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

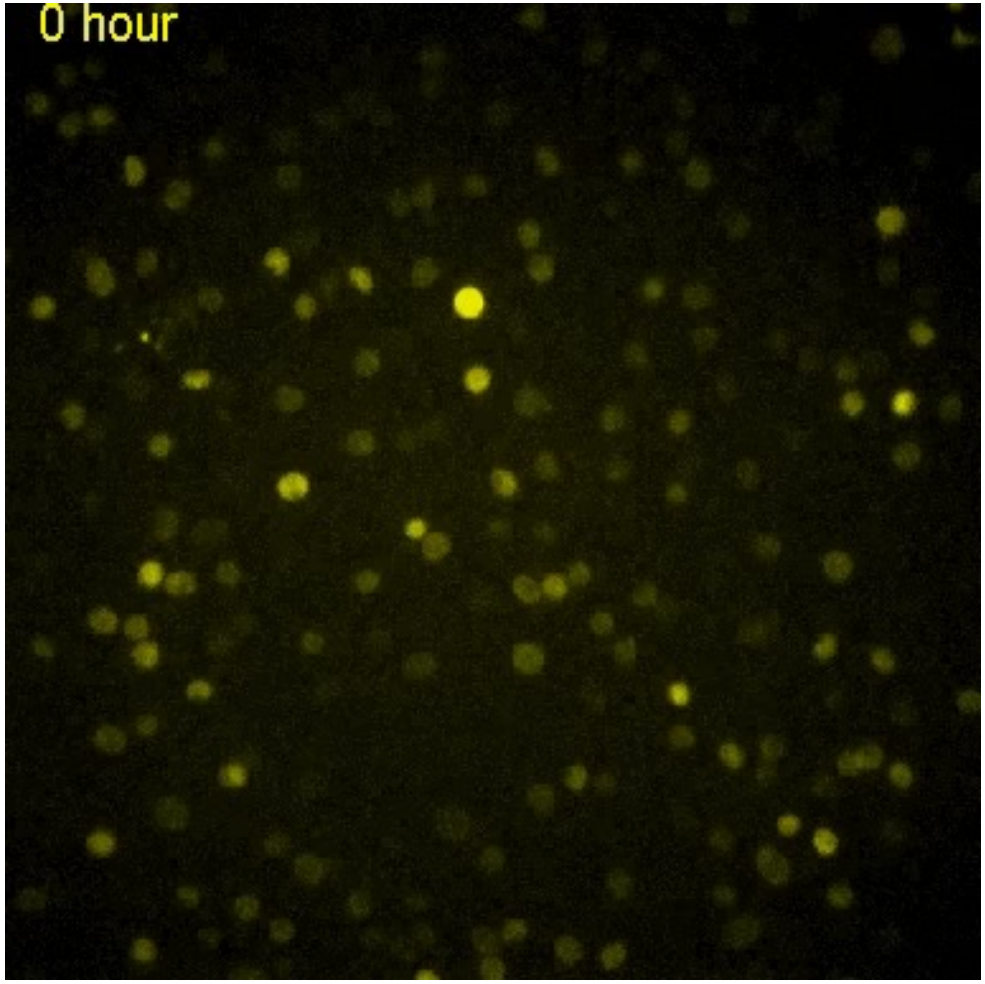
FISIOLOGIA DEL SONNO / SONNO E ANESTESIA

PD-MER Dr José HABA-RUBIO

Neurologo FMH

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

Centre du Sommeil de Florimont


0 hour

Introduzione

Il sonno, testimone dell'evoluzione biologica ...

- Sviluppo dell'orologio biologico nelle alghe blu-verdi 3,7 miliardi di anni fa.
- 500 milioni di anni fa, i vertebrati hanno scoperto l'omeostasi del sonno per evitare di rimanere svegli troppo a lungo.
- 2.000.000 anni fa, compaiono le strutture cerebrali per sognare.
- 1879 Thomas Edison inventa la lampadina elettrica, che provoca gravi alterazioni nei ritmi del sonno

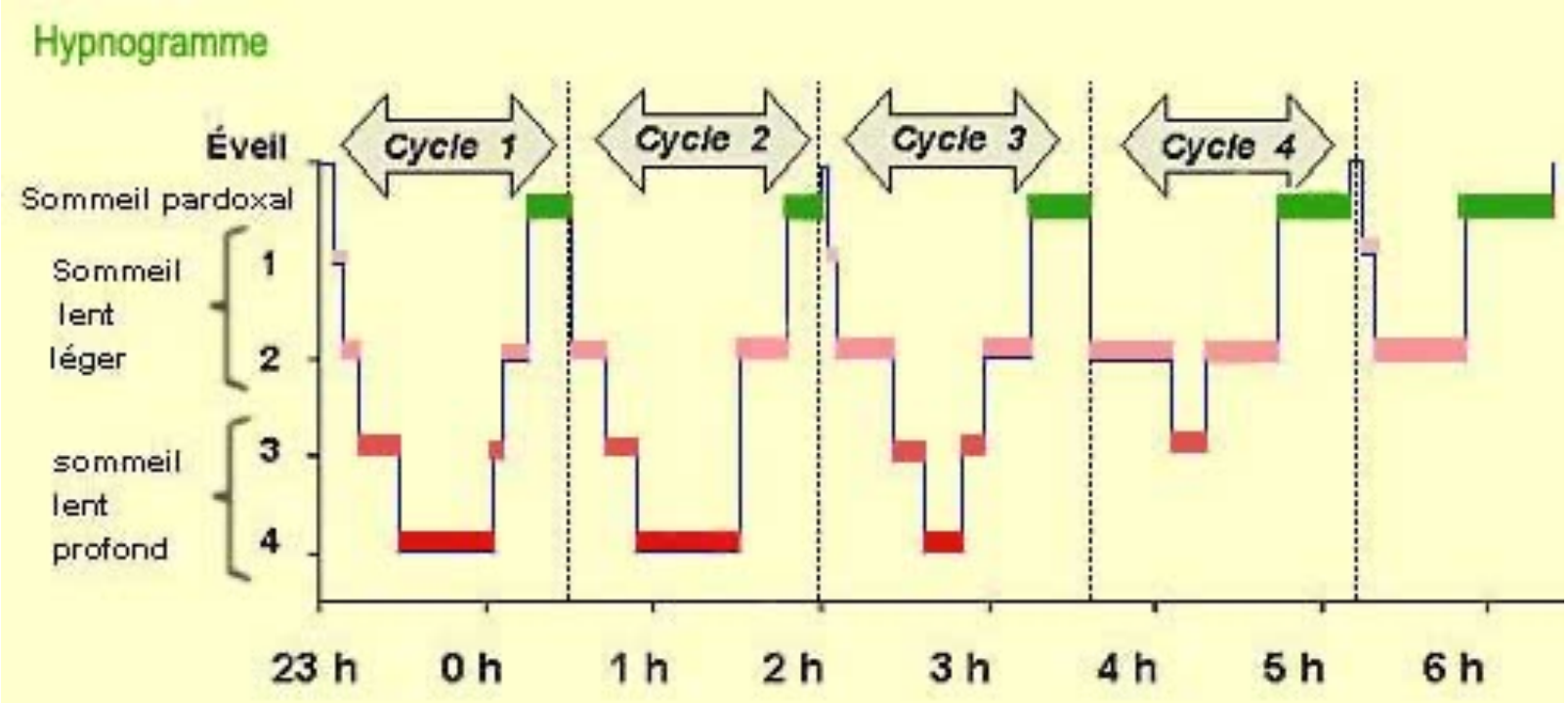
Michel Jouvet, foreword P Lavie Enchanted Word of Sleep

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

BBC

Sonno normale

- Sonno 3 stati di vigilanza, ciascuno con una propria fisiologia e fisiopatologia:
  - Sveglio
  - Sonno lento
    - Luce: fasi 1 e 2
    - Profondo: fasi 3 (4)
  - Sonno REM
- Distribuzione di questi stati nelle ore diurne


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

Il sonno normale

- Stato fisiologico periodico e quotidiano, caraterizzato dalla sospensione, facilmente reversibile, delle funzioni relazionali

Sonno normale

- Uno stato fisiologico periodico e quotidiano caratterizzato dalla sospensione, facilmente reversibile, delle funzioni della vita relazionale.
  - Coma: stato morboso, perdita di coscienza e di vigilanza.

Sonno normale

- Uno stato fisiologico periodico e quotidiano caratterizzato dalla sospensione, facilmente reversibile, delle funzioni della vita relazionale.
  - Coma: stato morboso, perdita di coscienza e di vigilanza.
  - Ibernazione: mettere il corpo in uno stato di vita rallentato

Sonno normale

- Uno stato fisiologico periodico e quotidiano caratterizzato dalla sospensione, facilmente reversibile, delle funzioni della vita relazionale.
  - Coma: stato morboso, perdita di coscienza e di vigilanza.
  - Ibernazione: mettere il corpo in uno stato di vita rallentato
  - Anestesia: perdita indotta della capacità di sentire

Sonno normale

- Uno stato fisiologico periodico e quotidiano caratterizzato dalla sospensione, facilmente reversibile, delle funzioni della vita relazionale.
  - Coma: stato morboso, perdita di coscienza e di vigilanza.
  - Ibernazione: mettere l'organismo in uno stato di vita rallentato.
  - Anestesia: perdita della capacità di percepire, indotta dall'anestetico???

Le funzioni del sonno

Le funzioni del sonno

- Ogni notte, da quando gli esseri umani si sono evoluti, abbiamo commesso quello che potrebbe essere considerato un errore sconcertante e pericoloso.

- Nonostante la minaccia, un tempo molto diffusa, di essere mangiati dai predatori e la perdita di tempo prezioso per raccogliere cibo, accumulare ricchezze o fare sesso,... andiamo a dormire.

Le funzioni del sonno

- Il sonno regola il sistema immunitario
- Il sonno influisce sulla secrezione di alcuni ormoni
- La mancanza di sonno è associata all'aumento di peso e aumenta il rischio di diabete.
- Conservazione dell'energia?

I- FUNZIONE RESTAURATIVA

Funzioni del sonno: Restauro

- Permette al cervello di riprendersi dalla veglia

Funzioni del sonno: Restauro

- Cosa succede nel cervello, a livello molecolare?

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]†

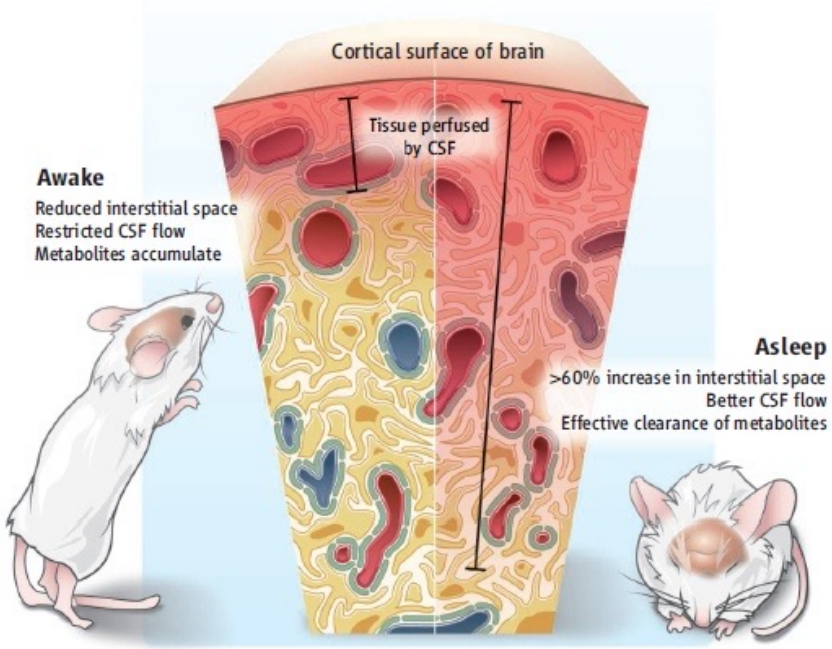
Science
AAAS

Lo spazio interstiziale nel cervello di topi svegli è solo il 14% del volume cerebrale, ma aumenta di oltre il 60% nel sonno>> fino al 23% del volume cerebrale

Il flusso di liquor attraverso lo spazio interstiziale è ridotto durante la veglia a solo il 5% del flusso riscontrato durante il sonno.

L'aumento significativo del flusso di liquor attraverso lo spazio interstiziale durante il sonno determina una clearance più efficiente dei metaboliti e delle tossine accumulati durante la veglia.

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



II- CONSOLIDAMENTO DELLA MEMORIA

Funzioni di sonno: Memoria

- Esistenza di un "effetto sonno", ossia un migliore ricordo dei fatti memorizzati quando l'apprendimento è seguito da un periodo di sonno

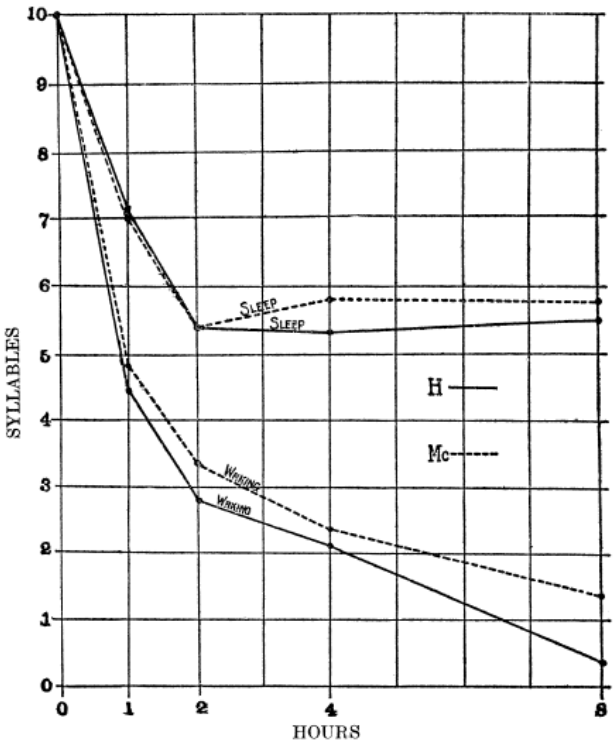


FIG. I. Average Number of Syllables Reproduced by each *O* after the Various Time-Intervals of Sleep and Waking

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

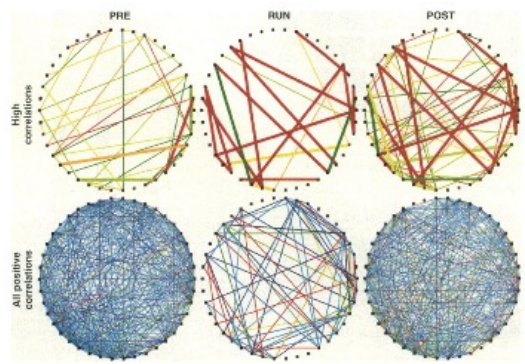


Fig. 4. Diagram of the effective connectivity matrix of a network of 42 cells (selected at random) from rat 2. Individual cells are represented as dots around the perimeter of a circle. Lines indicate a positive correlation between the pair, with color reflecting the magnitude of the correlation [red, 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.

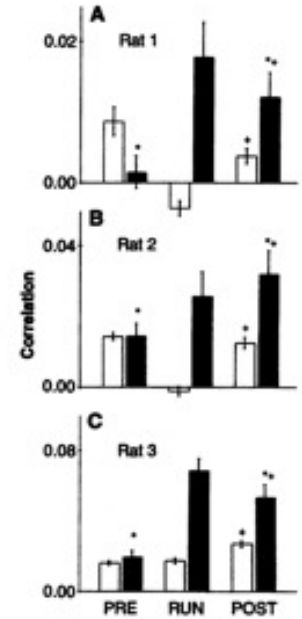
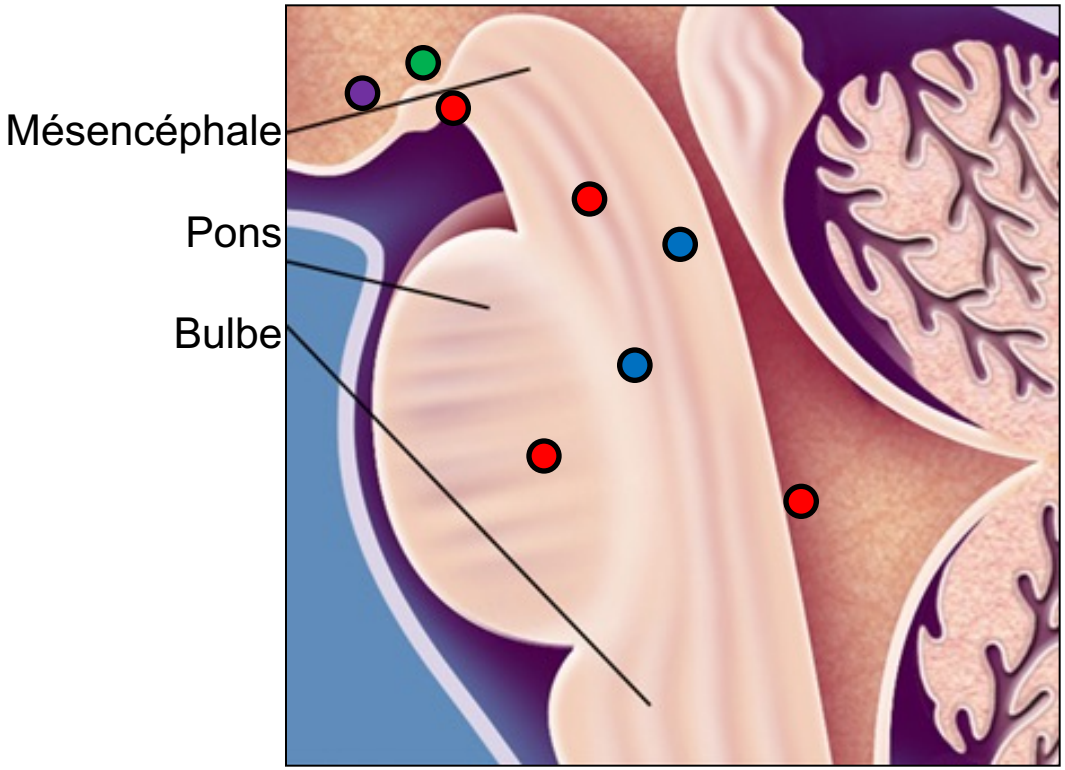


Fig. 3. Mean cross-correlations (±100 ms) for cell pairs during PRE, RUN, and POST phases (Fig. 2). Only cells with significant spatial firing on the apparatus are included (*10*). Cell pairs were grouped on the basis of the amount of overlap between their spatial firing distributions. Cells that were 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.

Neurobiologia del ciclo sonno-veglia



Risveglio: dopamina (Subst. nigra), NA (L. coeruleus), serotonina (raphe), istamina (N. tuberomamill.)

Sonno non REM: GABA (ipotalamo anteriore)

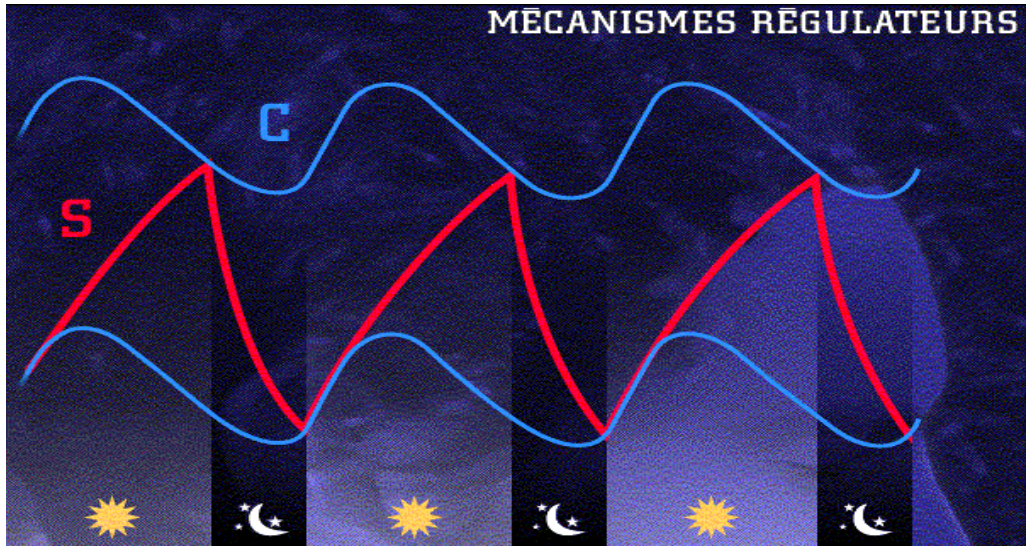
Sonno REM: Glutammato (N. sublaterodorsale), Ac.-colina (tegmento)

Regolatore: Arexina-ipocretina (ipotalamo laterale)

Regolazione del sonno

Regolazione del sonno

- Perché il sonno avviene in un determinato momento della giornata?
  Interazione di due processi: **Feinberg, Borbély**



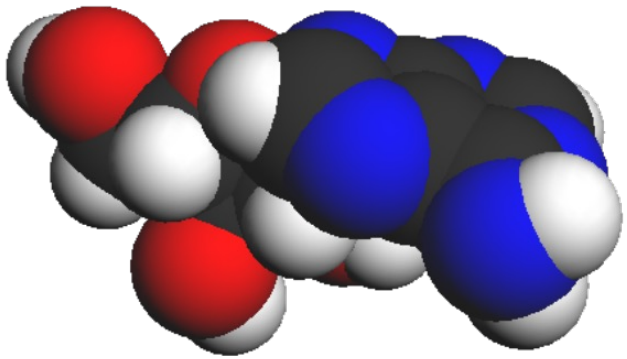
Process S (regolazione omeostatica)

- Accumulo di ipnogeni durante la veglia

L'adenosina sembra svolgere un ruolo importante

Un metabolita dell'attività neuronale e gliale, prodotto dalla degradazione dell'ATPL

La caffeina è un antagonista del recettore dell'adenosina A2



Processo C

- Un oscillatore centrale genera o sincronizza le variazioni circadiane di diversi processi biologici.

- Pacemaker principale*(master clock)* : *Nucleo soprachiasmatico*
  - Origine endogena : persiste in assenza di indicazioni esterne

- Sincronizzato dal sistema *zeitgebers*
  - Luce Vie di retinoipotalamo/genicoloipotalamo Melatonina

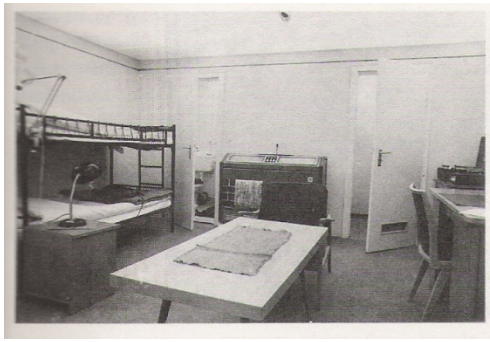
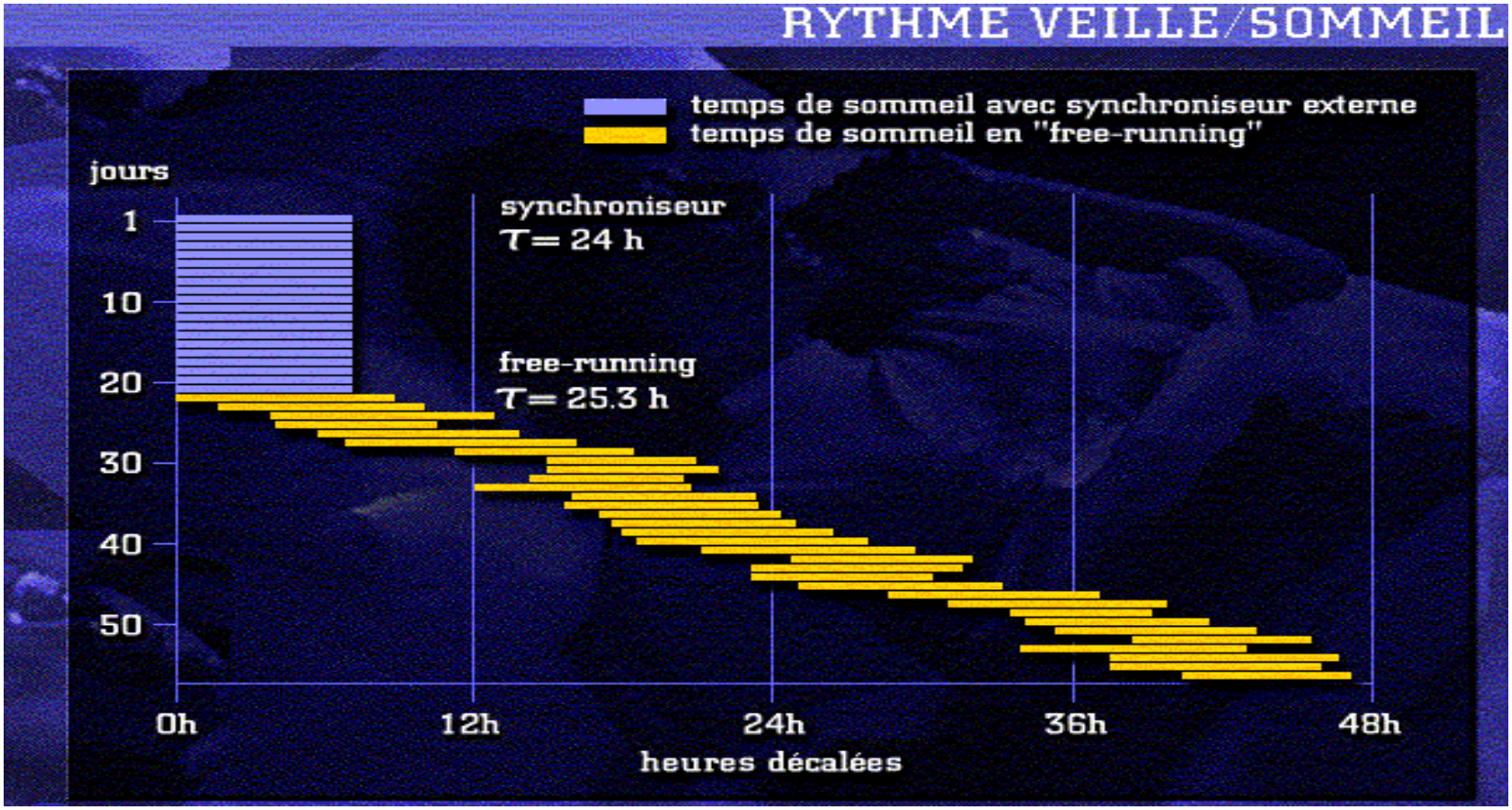


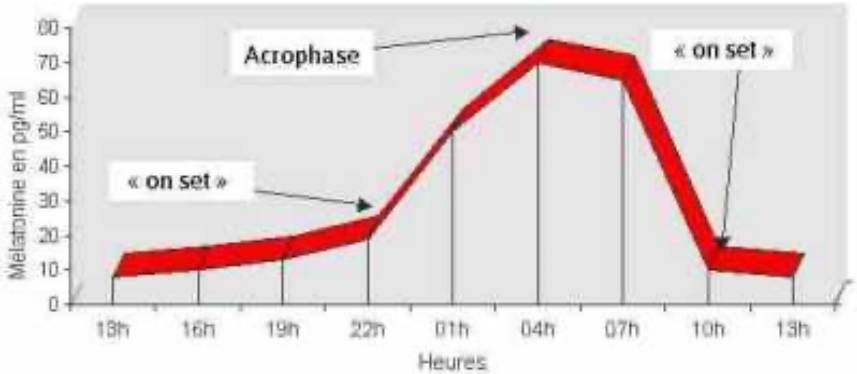
Fig. 16. The bunker at Ehrling-Andachs, Germany, in which studies on sleep in a time-free environment were conducted



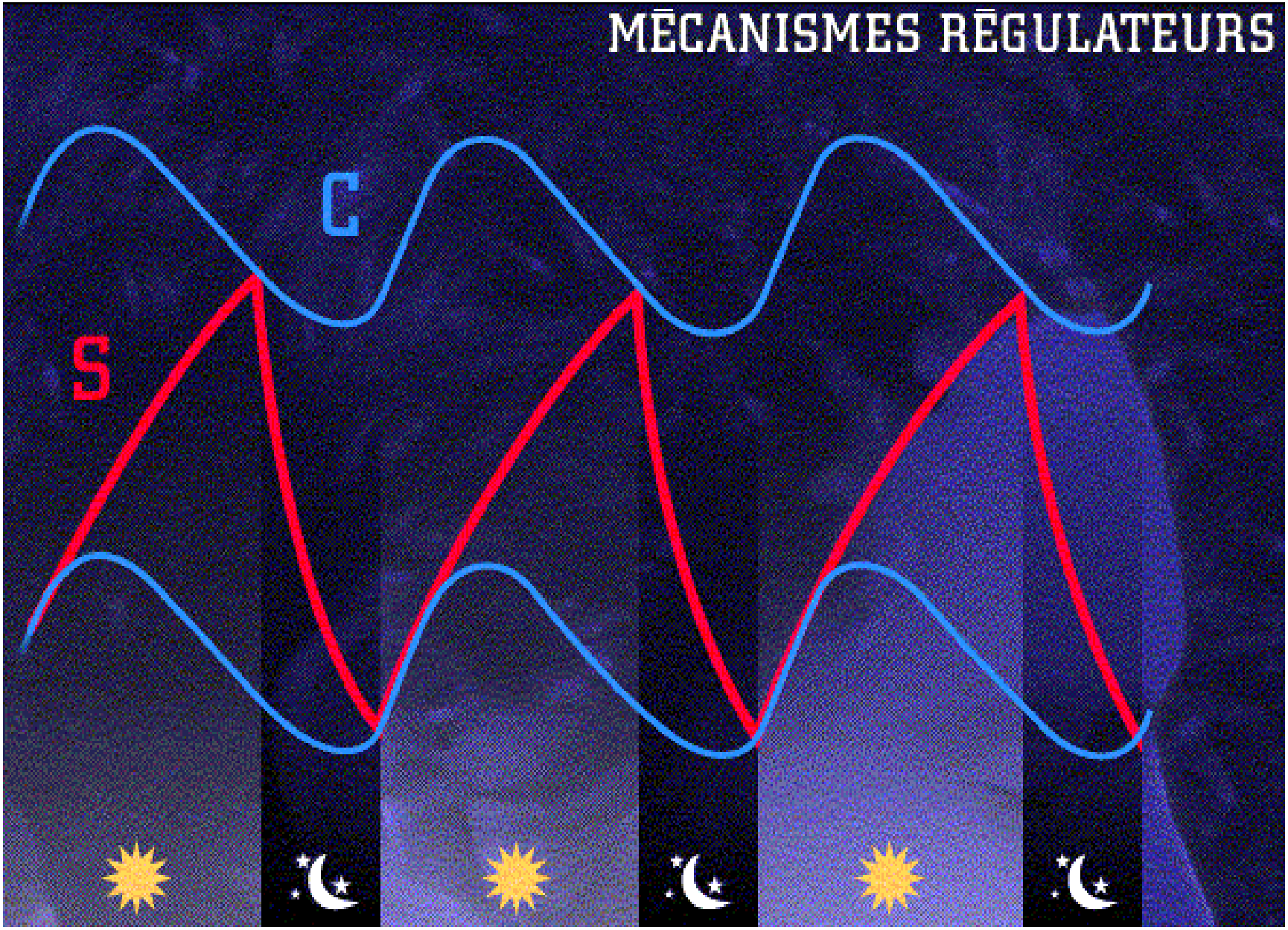
Sincronizzato dal sistema *« zeitgebers »*

Luce / Melatonina

Cellule fotorecettrici della melanopsina nella retina, sensibili alla luce
(3000 melanopsine cell x eye)



MÉCANISMES RÉGULATEURS



Sonno e anestesia

Anesthesia

- A causa delle differenze tra gli agenti anestetici, non esiste un'unica definizione di anestesia: generale:
  - **hypnosis** (inconsapevolezza dell'ambiente)
  - **analgesia** (perdita di sensibilità al dolore)
  - **amnesia** (perdita di memoria)
  - **immobility** (di fronte alla stimolazione chirurgica)

- Clinicamente, ognuno di questi effetti sembra essere dose-dipendente

Anesthesia and sleep

Avery Tung*, Wallace B. Mendelson

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

- L'induzione dell'anestesia generale produce uno stato di ridotta reattività spesso descritto dagli anestesisti e dai pazienti come "sonno"

- Sebbene il sonno e l'anestesia abbiano caratteristiche comportamentali simili, le differenze fisiologiche distinguono chiaramente i due stati

Sleep/anesthesia

- Tuttavia, esistono somiglianze/collegamenti comportamentali e neurofisiologici tra la necessità di dormire e l'anestesia
  - Una componente di **immobilità**, mediata in gran parte da effetti anestetici sul cervello e sulle arcate riflesse spinali, e una componente **ipnotica**, prodotta da effetti anestetici a livello sopraspinale
  - Cambiamenti nell'attività cerebrale con la somministrazione di anestetici che assomigliano a quelli che si verificano durante il sonno

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

- La veglia prolungata (privazione del sonno) produce un'aumentata propensione a dormire
- Un aspetto del sonno è la sua capacità di invertire gli effetti della privazione del sonno

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†

- Effetto dell'anestesia prolungata di 12 ore con Propofol sui successivi modelli di sonno

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†

- Effetto dell'anestesia prolungata di 12 ore con Propofol sui successivi modelli di sonno

- I ratti anestetizzati durante il loro periodo di sonno abituale non hanno mostrato segni di privazione del sonno

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.‖*

- Se l'anestesia fosse come il sonno, dovrebbe consentire il recupero dalla privazione del sonno

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 ore di privazione del sonno
  - >> Anestesia di 6 ore vs. sonno libero

- Nessuna differenza tra ratti anestetizzati e ratti di controllo per quanto riguarda la potenza delta, il sonno REM o NREM
- Il recupero dalla privazione del sonno è avvenuto in modo simile sia che il ratto abbia dormito ad libertas sia che sia stato anestetizzato

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

- Se l'anestesia è il sonno, l'effetto dell'anestesia sarà più potente nei ratti privati del sonno

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

- Ratti privati del sonno per 24 ore
- La privazione del sonno ha potenziato in modo significativo la capacità degli anestetici per via inalatoria (isoflurano) ed endovenosa (propofol) di produrre la perdita del riflesso di raddrizzamento in animali privati del sonno
- Gli animali privati del sonno hanno impiegato più tempo a riprendersi dopo l'interruzione di entrambi gli anestetici

Conclusione animal studies

- L'anestesia influisce significativamente sull'omeostasi del sonno

Conclusion animal studies

- L'anestesia influisce significativamente sull'omeostasi del sonno
  - che permette ai processi normalmente associati al sonno di verificarsi durante l'anestesia?

Conclusion animal studies

- L'anestesia influisce significativamente sull'omeostasi del sonno
  - che permette ai processi normalmente associati al sonno di verificarsi durante l'anestesia?
  - avendo un effetto riparatore diretto?

INTERAZIONI FISIOLOGICHE

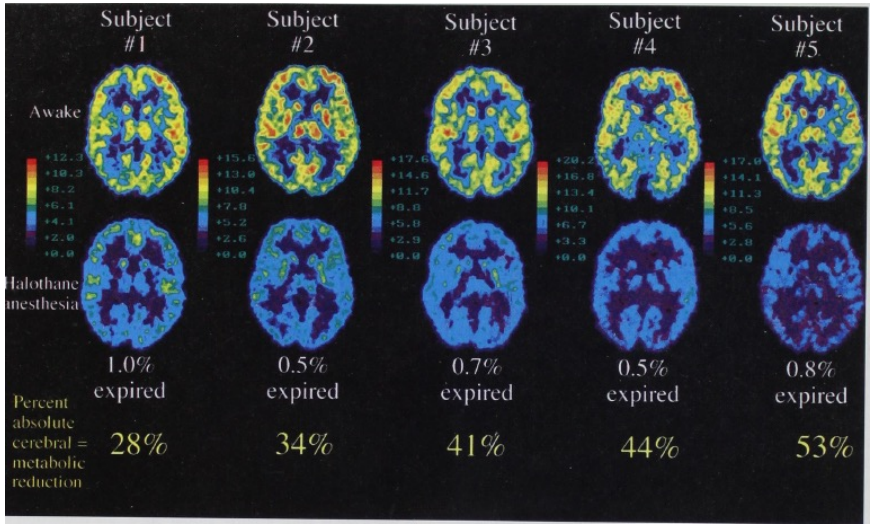
Functional Brain Imaging during Anesthesia in Humans

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'analisi PET del cervello anestetizzato mostra una riduzione complessiva dell'utilizzo dell'energia cerebrale
  - Riduzioni significativamente maggiori dell'attività talamica >> sonno



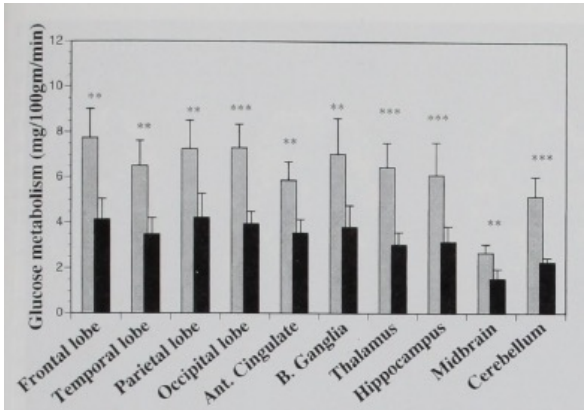


Fig. 1. Absolute regional cerebral glucose metabolism (mg · 100 g^{-1} · min^{-1}) during the awake (*light bars*) baseline condition and during halothane anesthesia (*dark bars*). The results are mean ± SD (n = 5). **$P \leq 0.005$; ***$P \leq 0.001$.

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,*]

- Studi immunoistochimici/elettrofisiologici di c-Fos:
  - L'analisi immunoistochimica nei ratti anestetizzati mostra un aumento dell'attività di c-fos nei nuclei cerebrali come il **VLPO** >> sonno
  - La distruzione dei neuroni **VLPO** produce una resistenza acuta all'ipnosi indotta da isoflurano

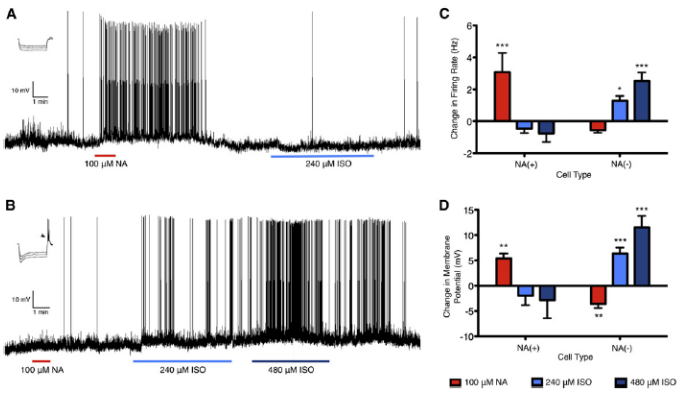


Figure 2. Putative Sleep-Active NA(−) VLPO Neurons Are Depolarized by Ex Vivo Exposure to Isoflurane

(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.

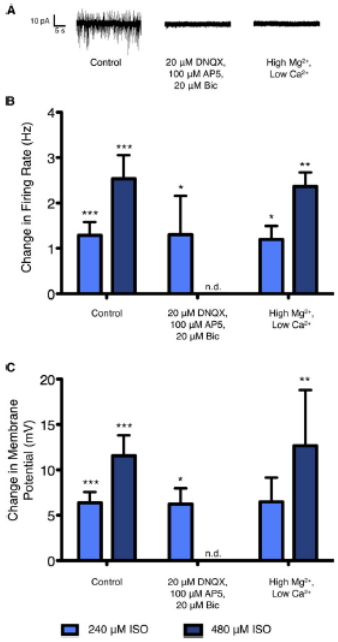


Figure 3. Activation of NA(−) VLPO Neurons by Isoflurane Persists in the Presence of Synaptic Blockade

(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.

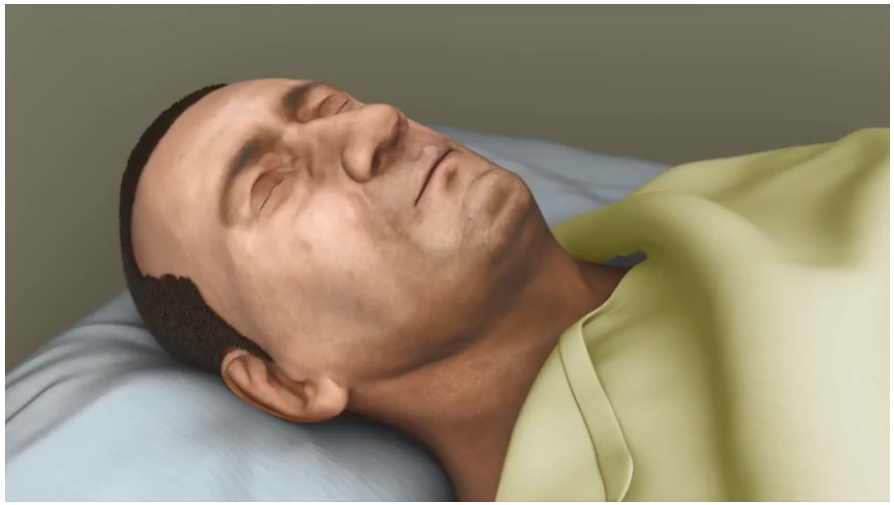
Conclusioni physiological studies

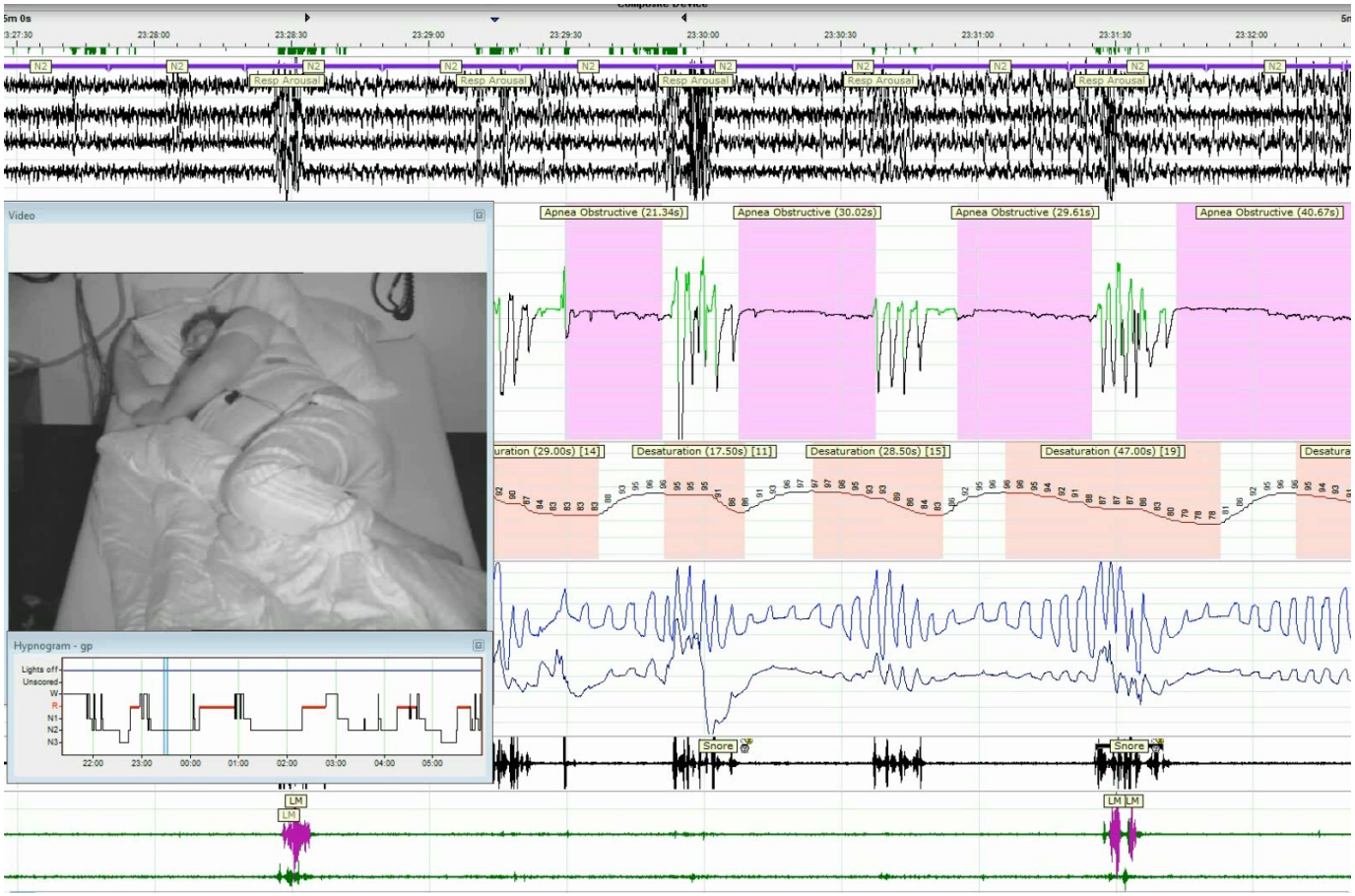
- Le somiglianze comportamentali tra l'anestesia generale e il sonno naturale si manifestano anche come somiglianze fisiologiche

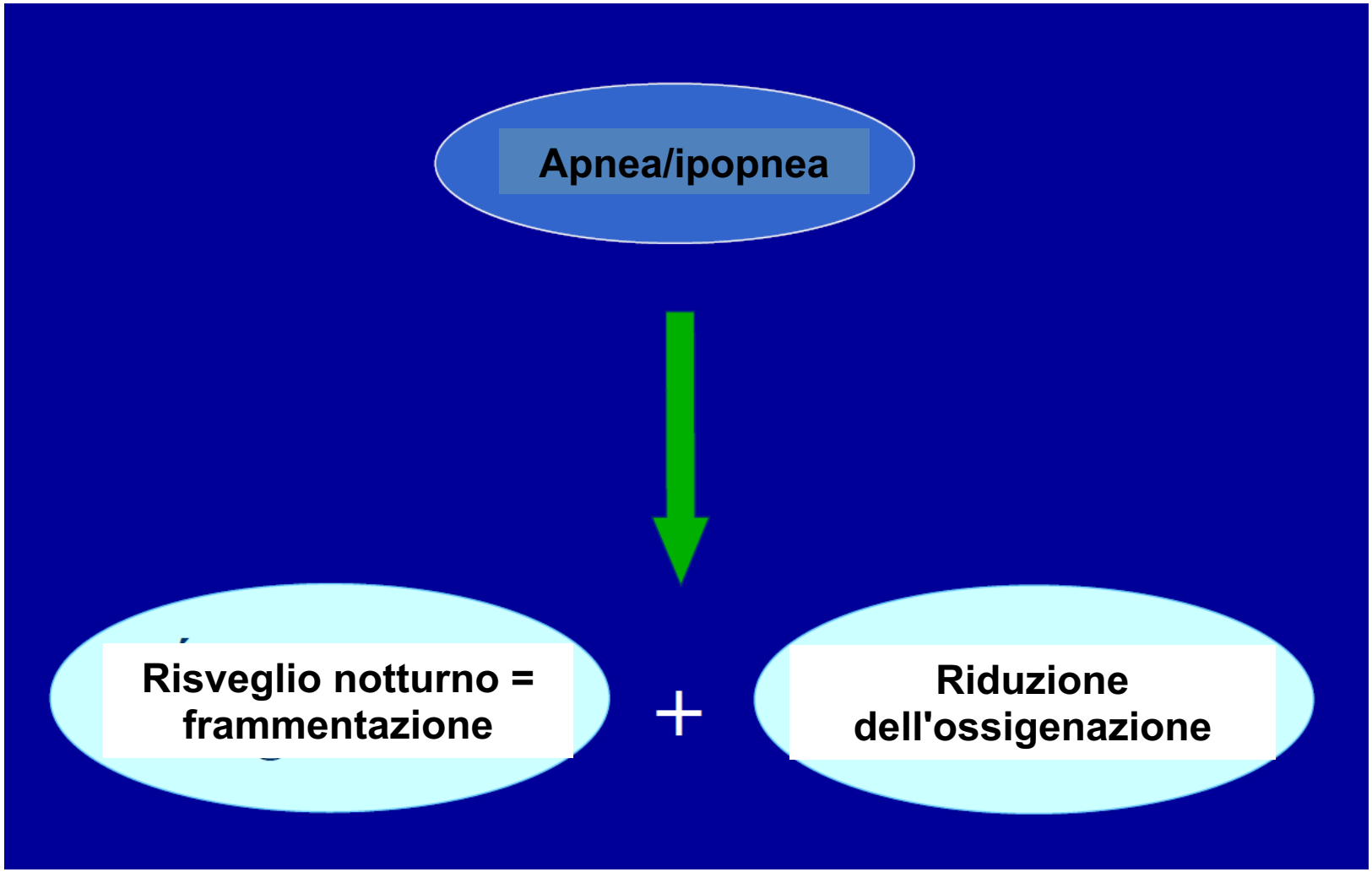
- Alcune caratteristiche dell'anestesia generale possono essere prodotte in parte da effetti anestetici sulle reti neurali normalmente coinvolte nella generazione o nel mantenimento del sonno naturale:

    - Gli anestetici sono in grado di attivare direttamente le reti endogene che favoriscono il sonno e tali azioni contribuiscono alle loro proprietà ipnotiche

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



Gravità (indice di apnea/ipopnea, AHI)

Leger : 5-15/h
Moderato : 15-30/h
Grave : >30/h

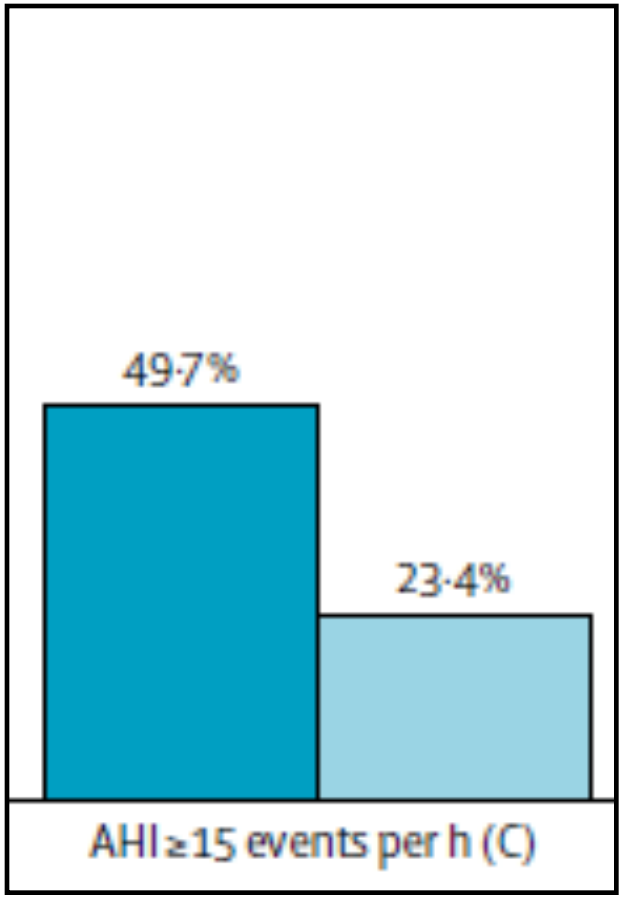
Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study

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**

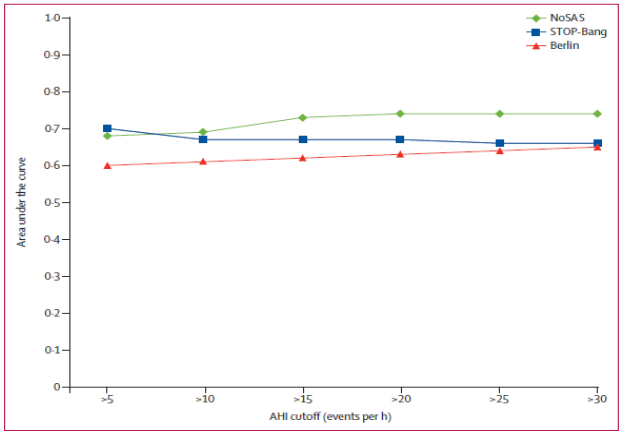
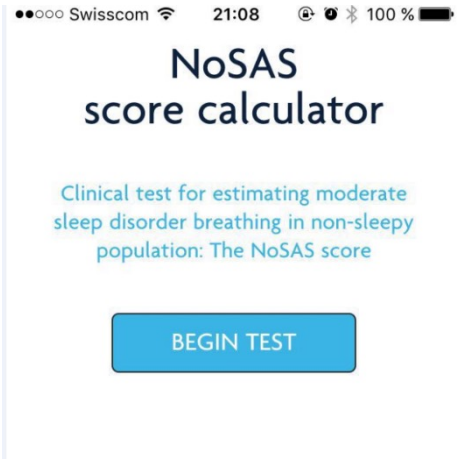


Figure 2: **Performance of the NoSAS score compared with STOP-Bang and Berlin scores**



Lancet Respir Med 2016

ApneaLink™

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

Poligrafia ambulatoriale

Polisonnografia in laboratorio

CPAP (continous positive airway pressure)