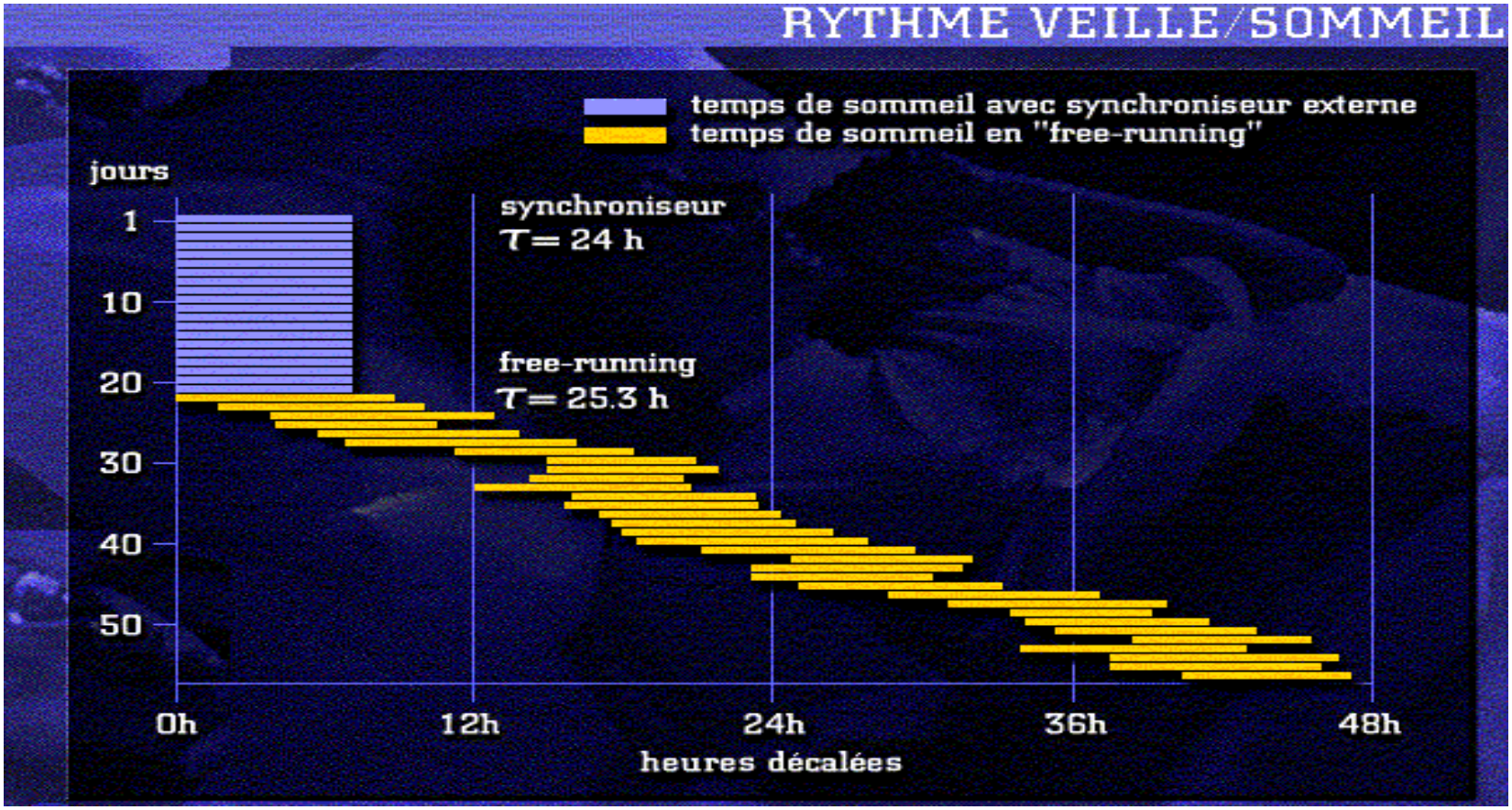


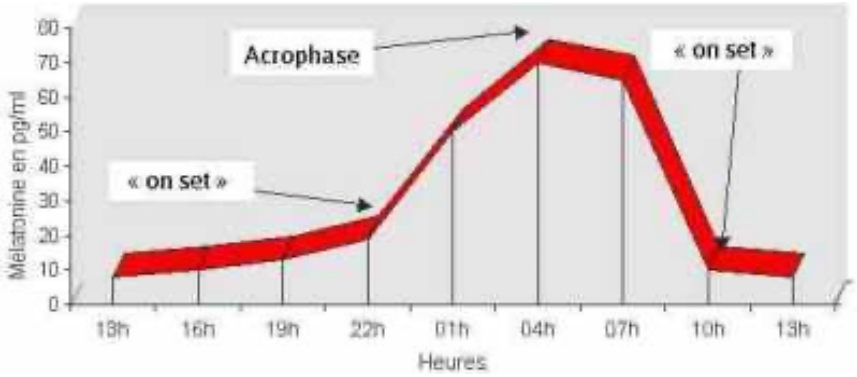
Fig. 16. The bunker at Ehrling-Andachs, Germany, in which studies on sleep in a time-free environment were conducted



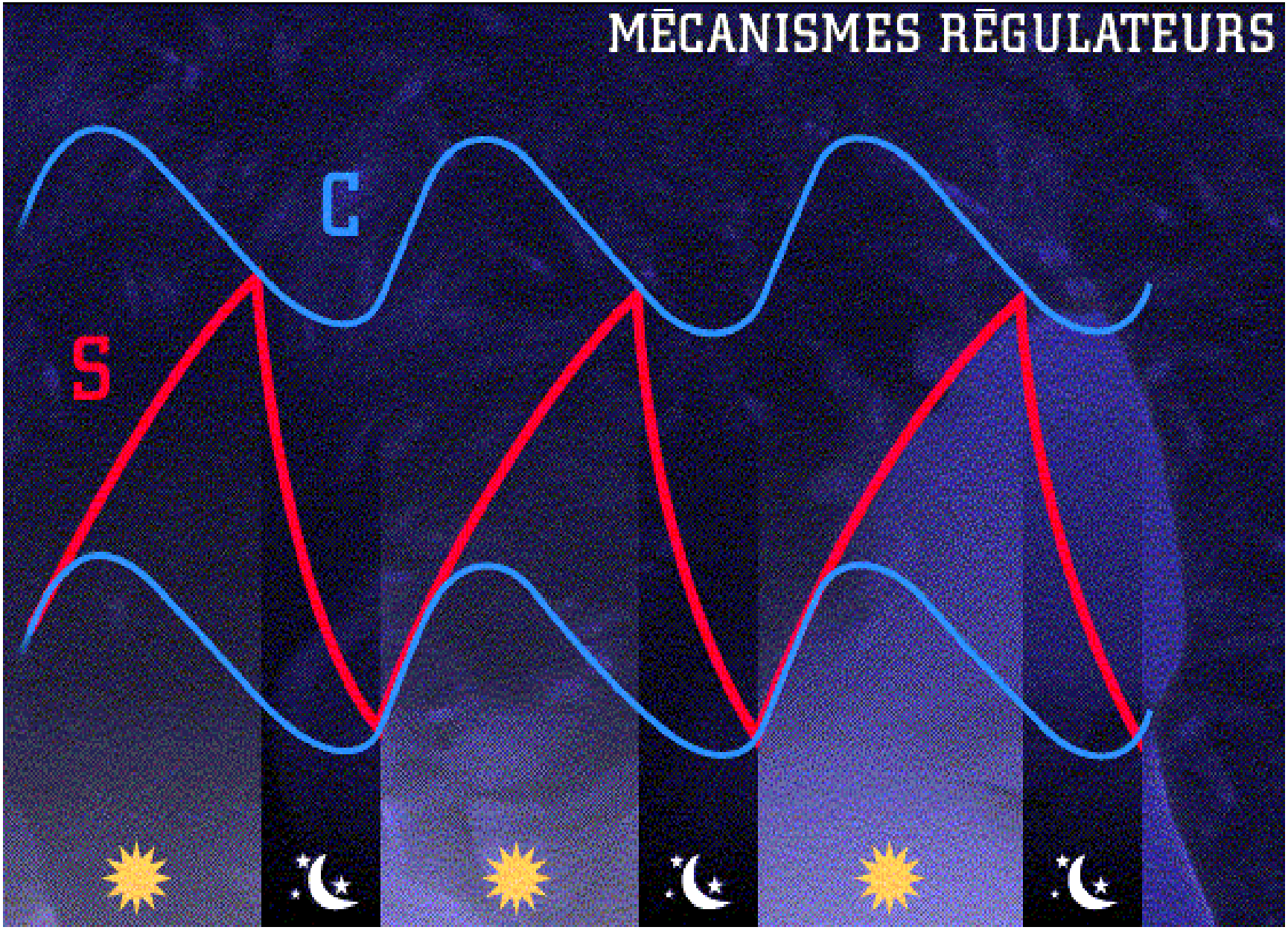
Synchronisé par les « *zeitgebers* »

Lumière / Mélatonine

Cellules photoréceptrices à **mélanopsine** dans la rétine, sensibles à la lumière
(3000 melanopsine cell x eye)



MÉCANISMES RÉGULATEURS



Sommeil et anesthésie

Anesthesia

- En raison des différences des agents anesthésiques, il n'y a pas une définition unitaire de l'anesthésie générale:
  - **hypnosis** (inconscience de l'environnement)
  - **analgesia** (perte de la sensibilité à la douleur)
  - **amnesia** (perte de mémoire)
  - **immobility** face à la stimulation chirurgicale

- Cliniquement, chacun de ces effets semble être dépendant de la dose

Anesthesia and sleep

Avery Tung*, Wallace B. Mendelson

SLEEP MEDICINE reviews
Sleep Medicine Reviews (2004) 8, 213-225

- L'induction de l'anesthésie générale produit un état de réactivité réduite souvent décrit par les anesthésistes et les patients comme «sommeil»

- Bien que le sommeil et l'anesthésie présentent des caractéristiques comportementales similaires, les différences physiologiques distinguent clairement les deux états

Sleep/anesthesia

- Néanmoins, il existe des similitudes comportementales et neurophysiologiques / des liens entre le besoin de sommeil et l'anesthésie
  - Une composante **d'immobilité**, médiée en grande partie par des effets anesthésiques sur le cerveau et les arcs réflexes rachidiens, et une composante **hypnotique**, produite par des effets anesthésiques au niveau supraspinal
  - Les changements dans l'activité cérébrale avec l'administration anesthésique qui ressemblent à ceux qui se produisent pendant le sommeil

Animal study 1 : Tung A, Lynch JP, Mendelson WB. Prolonged sedation with propofol in the rat does not result in sleep deprivation. Anesth Analg 2001; 92: 1232—1236.

Anesthesia and sleep: clinical interactions

- L'éveil prolongé (privation de sommeil) produit une propension accrue à dormir
- Un aspect du sommeil est sa capacité à inverser les effets de la privation de sommeil

Anesth Analg 2001;92:1232–6

Prolonged Sedation with Propofol in the Rat Does Not Result in Sleep Deprivation

Avery Tung, MD*, James P. Lynch, BA*, and Wallace B. Mendelson, MD†

- Effet d'une anesthésie prolongée de 12 h au Propofol sur les patterns de sommeil subséquents

Anesth Analg 2001;92:1232–6

Prolonged Sedation with Propofol in the Rat Does Not Result in Sleep Deprivation

Avery Tung, MD*, James P. Lynch, BA*, and Wallace B. Mendelson, MD†

- Effet d'une anesthésie prolongée de 12 h au Propofol sur les patterns de sommeil subséquents

- Les rats anesthésiés pendant leur période de sommeil habituelle n'ont pas montré des signes de privation de sommeil

Animal study 2 : Tung A, Herrera S, Bergmann BM, Mendelson WB. Can recovery from sleep deprivation occur during general anesthesia? Sleep 2003; 26: 0448.I. (Abst).

Recovery from Sleep Deprivation Occurs during Propofol Anesthesia

Anesthesiology 2004; 100:1419–26

Avery Tung, M.D., Bernard M. Bergmann, Ph.D.,† Stacy Herrera, B.A.,‡ Dingcai Cao, Ph.D.,§ Wallace B. Mendelson, M.D.‖*

- Si l'anesthésie ressemblait au sommeil elle doit permettre de récupérer d’une privation de sommeil

Recovery from Sleep Deprivation Occurs during Propofol Anesthesia

Anesthesiology 2004; 100:1419–26

Avery Tung, M.D., Bernard M. Bergmann, Ph.D.,† Stacy Herrera, B.A.,‡ Dingcai Cao, Ph.D.,§ Wallace B. Mendelson, M.D.‖*

- 12 h de privation de sommeil
  - >> 6h d'anesthésie vs. sommeil ad lib

- Aucune différence entre les rats anesthésiés et témoins par rapport au delta power, REM ou NREM sleep
- La récupération de la privation de sommeil s'est produite de manière similaire, que le rat ait dormi ad lib ou ait été anesthésié

Animal study 3: Tung A, Szafran MJ, Bluhm B, Mendelson WB. Sleep deprivation potentiates the onset and duration of loss of righting reflex induced by propofol and isoflurane. Anesthe- siology 2002; 97: 906—91

Sleep Deprivation Potentiates the Onset and Duration of Loss of Righting Reflex Induced by Propofol and Isoflurane

Avery Tung, M.D., Martin J. Szafran, B.S.,† Bryan Bluhm, B.A.,† Wallace B. Mendelson, M.D.‡*

Anesthesiology 2002; 97:906–11

- Si l'anesthésie est du sommeil, l'effet de l'anesthésie sera plus puissante chez des rats en privation de sommeil

Sleep Deprivation Potentiates the Onset and Duration of Loss of Righting Reflex Induced by Propofol and Isoflurane

Avery Tung, M.D., Martin J. Szafran, B.S.,† Bryan Bluhm, B.A.,† Wallace B. Mendelson, M.D.‡*

Anesthesiology 2002; 97:906–11

- Des rats privés de sommeil pour une durée de 24 h
- La privation de sommeil a potentialisé de manière significative la capacité des anesthésiques inhalés (isoflurane) et intraveineux (propofol) à produire une perte de réflexe de redressement chez les animaux privés
- Les animaux privés de sommeil ont pris plus de temps pour se rétablir après l'arrêt des deux anesthésiques

Conclusion animal studies

- L'anesthésie affecte de manière significative l'homéostasie du sommeil

Conclusion animal studies

- L'anesthésie affecte de manière significative l'homéostasie du sommeil
  - en permettant aux processus normalement associés au sommeil de se produire pendant l'anesthésie?

Conclusion animal studies

- L'anesthésie affecte de manière significative l'homéostasie du sommeil
  - en permettant aux processus normalement associés au sommeil de se produire pendant l'anesthésie?
  - en exerçant un effet réparateur direct?

INTERACTIONS PHYSIOLOGIQUES

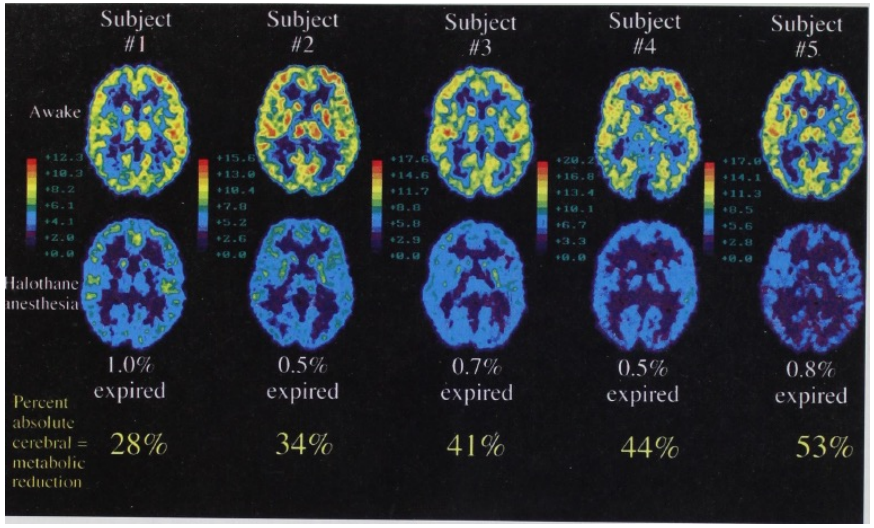
Functional Brain Imaging during Anesthesia in Humans

Effects of Halothane on Global and Regional Cerebral Glucose Metabolism

Michael T. Alkire, M.D.,* Chris J. D. Pomfrett, Ph.D.,† Richard J. Haier, Ph.D.,‡ Marc V. Gianzero, M.D.,§ Candice M. Chan, M.D.,§ Bradley P. Jacobsen, B.S.,‖ James H. Fallon, Ph.D.#

Anesthesiology
1999; 90:701-9

- L'analyse par PET du cerveau anesthésié, démontre des réductions globales de l'utilisation d'énergie du cerveau
  - Réductions significativement plus importantes de l'activité thalamique >> sommeil



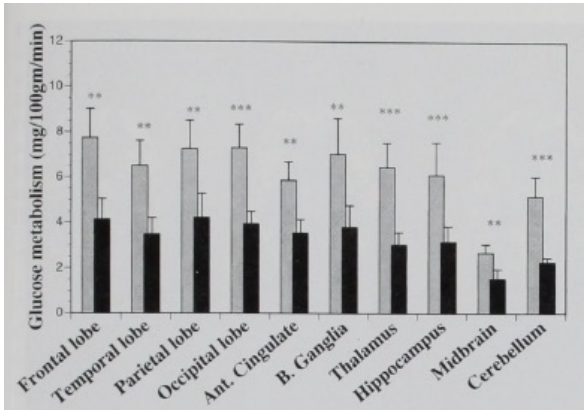


Fig. 1. Absolute regional cerebral glucose metabolism (mg · 100 g^{-1} · min^{-1}) during the awake (*light bars*) baseline condition and during halothane anesthesia (*dark bars*). The results are mean ± SD (n = 5). **$P \leq 0.005$; ***$P \leq 0.001$.

Direct Activation of Sleep-Promoting VLPO Neurons by Volatile Anesthetics Contributes to Anesthetic Hypnosis

Current Biology (2012)

Jason T. Moore,[1,2] Jingqiu Chen,[2] Bo Han,[2] Qing Cheng Meng,[2] Sigrid C. Veasey,[3,4] Sheryl G. Beck,[5] and Max B. Kelz[1,2,4,6,*]

- Etudes immunohistochimiques c-Fos / électrophysiologiques:
  - L'analyse immunohistochimique chez les rats anesthésiés montre une augmentation de l'activité c-fos dans les noyaux cérébraux tels que le **VLPO** >> sommeil
  - La destruction des neurones **VLPO** produit une résistance aiguë à l'hypnose induite par l'isoflurane

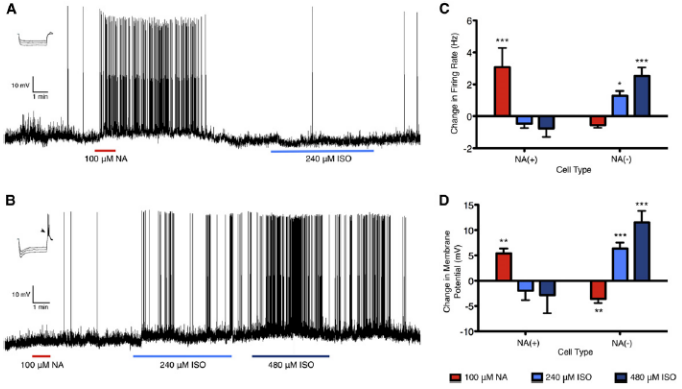


Figure 2. Putative Sleep-Active NA(−) VLPO Neurons Are Depolarized by Ex Vivo Exposure to Isoflurane

(A and B) Sample traces from a NA(+) (A) and a NA(−) (B) VLPO neuron during exposure to norepinephrine (NA) and isoflurane, with insets depicting membrane responses to hyperpolarizing current injections (−100, −80, and −60 pA). The majority of NA(−) neurons (79%) showed clear evidence of a rebound low-threshold spike (B, arrowhead in inset), whereas few of the NA(+) neurons (13%) exhibited this phenomenon.

(C) Bar graph depicting change in firing rate relative to baseline.

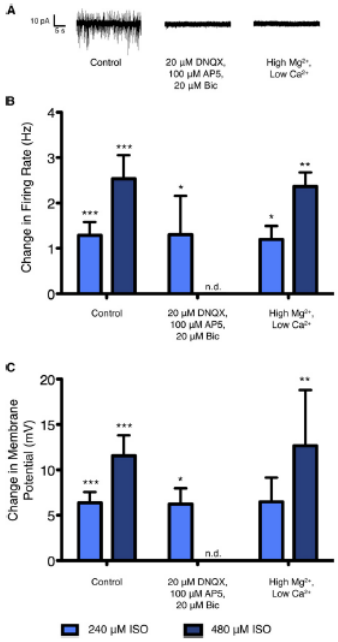
(D) Bar graph depicting change in membrane potential relative to baseline. Recordings were performed on 15 NA(+) and 34 NA(−) neurons and analyzed by two-way ANOVAs with post hoc t tests using the Bonferroni correction for multiple comparisons.

Error bars represent SEM. *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; all comparisons were made against baseline.

Figure 3. Activation of NA(−) VLPO Neurons by Isoflurane Persists in the Presence of Synaptic Blockade

(A) Sample voltage-clamp traces from VLPO neurons inhibited by norepinephrine [NA(−)] show that both excitatory (downward deflections) and inhibitory (upward deflections) postsynaptic currents were eliminated by the administration of 20 μM DNQX, 100 μM AP5, and 20 μM bicuculline (Bic) (n = 7), or by the replacement of normal artificial cerebrospinal fluid (aCSF) with a mixture in which Ca^{2+} content was reduced to 160 μM and Mg^{2+} content increased to 9.68 mM (n = 3).

(B and C) Isoflurane, at both 240 μM and 480 μM, was effective at increasing the firing rate (B) and depolarizing the resting membrane potential (C) in NA(−) neurons, both in normal aCSF and in preparations in which all postsynaptic activity was abolished. Data were analyzed using two-way ANOVAs with post hoc t tests using the Bonferroni correction for multiple comparisons. Error bars represent SEM. n.d., not determined; *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; all comparisons were made against baseline.



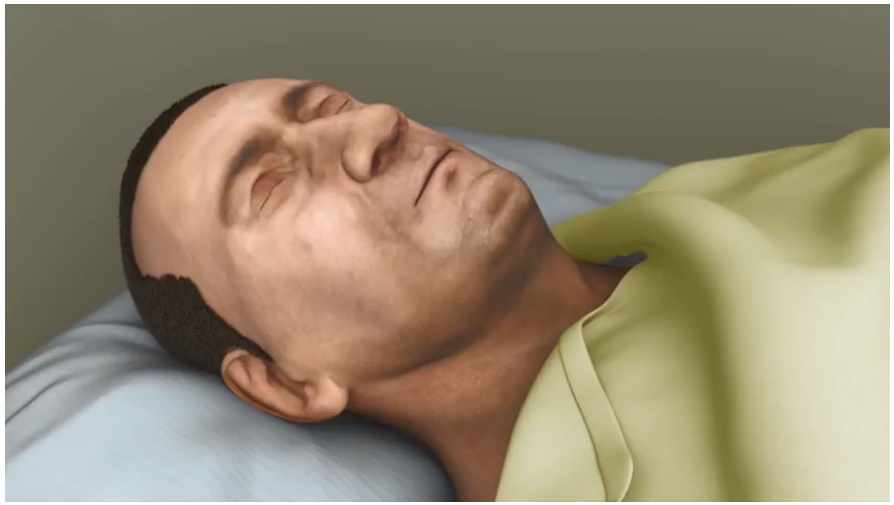
Conclusions physiological studies

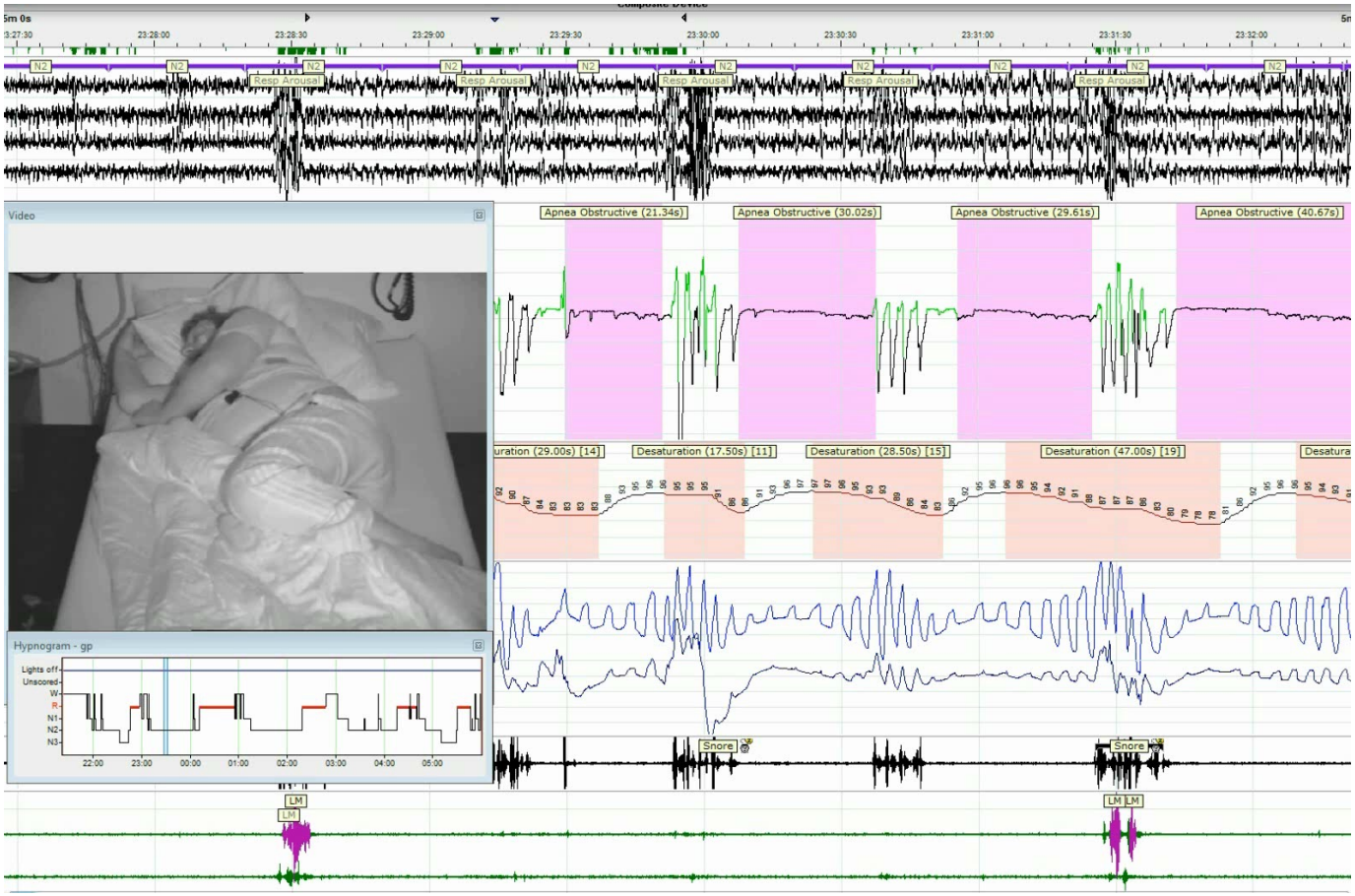
- Les similitudes comportementales entre l'anesthésie générale et le sommeil naturel apparaissent également comme des similitudes physiologiques

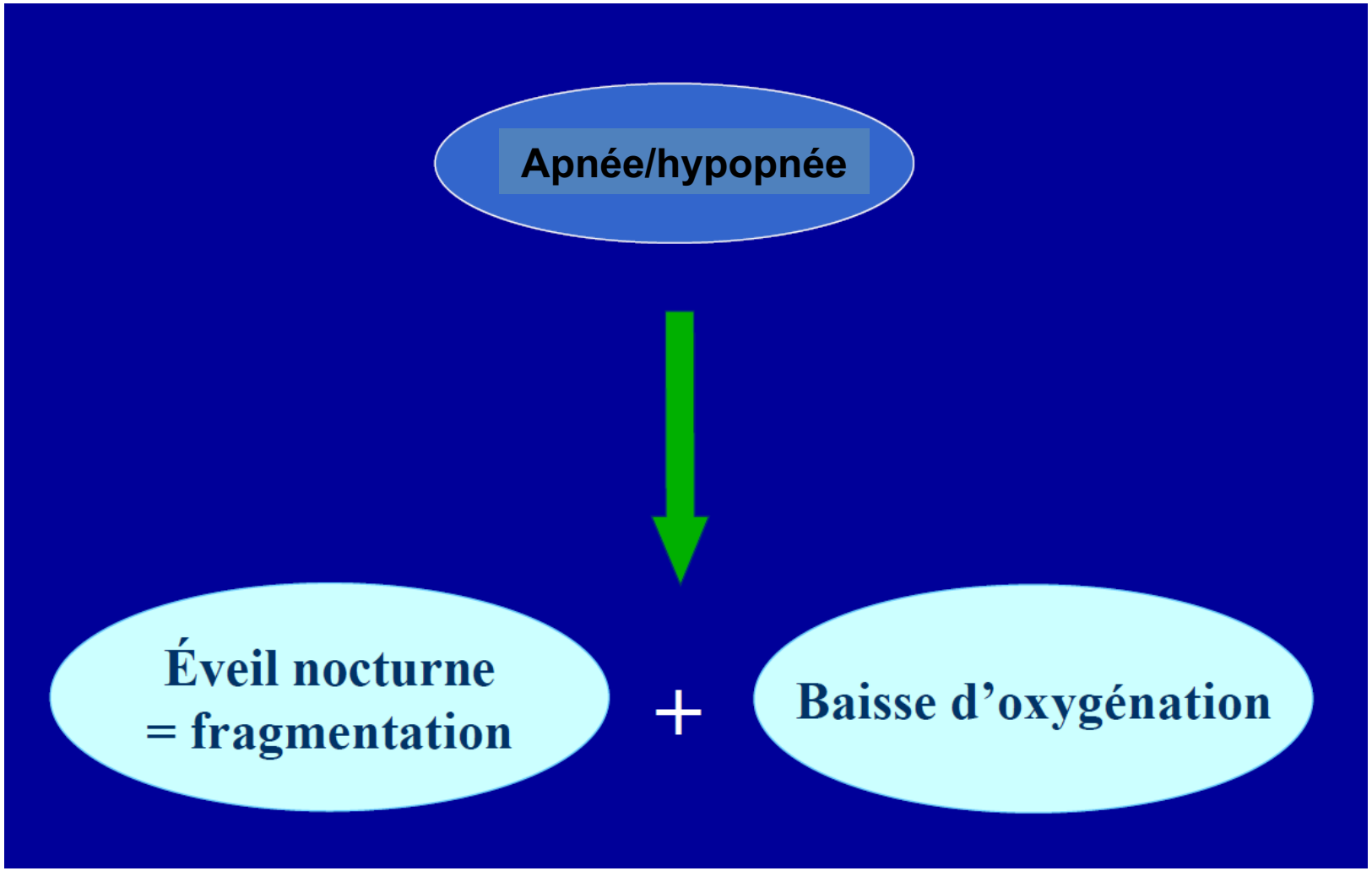
- Certaines caractéristiques de l'anesthésie générale peuvent être produites en partie par des effets d'anesthésie sur des réseaux neuronaux normalement impliqués dans la génération ou le maintien de sommeil naturel:

    - Les anesthésiques sont capables d'activer directement des réseaux endogènes favorisant le sommeil et des telles actions contribuent à leurs propriétés hypnotiques

Obstructive sleep apnea




Video
Hypnogram - gp
Lights off
Unscored
W
R
N1
N2
N3
Apnea Obstructive (21.34s)
Apnea Obstructive (30.02s)
Apnea Obstructive (29.61s)
Apnea Obstructive (40.67s)
Desaturation (17.50s) [11]
Desaturation (28.50s) [15]
Desaturation (47.00s) [19]
Snore
Snore
LM
LM
LM
LM



Sévérité (index d'apnées/hypopnées, IAH)

Leger: 5-15/h
Modéré: 15-30/h
Sévère: >30/h

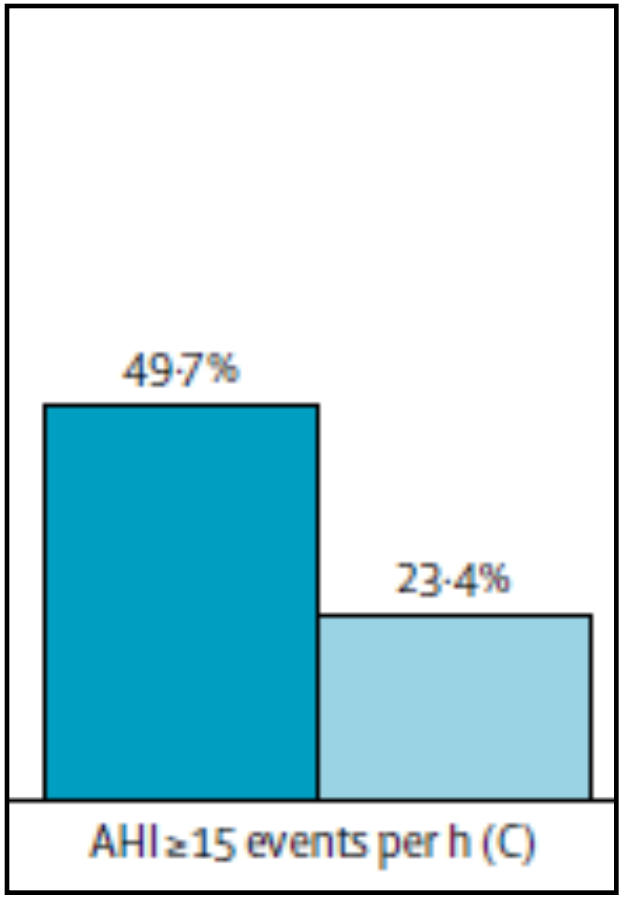
Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study

R Heinzer, S Vat, P Marques-Vidal, H Marti-Soler, D Andries, N Tobback, V Mooser, M Preisig, A Malhotra, G Waeber, P Vollenweider, M Tafti,* J Haba-Rubio*

Lancet Respir Med 2015

Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study

R Heinzer, S Vat, P Marques-Vidal, H Marti-Soler, D Andries, N Tobback, V Mooser, M Preisig, A Malhotra, G Waeber, P Vollenweider, M Tafti,* J Haba-Rubio*



Lancet Respir Med 2015

The Management of Surgical Patients with Obstructive Sleep Apnea

Lung (2011) 189:359–367

Jahan Porhomayon · Ali El-Solh · Sanjeev Chhangani · Nader D. Nader

- Patients with OSA are at increased risk of complications in the peri-operative period
  - Sleep apnea has been linked to difficult airway management and difficult intubation
  - Anesthetics, sedatives, and analgesics may pose additional risk to OSA patients due to their effects on arousal threshold and pharyngeal muscle tone

The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study

Helena Marti-Soler, Camila Hirotsu, Pedro Marques-Vidal, Peter Vollenweider, Gérard Waeber, Martin Preisig, Mehdi Tafti, Sergio Brasil Tufik, Lia Bittencourt, Sergio Tufik, José Haba-Rubio, Raphael Heinzer**

	Points
Neck circumference >40 cm	4
Obesity	
BMI 25 kg/m² to <30 kg/m²	3
BMI ≥30 kg/m²	5
Snoring	2
Age >55 years	4
Sex: male	2

The patient has a high probability of sleep-disordered breathing if they have a NoSAS score of 8 or higher. BMI=body-mass index.

Table 2: **NoSAS score**

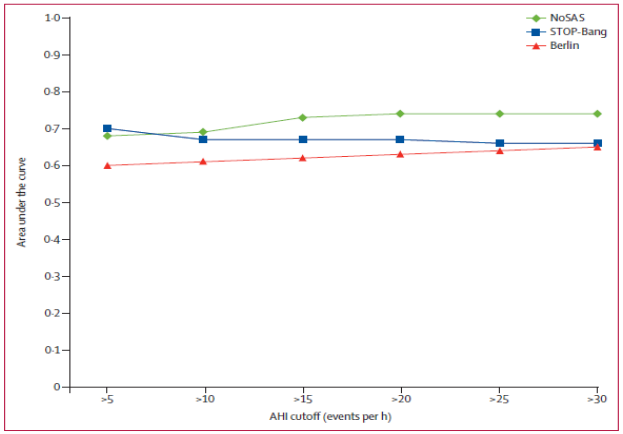
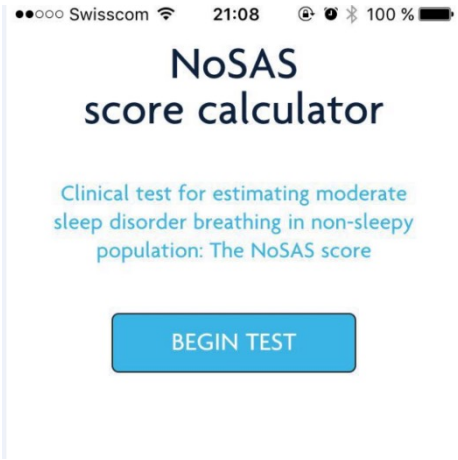


Figure 2: **Performance of the NoSAS score compared with STOP-Bang and Berlin scores**



Lancet Respir Med 2016

ApneaLink™

- Wearable sleep <u>screening</u> device:
  - Calculation from a recording time (not sleep)
  - Automatic analysis

Polygraphie ambulatoire

Polysomnographie au laboratoire

CPAP (continous positive airway pressure)