



ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΘ

Μαρία Κομπότη

Παθολόγος-Εντατικολόγος

Διευθύντρια ΕΣΥ

ΜΕΘ Θριάσιου Γ. Ν. Ελευσίνας





ATS Official Statement: The importance of healthy sleep (2015)

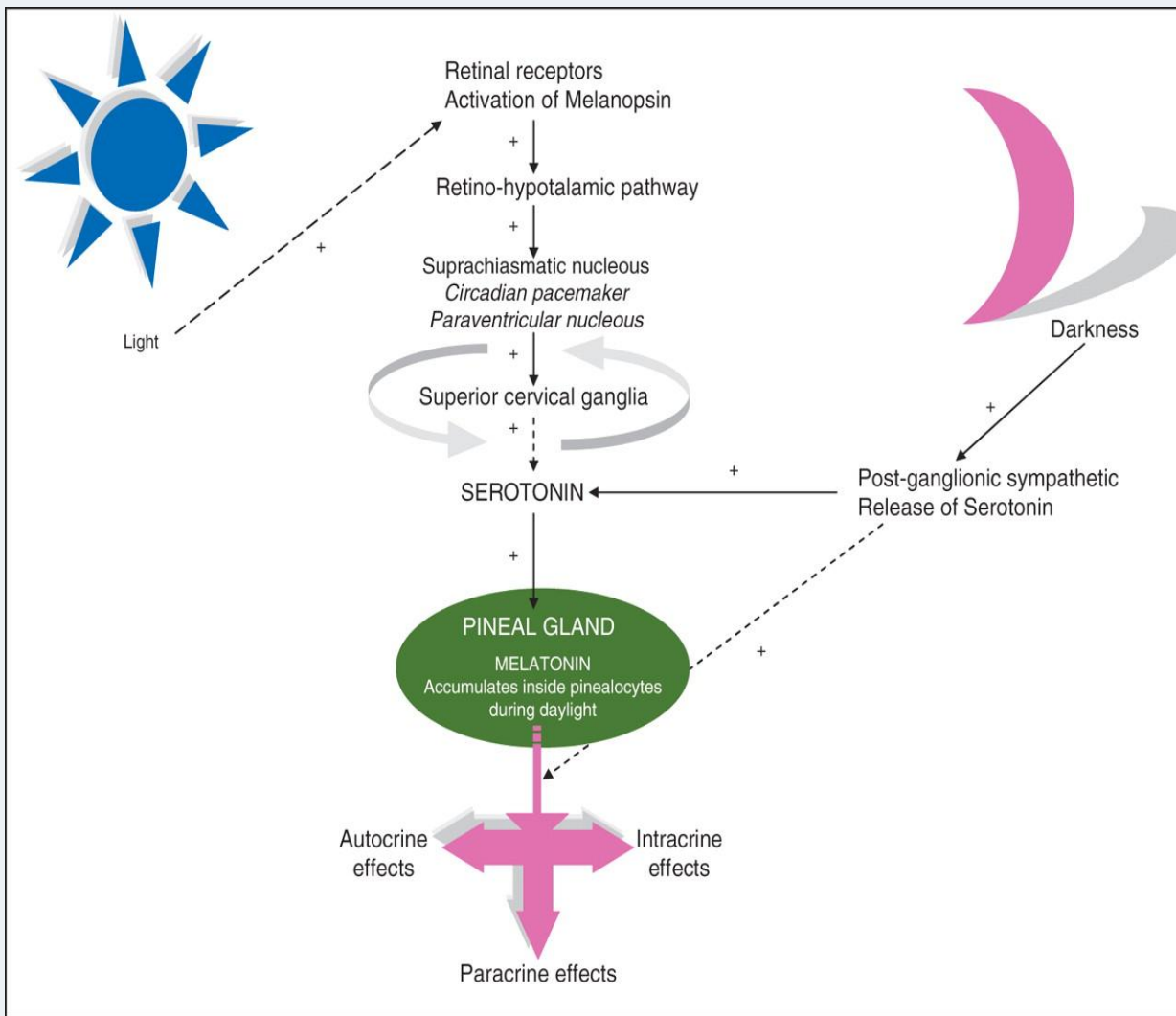
Ο επαρκής ύπνος είναι απαραίτητος για την επιβίωση σε όλα τα είδη θηλαστικών.

Ο ύπνος έχει επανορθωτική δράση σε διάφορες διανοητικές και φυσιολογικές λειτουργίες:

- ▶ Ανάπτυξη του νευρικού συστήματος
- ▶ Μάθηση
- ▶ Μνήμη
- ▶ Καρδιαγγειακή λειτουργία
- ▶ Μεταβολισμός
- ▶ Αποβολή κυτταροτοξινών

ATS Official Statement: The importance of healthy sleep (2015)

- ▶ Βραχείας διάρκειας ύπνος (<6 h/24h) συσχετίζεται με ανεπιθύμητες εκδηλώσεις και αυξημένη θνησιμότητα.
- ▶ Μακράς διάρκειας ύπνος (>9-10 h/24h) μπορεί να συσχετίζεται με ανεπιθύμητες εκδηλώσεις.
- ▶ Παρότι υπάρχει διακύμανση στον πληθυσμό, η ιδανική διάρκεια ύπνου στους ενήλικες είναι 7-9 h/24h.



Η ανάγκη για ύπνο, που περιλαμβάνει την **υπνηλία**, την **έναρξη** του ύπνου και την **πρόοδο** του ύπνου, ρυθμίζεται από τον διακόπτη του ύπνου με νευρομεταβιβαστή την αδενοσίνη (τελικό προϊόν του μεταβολισμού του ATP που αυξάνει στην εγρήγορση). Η έκκριση **μελατονίνης** από την επίφυση ευνοεί την επέλευση του ύπνου.

Η εγρήγορση διεγείρεται από τον κιρκάδιο βηματοδότη που βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα και ελέγχεται από νευρικές οδούς που αναστέλλουν την έκκριση μελατονίνης με τη συμμετοχή ουσιών όπως ορεξίνη, ακετυλοχολίνη, σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη, ισταμίνη.

Ο κύκλος ύπνου-εγρήγορσης ελέγχεται από δύο αντίθετες λειτουργίες που βρίσκονται σε ιδανική ισορροπία.

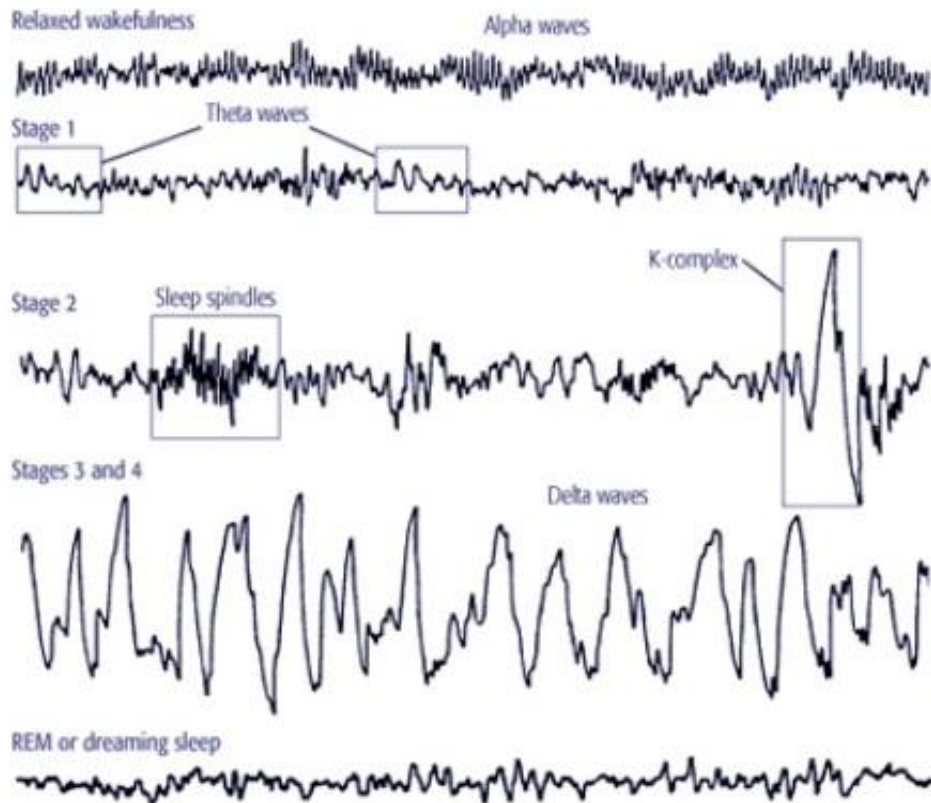
THE BEST OF R.E.M. IN TIME 1988-2003

- ▶ Όσοι θηλαστικά και τα πουλιά, διακρίνονται δύο τύποι ύπνου:
- ▶ 1. **rapid eye movement (REM)**
- ▶ 2. **non-rapid eye movement (NREM ή non-REM)**
- ▶ Καθένας από τους δύο τύπους ύπνου έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά από άποψη νευροφυσιολογίας.
- ▶ Ο ύπνος NREM χωρίζεται σε τρία επιμέρους στάδια: N1, N2 και N3-4 (*ύπνος βραδέων κυμάτων ή ύπνος δ*).
- ▶ Ο ύπνος αποτελείται από διαδοχικούς κύκλους REM και NREM, συνήθως 5-6 ανά νύχτα, με σειρά:

N1-> N2 -> N3-4 -> N2 -> REM

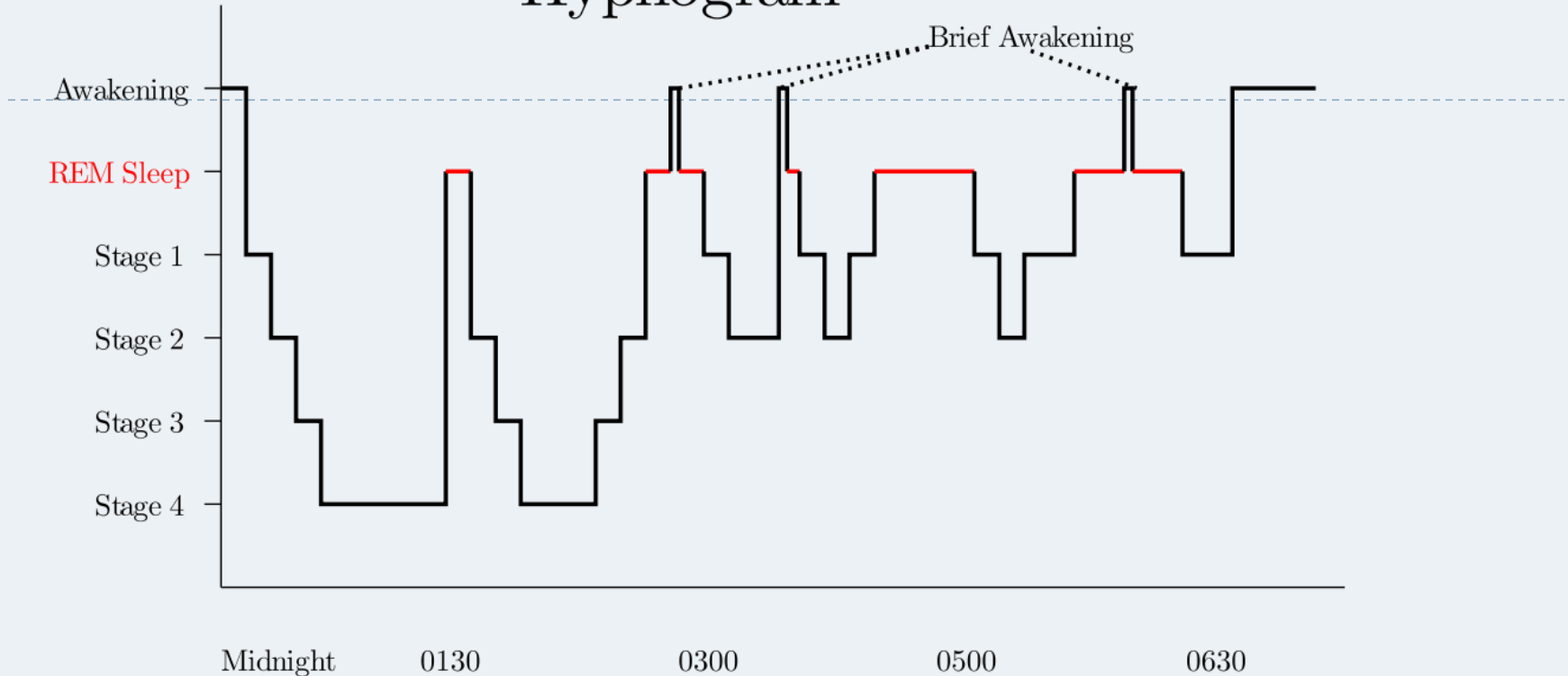


Στάδια του ύπνου



- ▶ **NREM1:** το στάδιο μεταξύ ύπνου και εγρήγορσης. Οι μύες είναι ενεργοί και τα μάτια μισοκλείουν. Κύματα α εναλλάξ με κύματα θ.
- ▶ **NREM2:** προοδευτικά δυσκολότερη αφύπνιση. Κύματα θ. Στο ΗΕΓ εμφανίζονται spindles και συμπλέγματα Κ.
- ▶ **NREM3-4:** ύπνος βραδέων κυμάτων. Κύματα δ. Μεγάλη δυσκολία αφύπνισης.
- ▶ **REM:** Παράλυση των περισσότερων μυών. ΗΕΓ παρόμοιο με κατάσταση εγρήγορσης, όμως μεγάλη δυσκολία αφύπνισης.

Hypnogram



- Ο βαθύς αναζωογονητικός ύπνος (restorative sleep:στάδιο N3-4) έχει μεγαλύτερη διάρκεια νωρίς τη νύχτα, ενώ η αναλογία REM ύπνου αυξάνει στους δύο τελευταίους κύκλους λίγο πριν την αφύπνιση.
- Η αναλογία κάθε σταδίου στον συνολικό χρόνο του ύπνου μεταβάλλεται με την ηλικία (ελάττωση ύπνου REM και βαθέος ύπνου).
- Το μεγαλύτερο μέρος του ύπνου σε όλες τις ηλικίες καταλαμβάνεται από το στάδιο NREM 2. Ο ύπνος REM καταλαμβάνει το 20 – 25%.

Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗ ΜΕΘ



- ▶ «Υποκειμενικές» μέθοδοι: ερωτηματολόγια, νοσηλευτικές καταγραφές (Richards-Campbell Sleep Questionnaire κ.ά.)
- ▶ **Bispectral index**: μέθοδος που χρησιμοποιεί ΗΕΓ καταγραφές για τη μελέτη του βάθους της αναισθησίας
- ▶ **Actigraphy**: καταγραφή της κινητικής δραστηριότητας του ασθενούς με συσκευή καρπού ή αστραγάλου
- ▶ **Πολυ-υπνογραφία (polysomnography)**: μέθοδος εκλογής

Υποκειμενική αξιολόγηση ποιότητας ύπνου

Rate the overall quality of your sleep at home (1 is poor and 10 is excellent)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Rate how disruptive the following activities were to your sleep during your ICU stay (1 is no disruption ; 10 is significant disruption)			
Rate the overall quality of your sleep in the ICU (1 is poor and 10 is excellent)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Pain	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Heart monitor alarm	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Rate the overall quality of your sleep in the ICU on the following nights On first night of ICU During middle of ICU stay End of your ICU stay	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Noise	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Ventilator alarm	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
		Light	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Oxygen finger probe	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
		Nursing interventions	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Talking	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4. Rate the overall degree of daytime sleepiness during your ICU stay (1 is unable to stay awake ;10 is fully alert and awake)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Diagnostic testing	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Intra venous pump alarm	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Rate the overall degree of daytime sleepiness during your ICU stay on the following days On first day of ICU (after extubation from endo tracheal intubation) During the middle of your ICU stay At the end of your ICU stay	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Vitals signs measurement	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Nebulizer	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
		Blood samples	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Doctors/ nurses pagers and phones	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
		Administration of medicines	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Television	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
				Bedside phone	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

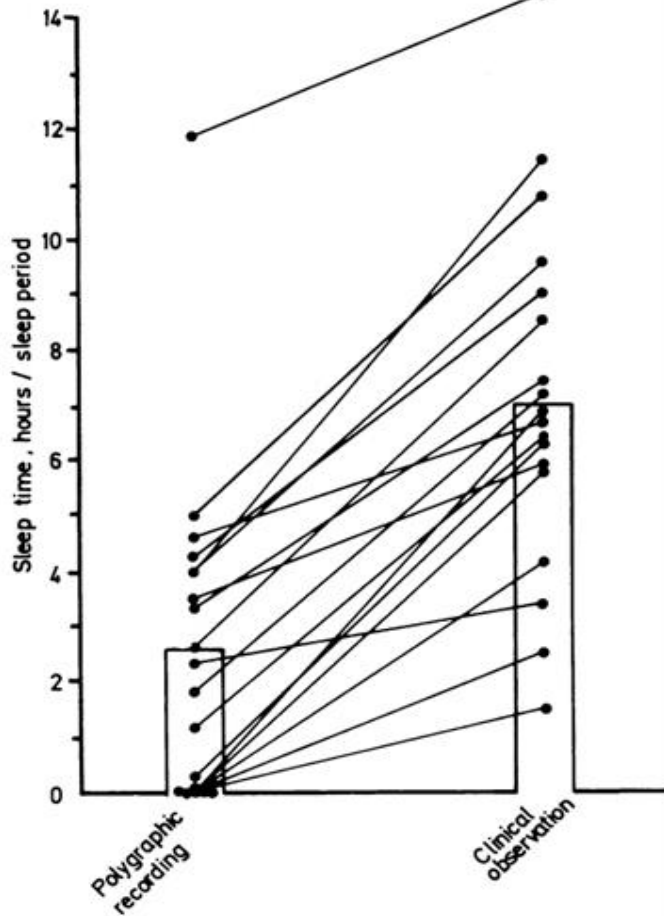


FIG 2—Comparison of sleep time per sleep period in six patients in whom sleep time was assessed by clinical observation in parallel with polygraphic recording (stage 1 excluded). ($p < 0.001$.)

Η διάρκεια και η ποιότητα του ύπνου σε ασθενείς ΜΕΘ υπερεκτιμάται σε μεγάλο βαθμό από γιατρούς και νοσηλευτές με βάση την απλή κλινική παρατήρηση.

Aurell & Elmqvist 1985

Bispectral index (BIS)



- ▶ Μέθοδος ελέγχου του επιπέδου συνείδησης σε ασθενείς που λαμβάνουν καταστολή: ανάλυση του ΗΕΓ μέσω αλγορίθμου που περιλαμβάνει διάφορες παραμέτρους.
- ▶ Προκύπτει ένας ακέραιος αριθμός χωρίς μονάδες μεταξύ 0 (σιγή στο ΗΕΓ) και 100.
- ▶ Τιμές BIS μεταξύ 40 και 60 αντιστοιχούν σε ικανό βάθος καταστολής.
- ▶ Μπορεί να εκτιμηθεί το βάθος του ύπνου.
- ▶ Τεχνικά προβλήματα (μετακίνηση ηλεκτροδίων με τις κινήσεις του ασθενούς).

Actigraphy



- Μικρή συσκευή που μοιάζει με ρολόι χειρός καταγράφει το επίπεδο συμπεριφοράς (ξύπνιος-κοιμισμένος).
- Υπάρχουν και μεγαλύτεροι μετρητές που φοριούνται στον βραχίονα και καταγράφουν κίνηση σε τρεις διαστάσεις. Μπορούν να ανιχνεύουν διαταραχές βάρδιας.
- Η μέθοδος είναι εύκολη και ακριβής και οι μετρήσεις της συσχετίζονται ισχυρά με εκείνες της πολυ-υπνογραφίας.



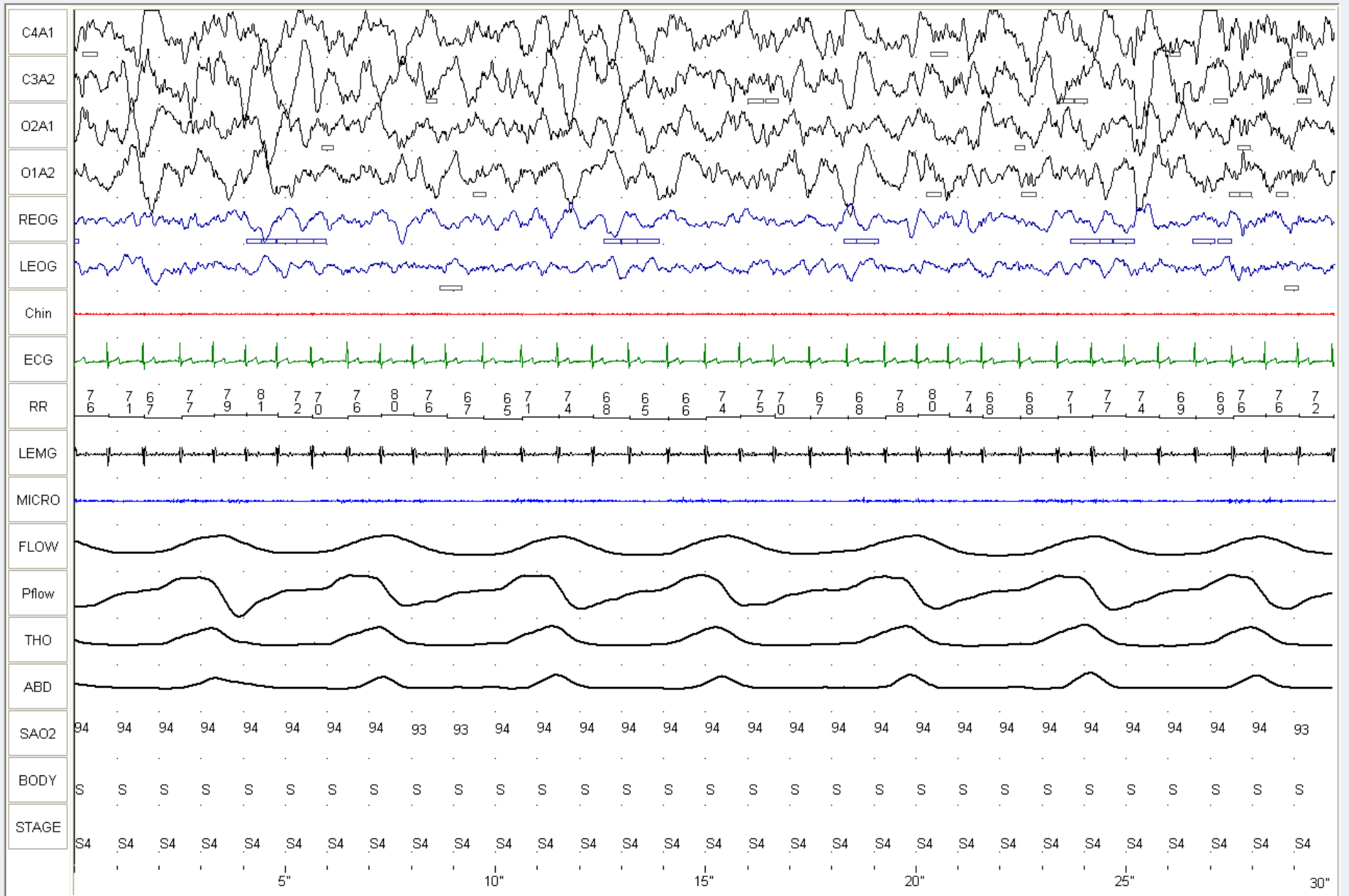
Πολυ-υπνογραφία (polysomnography)

- ▶ Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση καταστάσεων όπως ναρκοληψία, ιδιοπαθής υπερυπνία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, παραϋπνίες, σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο.
- ▶ Η συσκευή της πολυ-υπνογραφίας έχει τουλάχιστον 12 κανάλια και καταγράφει συγχρονικά διάφορες παραμέτρους, όπως:
 - ▶ Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
 - ▶ Οφθαλμικές κινήσεις (ηλεκτροοφθαλμογράφημα)
 - ▶ Μυϊκή δραστηριότητα (ηλεκτρομυογράφημα)
 - ▶ Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Λαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με:

- ▶ τη χρονική στιγμή έναρξης του ύπνου (ανίχνευση με ΗΕΓ, συνήθως μέσα στα πρώτα 20 λεπτά),
 - ▶ την αποτελεσματικότητα του ύπνου (λόγος διάρκειας του ύπνου: διάρκεια παραμονής στο κρεβάτι)
 - ▶ τα στάδια του ύπνου
-





Sleep in the ICU: where dreams go to die

P. L. WATSON



Οι διαταραχές
ύπνου εμφανίζονται
σε **38-70%** των
ασθενών ΜΕΘ.

M. A. Fontes Pinto Novaes
E. Knobel
A. M. Bork
O. F. Pavão
L. A. Nogueira-Martins
M. Bosi Ferraz

Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team

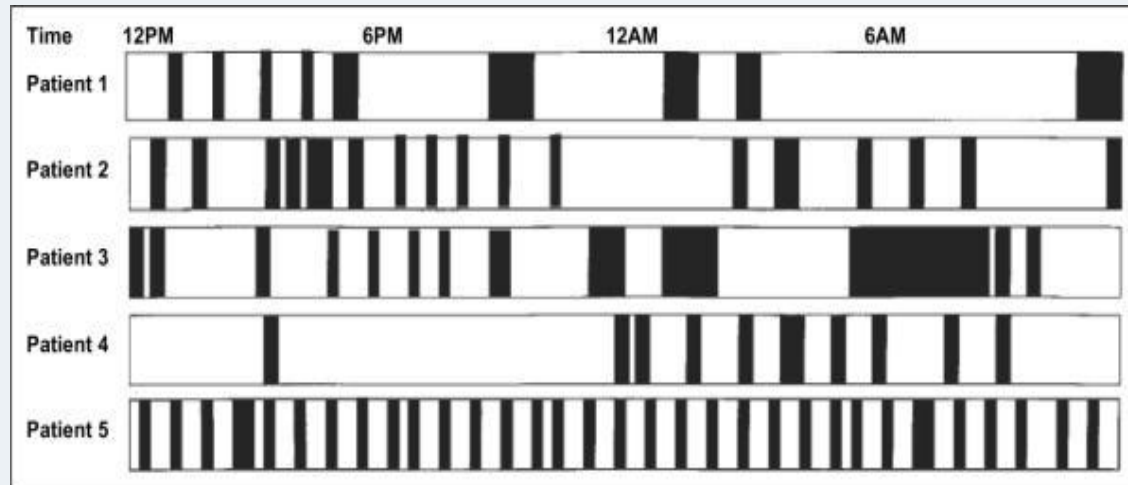
Table 2 Stressors ranking comparison table by patients, relatives and professionals

Stressor	Patient		
	rank	mean	sd
Being in pain	01	3,36	1,01
Being unable to sleep	02	3,34	0,98
Having tubes in the nose and/or mouth	03	3,26	1,01
Having no control on oneself	04	3,1	1,11
Being tied down by tubes	05	3,02	1,12
Receiving no explanations about the treatment	06	3,02	1,22
Being unable to move the hands or arms because			

Διαταραχές ύπνου στη ΜΕΘ

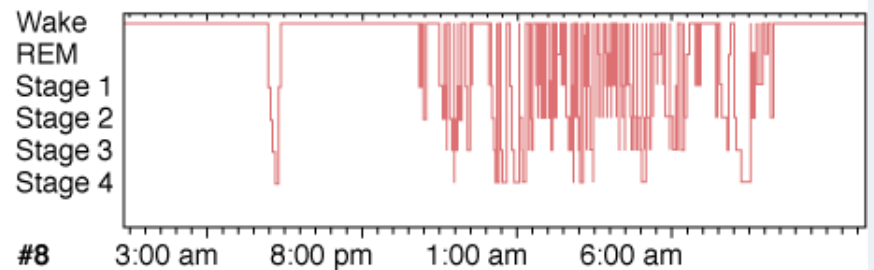
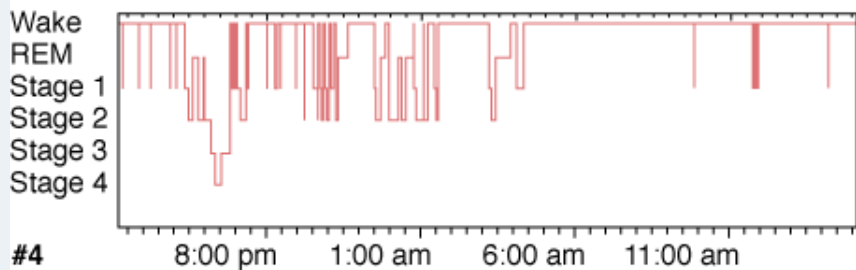
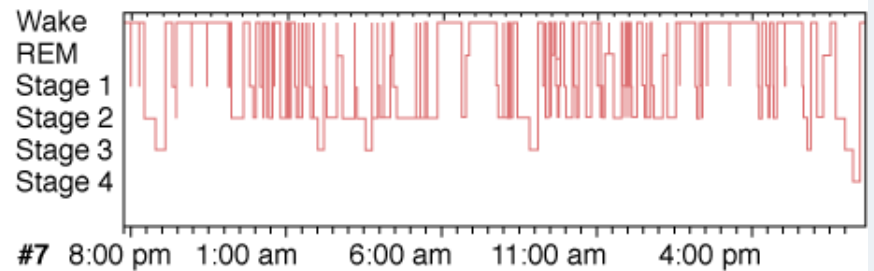
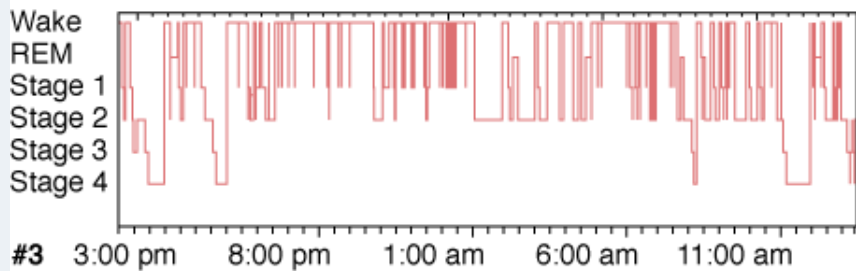
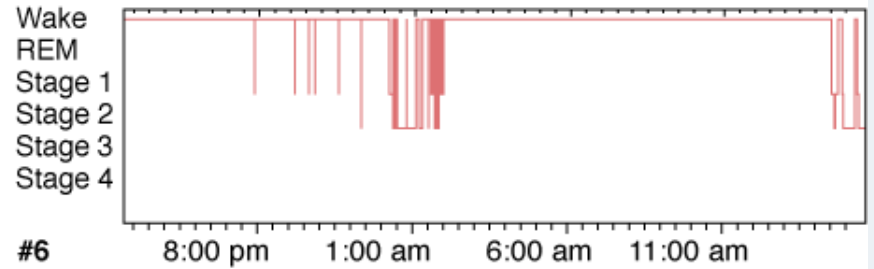
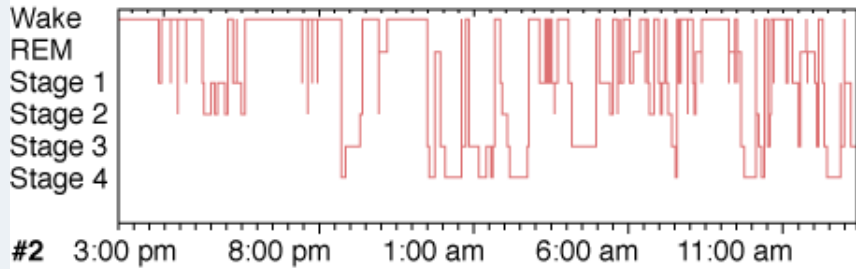
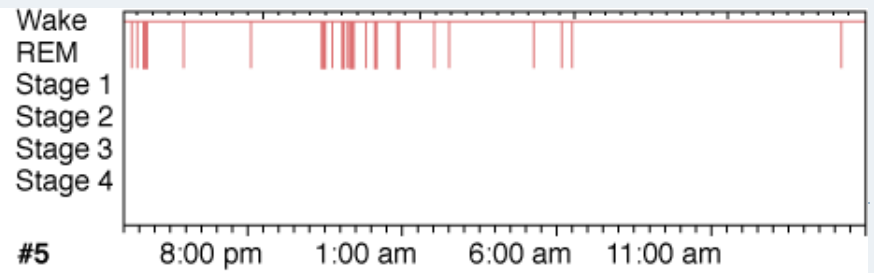
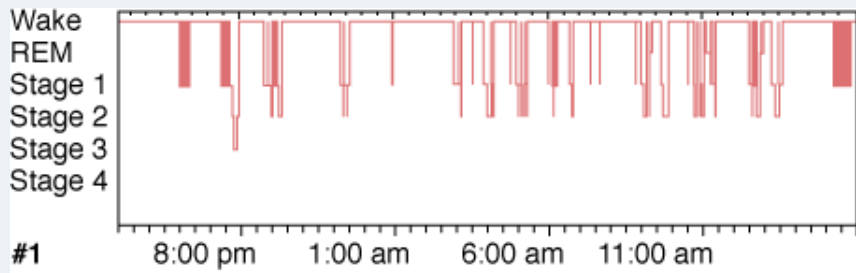
Οι κυριότερες διαταραχές:

- ▶ καθυστέρηση επέλευσης
- ▶ κατακερματισμός, συχνές αφυπνίσεις
- ▶ μειωμένη αποτελεσματικότητα
- ▶ χαμηλή αναλογία REM ύπνου

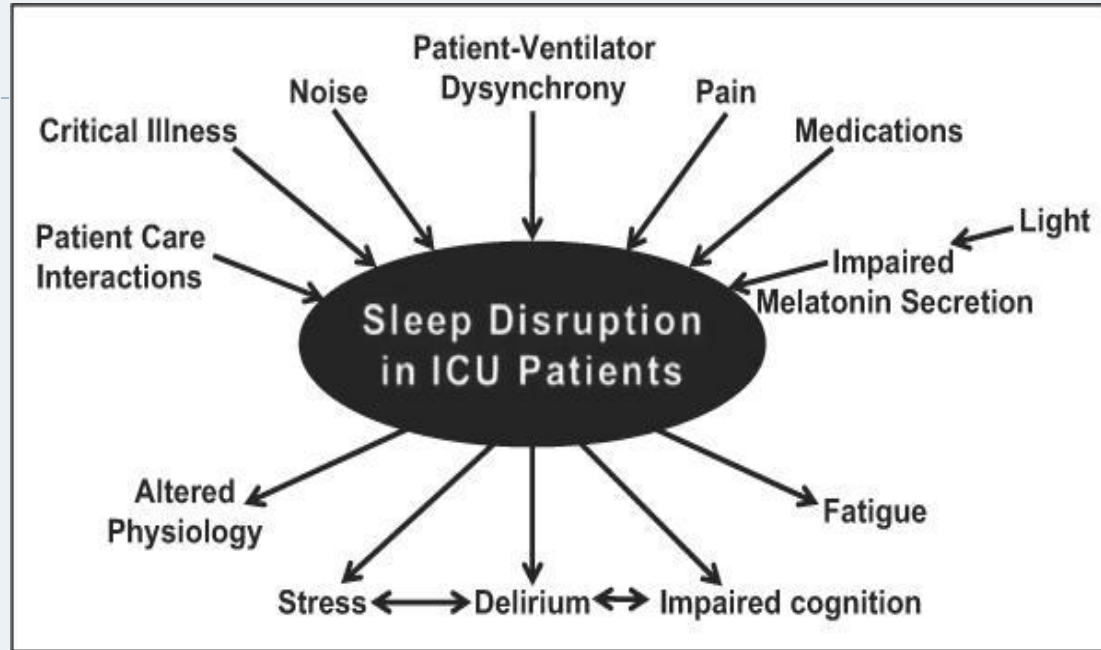


Ο ύπνος των ασθενών στη ΜΕΘ χαρακτηρίζεται από συχνές αφυπνίσεις και κατανέμεται εξίσου κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας.

Η αρχιτεκτονική του ύπνου διαταράσσεται: σύντομα διαστήματα επιπόλαιου ύπνου και μειωμένη διάρκεια βαθέος ύπνου (N3) και ύπνου REM.



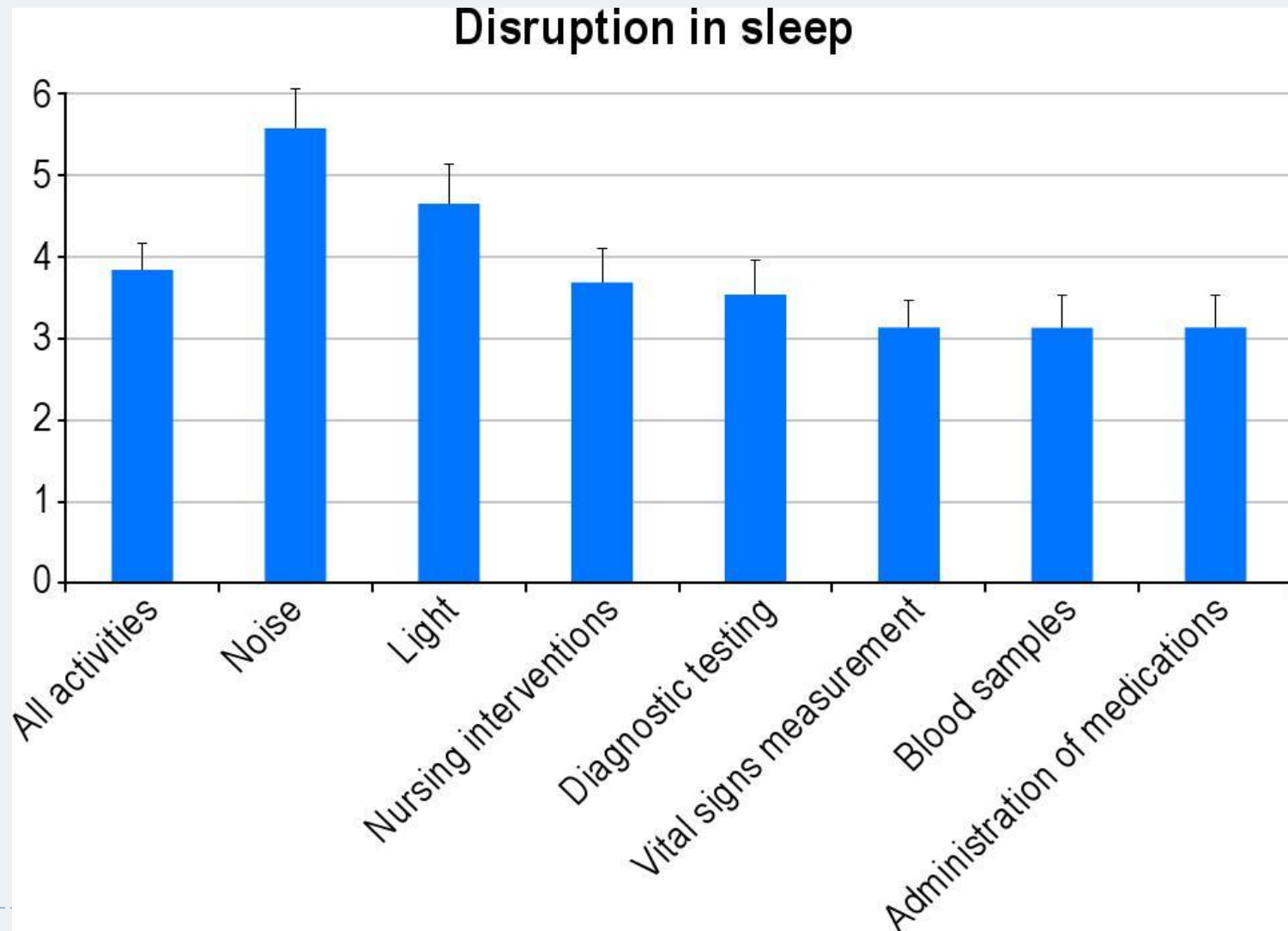
Αίτια διαταραχών ύπνου στη ΜΕΘ



- ▶ Προϋπάρχουσες διαταραχές (άπνοια στον ύπνο, παραϋπνίες, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών κλπ.)
- ▶ Βασική νόσος (τραύμα, έγκαυμα, σήψη κλπ.)
- ▶ Συνοδές νοσηρές καταστάσεις (νευρομυϊκά νοσήματα, άνοια κλπ.)
- ▶ Χρόνιος πόνος
- ▶ Θεραπευτικές/διαγνωστικές παρεμβάσεις
- ▶ Περιβαλλοντικοί παράγοντες (φως, θόρυβος, δυνατή μουσική κλπ.)
- ▶ Φάρμακα (βενζοδιαζεπίνες)
- ▶ Μηχανικός αερισμός

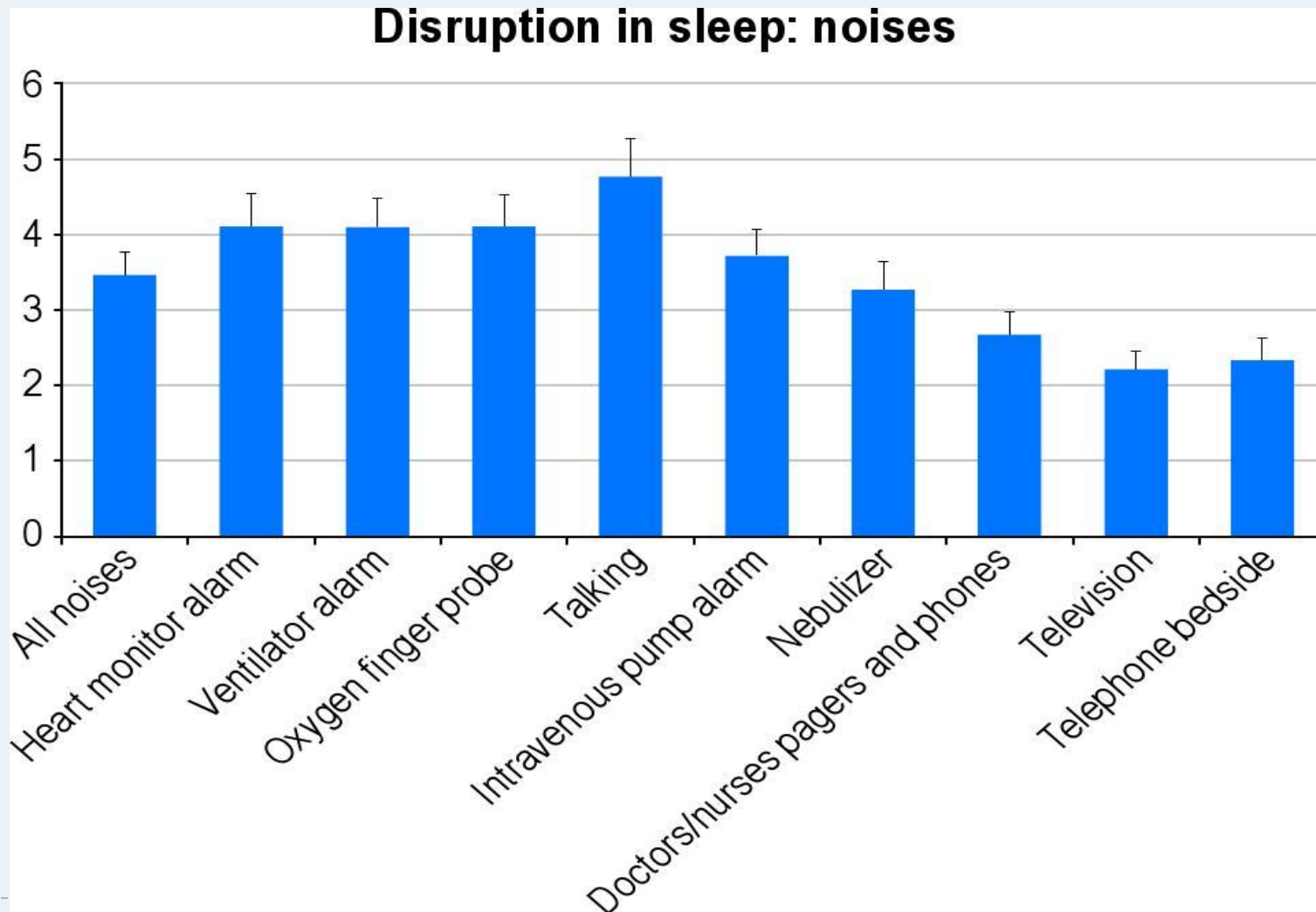
Factors Affecting Sleep Quality of Patients in Intensive Care Unit

Bihari et al. *J Clin Sleep Med* 2012;8:301-307



Factors Affecting Sleep Quality of Patients in Intensive Care Unit

Bihari et al. *J Clin Sleep Med* 2012;8:301-307



An investigation of sound levels on intensive care units with reference to the WHO guidelines

Darbyshire et al. Crit Care 2013; 17(5): R187

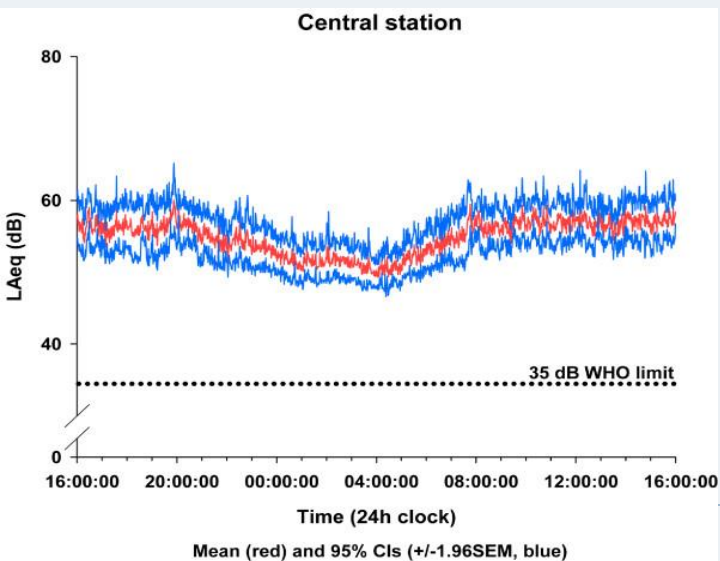
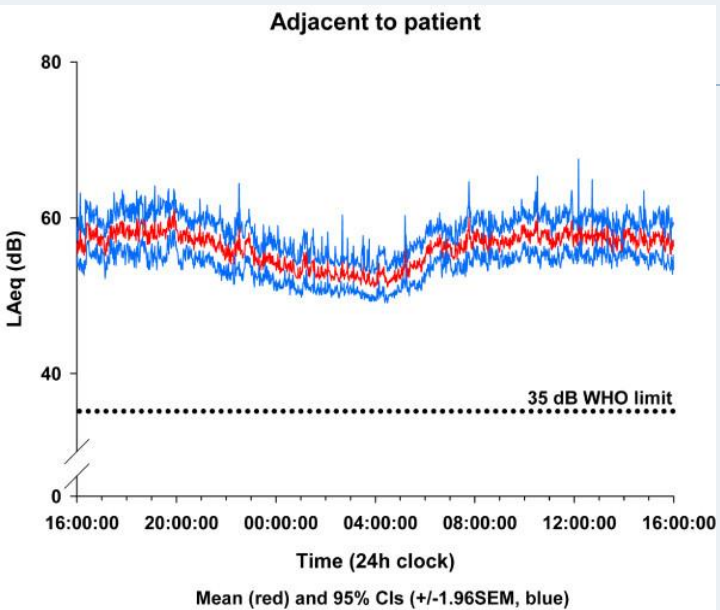


Table: Drugs commonly used in ICU and their effects on sleep pattern⁶

Drug Class or Individual Drug	Sleep Disorder Induced or Reported
Benzodiazepines	↓REM, ↓SWS
Opioids	↓REM, ↓SWS
Clonidine	↓REM
NSAIDs	↓TST, ↓SE
Norepinephrine/Epinephrine	Insomnia, ↓REM, ↓SWS
Dopamine	Insomnia, ↓REM, ↓SWS
β-blockers	Insomnia, ↓REM, Nightmares
Amiodarone	Nightmares
Corticosteroids	Insomnia, ↓REM, ↓SWS
Aminophylline	Insomnia, ↓REM, ↓SWS, ↓TST, ↓SE
Quinolones	Insomnia
Tricyclic Antidepressants	↓REM
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors	↓REM, ↓TST, ↓SE
Phenytoin	↑Sleep fragmentation
Phenobarbital	↓REM
Carbamazepine	↓REM



► **Moye 2011**

Rapid Eye Movement (REM); Slow wave sleep (SWS); Total sleep time (TST); Sleep Efficiency (SE)

Μηχανικός αερισμός και διαταραχές ύπνου

- ▶ Απώλεια του κερκάδιου ρυθμού
- ▶ Κατακερματισμός του ύπνου
- ▶ Αυξημένη αναλογία μεταβατικών σταδίων
- ▶ Μείωση βαθέος ύπνου και ύπνου REM

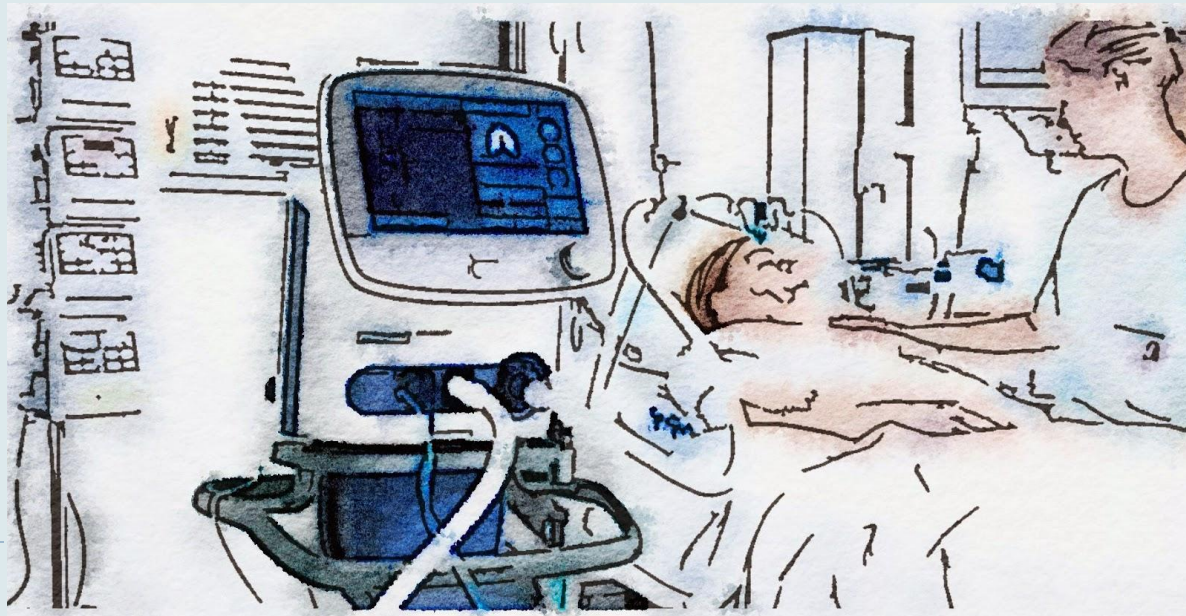
Αίτια:

- ▶ Δυσσυγχρονισμός με τον αναπνευστήρα
- ▶ Ενόχληση από τον ενδοτραχειακό σωλήνα
- ▶ Αδυναμία φώνησης
- ▶ Κατασταλτικά φάρμακα

Weinhouse GL, Schwab RJ. Sleep 2006;29(5):707-16



- ▶ Ο αερισμός με pressure support ventilation mode συνοδεύεται από υπεραερισμό, υποκαπνία, κεντρική άπνοια και αφυπνίσεις, που βελτιώνονται με την προσθήκη νεκρού χώρου. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(11):1423–1429.
- ▶ Ο αερισμός με proportional-assist ventilation, που ρυθμίζει τη ροή και τον όγκο με βάση τις μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονα, χαρακτηρίζεται από μικρότερο δυσσυγχρονισμό ασθενούς-αναπνευστήρα, με αποτέλεσμα σπανιότερες αφυπνίσεις και μεγαλύτερη αναλογία ύπνου REM και βαθέος ύπνου. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, et al. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1048–1054
- ▶ Όμως σε ασθενείς με επαρκή συγχρονισμό με τον αναπνευστήρα, ο PAV δεν φάνηκε να βελτιώνει την ποιότητα ύπνου συγκριτικά με τον PSV. Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, Klimathianaki M, Prinianakis G, Georgopoulos D. Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(7):1139–1147.



Οι συνέπειες των διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς ΜΕΘ

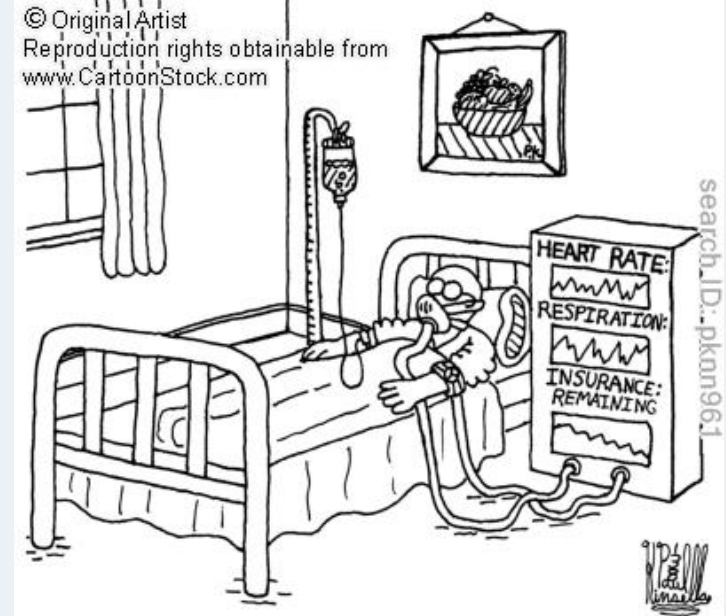
1. Μεταβολές από το ανοσοποιητικό
2. Μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές
3. Εκδηλώσεις από την ψυχική σφαίρα
4. Έκβαση ασθενών-Άλλες συνέπειες



▶ Μελέτες παρέμβασης



▶ Μελέτες παρατήρησης



ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ



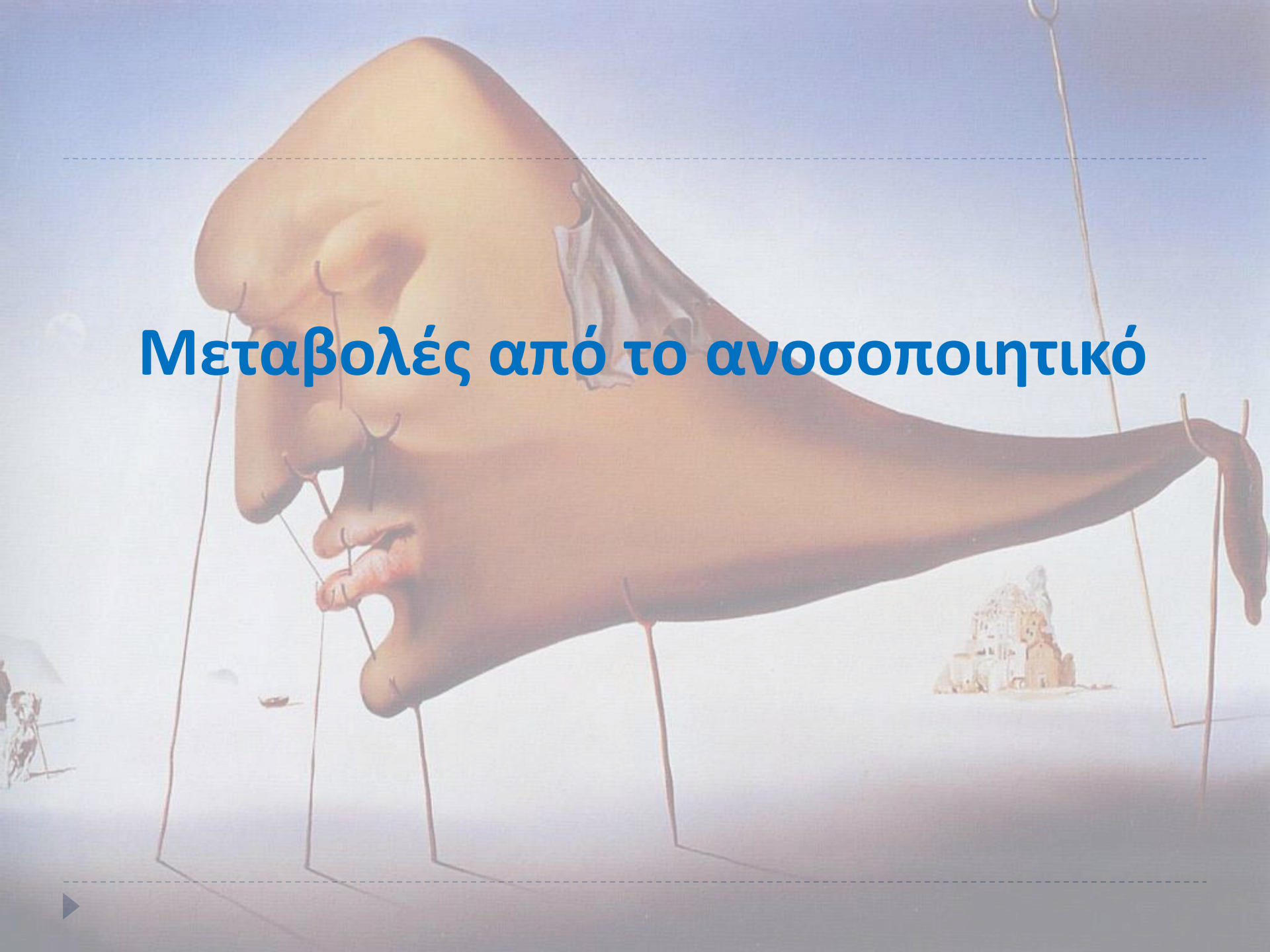
- ▶ Οι πιο πολλές μελέτες που διερευνούν τις συνέπειες της στέρησης ύπνου αφορούν σε υγιείς εθελοντές.



- ▶ Φαίνεται λογικό να υποθέσει κανείς ότι οι συνέπειες αυτές θα είναι πιο εκσεσημασμένες σε ασθενείς με βαριά χρόνια ή οξεία νοσήματα.



Μεταβολές από το ανοσοποιητικό





Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method.

- ▶ Μεταβολές θερμοκρασίας (αυξημένη απώλεια θερμότητας, ανύψωση θερμορρυθμιστικού σημείου)
- ▶ Συμπεριφορά αναζήτησης θερμότητας
- ▶ Αυξημένη πρόσληψη τροφής
- ▶ Απώλεια βάρους
- ▶ Αυξημένος μεταβολικός ρυθμός
- ▶ Αυξημένη νορεπινεφρίνη πλάσματος
- ▶ Μειωμένη θυροξίνη πλάσματος/αυξημένος λόγος τριωδοθυρονίνης-θυροξίνης
- ▶ Αύξηση του ενζύμου που προκαλεί θερμογένεση από το φαιό λίπος
- ▶ Ελκωτικές και υπερκερατωσικές πλάκες στα άκρα
- ▶ Θάνατος σε μερικές εβδομάδες

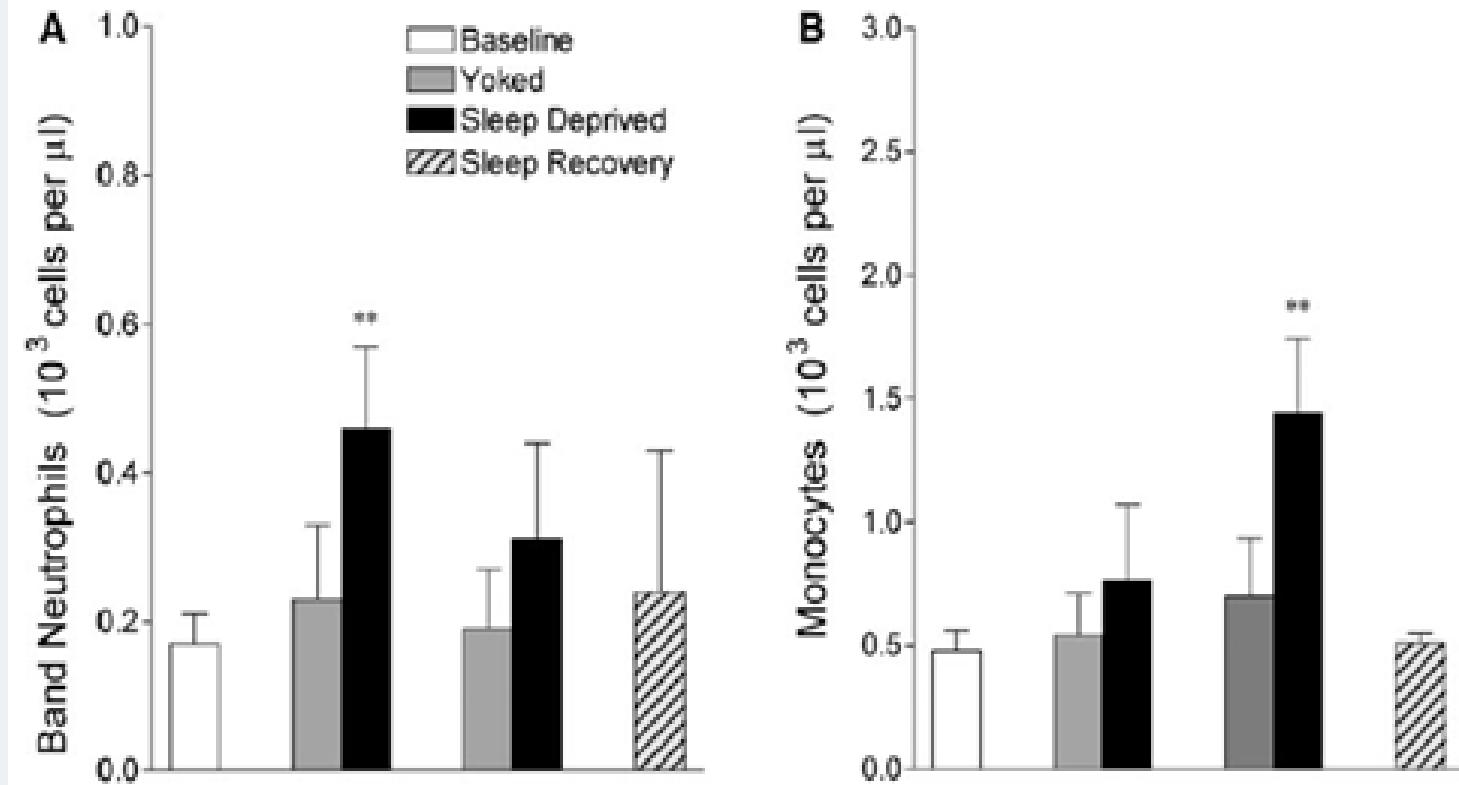




Clinical assessment of blood leukocytes, serum cytokines, and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats

Carol A. Everson

Department of Neurology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin



Leukocytosis and Natural Killer Cell Function Parallel Neurobehavioral Fatigue Induced by 64 Hours of Sleep Deprivation

David F. Dinges,^{*,†} Steven D. Douglas,^{‡,¶} Line Zaugg,^{*} Donald E. Campbell,[¶] Joseph M. McMann,[§] Wayne G. Whitehouse,^{*} Emily Carota Orne,^{*,†} Shiv C. Kapoor,[‡] Edward Icaza,^{*} and Martin T. Orne^{*,†}

^{*}Unit for Experimental Psychiatry, The Institute of Pennsylvania Hospital, Philadelphia, Pennsylvania 19139; [†]Department of Psychiatry, and [‡]Division of Allergy-Immunology-Infectious Diseases, Department of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; [§]Clinical Immunology Laboratory, Childrens Hospital of Philadelphia; [¶]CRC Laboratory, Hospital of the University of Pennsylvania; and Center for Sleep and Respiratory Neurobiology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania 19104

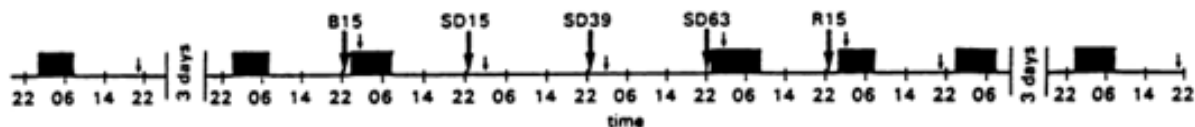


Figure 1. Schematic time line of sleep deprivation protocol, showing periods of nocturnal sleep (black bars) and times of blood draws (downward arrows) between 2200 and 2230 h on each of five consecutive days (predeprivation baseline [B15], day 1 of deprivation [SD15], day 2 of deprivation [SD39], day 3 of deprivation [SD63], and the first day after recovery sleep [R15]). Results are not reported here for blood draws designated by smaller arrows (taken 3 d before and following the experimental phase, as well as at 0100–0130 h each day, and at 2100 h on the last day of the protocol).

- Μελέτη παρέμβασης σε 20 υγιείς ενήλικες εθελοντές (13 άνδρες και 7 γυναίκες), ηλικίας 21 – 30 ετών, με φυσιολογικές εργαστηριακές παραμέτρους, ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, χωρίς καμία φαρμακευτική αγωγή. Οι εθελοντές έλαβαν 600\$ αμοιβή για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.
- Οι εθελοντές βρίσκονταν υπό συνεχή παρακολούθηση για 7 ημέρες, σε περιβάλλον με ελεγχόμενες σταθερές συνθήκες φωτισμού και θερμοκρασίας, παραμένοντας εντελώς ξύπνιοι για 64 ώρες.
- Καταγραφή παραμέτρων: κινητικότητα, έκθεση στο φως, ΗΕΓ, ηλεκτροοφθαλμογραφία, υπογλώσσια θερμοκρασία, αντιληπτική ικανότητα, ψυχική διάθεση, υπνηλία, λήψη υγρών/διούρηση, σωματικές και ψυχολογικές αιτιάσεις, συμπεριφορά.
- Χορηγούνταν διαιτητικά ισορροπημένα γεύματα σε κανονικές ώρες (πρωινό, μεσημεριανό, δείπνο) και ελαφρά snacks στις περιόδους στέρησης ύπνου (απαγορεύονταν τα καφεϊνούχα ποτά).

Μετρούμενες παράμετροι:

WBC, μονοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα, ερυθροκύτταρα, Β και Τ-λεμφοκύτταρα, ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα, NK κύτταρα κ.ά.

Leukocytosis and Natural Killer Cell Function Parallel Neurobehavioral Fatigue Induced by 64 Hours of Sleep Deprivation

David F. Dinges,^{1*} Steven D. Douglas,^{2,3} Line Zaugg,⁴ Donald E. Campbell,^{4,5} Joseph M. McMann,⁶ Wayne G. Whitehouse,⁷ Emily Carota Orne,^{1*} Shiv C. Kapoor,¹ Edward Icaza,⁸ and Martin T. Orne^{1*}

¹Unit for Experimental Psychiatry, The Institute of Pennsylvania Hospital, Philadelphia, Pennsylvania 19139; ²Department of Psychiatry, and ³Division of Allergy-Immunology-Infectious Diseases, Department of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; ⁴Clinical Immunology Laboratory, Childrens Hospital of Philadelphia; ⁵CRC Laboratory, Hospital of the University of Pennsylvania; and Center for Sleep and Respiratory Neurobiology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania 19104

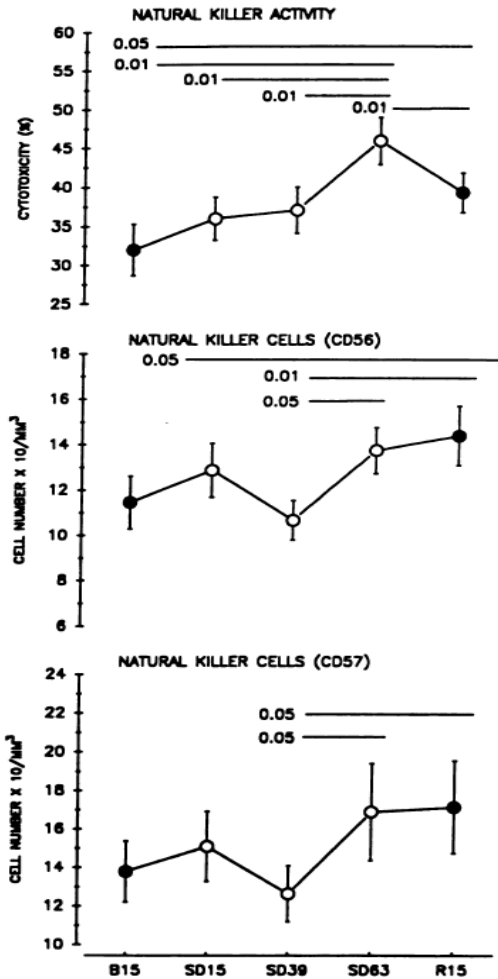


Figure 4. Means (SEM) for NK cell activity, and counts of CD56 and CD57 cells from 20 healthy young adults. See Fig. 2 for explanation of graph.

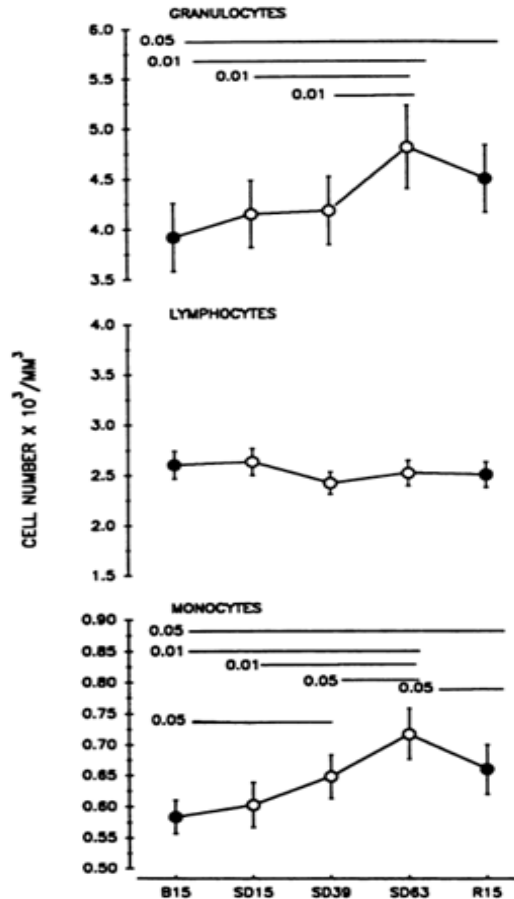


Figure 3. Means (SEM) for granulocyte counts, lymphocyte counts, and monocyte counts from 20 healthy young adults. See Fig. 2 for explanation of graph.

Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system?

Penelope A. Bryant, John Trinder and Nigel Curtis
 Nature Reviews Immunology 4, 457-467 (June 2004)
 doi:10.1038/nri1369

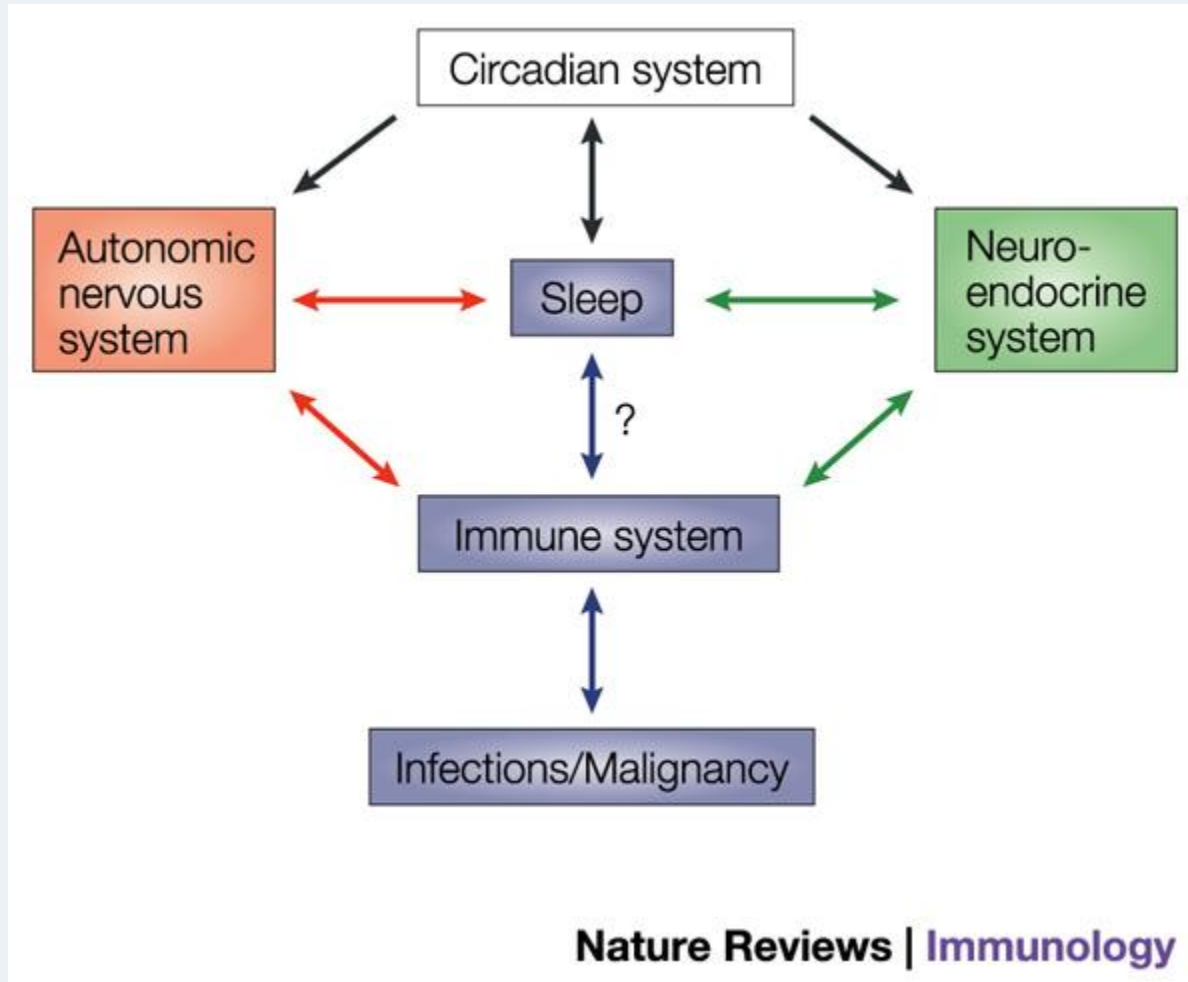
Table 1 | **Variable effects of sleep deprivation on human immune-system components**

Immune response	Quantity/ Quality	Partial sleep deprivation (nights)		Total sleep deprivation (hours)					
		1	5*	24	36	48	60	72	88
Cells									
Neutrophils	Number	↑ ⁷⁵	↓ ⁷⁵	↑ ⁶²				↑ ⁷³	
	Function	↑ ⁷⁵					↔ ⁷⁵		
Monocytes	Number		↑ ⁷⁵	↑ ⁶¹				↑ ⁷³	
	Function								↓ ⁸⁰
Natural killer cells	Number		↓ ⁷⁵	↑ ⁶¹ ↓ ⁶²	↓ ^{61,73}	↓ ⁷⁴		↑ ⁷³	
	Function	↓ ^{77,79}			↓ ⁷⁸			↑ ⁷³	
CD4 ⁺ T cells	Number		↓ ⁷⁵	↑ ⁶¹ ↔ ⁶²	↓ ^{61,73}	↔ ⁷⁴		↓ ⁷³	
CD8 ⁺ T cells	Number		↓ ⁷⁵	↑ ⁶¹ ↔ ⁶²	↓ ⁶¹	↔ ⁷⁴		↔ ⁷³	
B cells	Number		↔ ⁶² ↓ ⁷⁵	↔ ⁷³	↔ ⁷³				
	Function		↓ ⁷⁵				↔ ⁷⁴		
Endogenous cytokine levels									
IL-1 [‡]						↑ ⁷⁸			
IL-2 [‡]						↑ ⁷⁸			
IL-6		↓ ⁵⁷	↓ ⁷⁵						
IL-10									↑ ⁸⁵
TNF receptor									↑ ⁸⁵
Cytokine levels after in vitro stimulation									
PHA-induced		↓ ⁸⁴	↑ ⁷⁵	↓ ⁶¹	↔ ^{73,78}	↓ ⁷⁶		↔ ⁷³	
PWM-induced					↔ ⁷³ ↓ ⁷⁸			↔ ⁷³	
ConA-induced		↓ ⁷⁷	↑ ⁷⁵						
LPS-induced		↑ ⁸⁴							

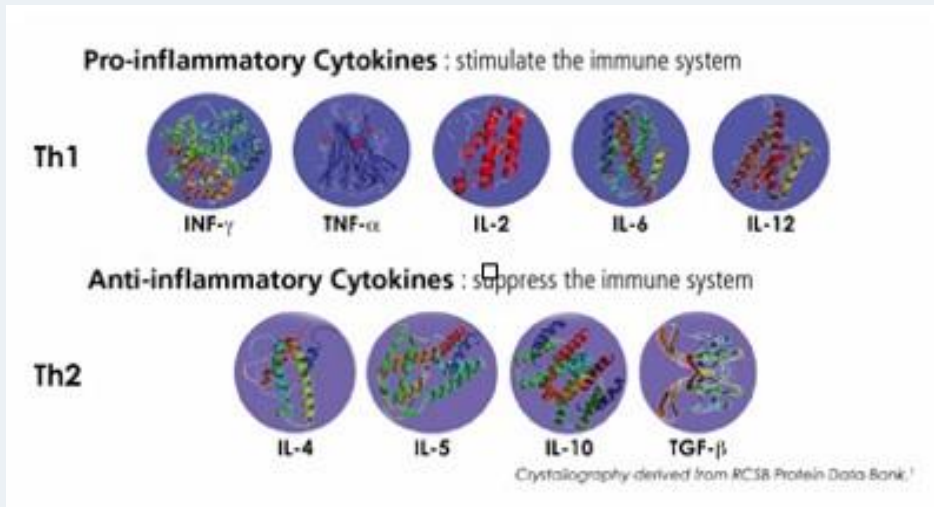
*Confounded by strenuous exercise and decreased caloric intake. †By indirect measurement. ↑, increased; ↓, decreased; ↔, no change; ConA, concanavalin A; IL, interleukin; LPS, lipopolysaccharide; PHA, phytohaemagglutinin; PWM, pokeweed mitogen; TNF, tumour-necrosis factor.

Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system?

Penelope A. Bryant, John Trinder and Nigel Curtis
Nature Reviews Immunology 4, 457-467 (June 2004)
doi:10.1038/nri1369



Προσαρμογές σχετιζόμενες με τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες



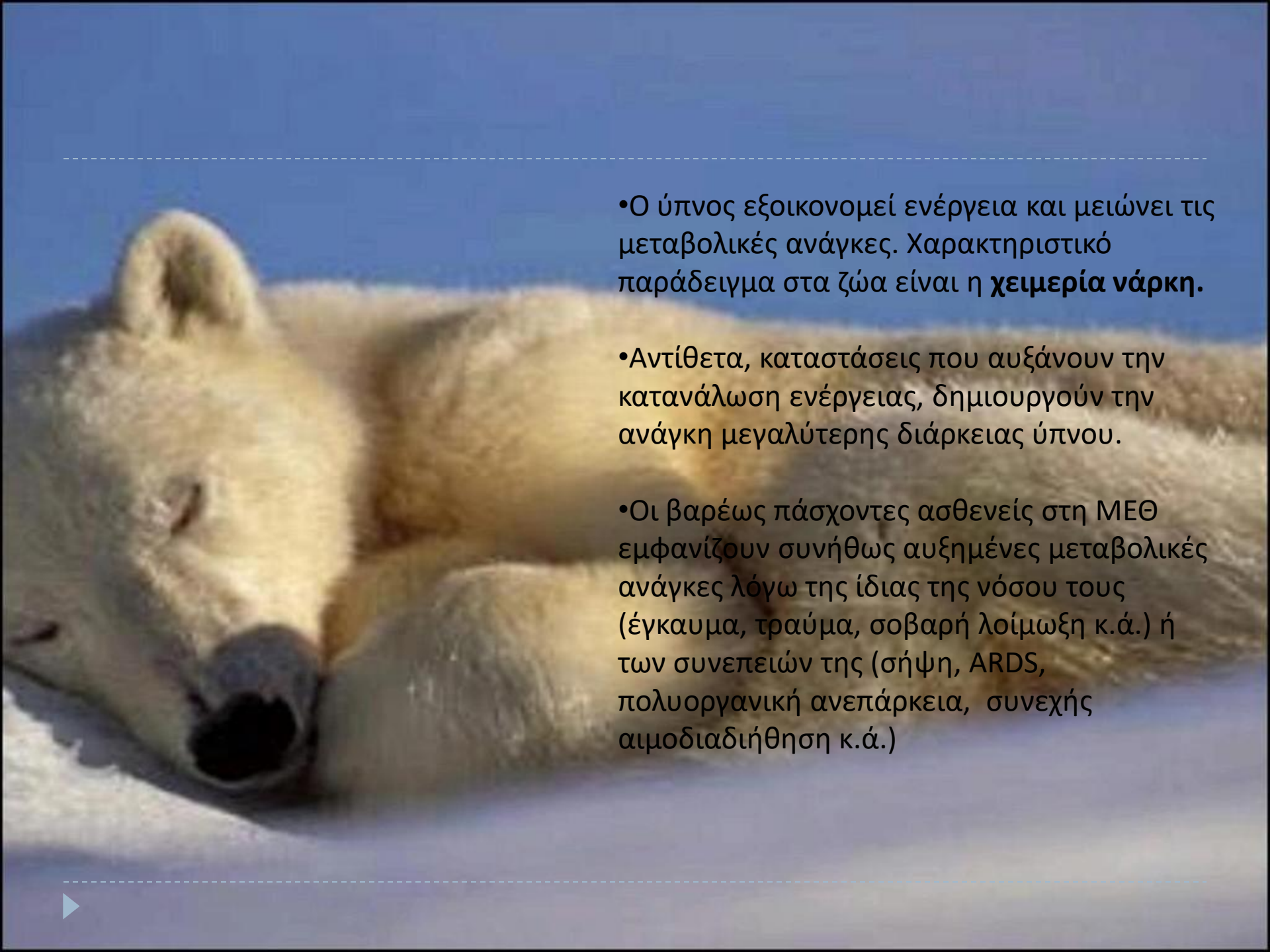
- Ανορεξία, απώλεια βάρους, αρνητικό ισοζύγιο αζώτου
- Υποαλβουμιναιμία
- Υπερινσουλιαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία
- Κόπωση
- Διαταραχή επιπέδου συνείδησης
- Αύξηση θερμοκρασίας σώματος
- Έκκριση ορμονών του stress
- Απώλεια μυϊκής μάζας
- Αντίδραση οξείας φάσης
- Μειωμένη κινητικότητα πεπτικού σωλήνα
- Μυελοκαταστολή





Μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές





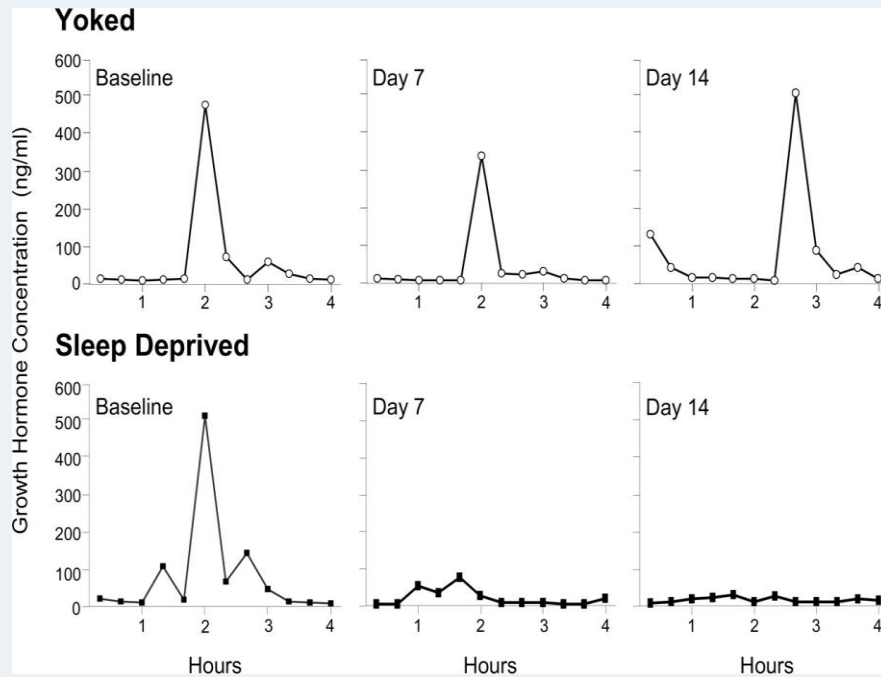
•Ο ύπνος εξοικονομεί ενέργεια και μειώνει τις μεταβολικές ανάγκες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα στα ζώα είναι η **χειμερία νάρκη**.

•Αντίθετα, καταστάσεις που αυξάνουν την κατανάλωση ενέργειας, δημιουργούν την ανάγκη μεγαλύτερης διάρκειας ύπνου.

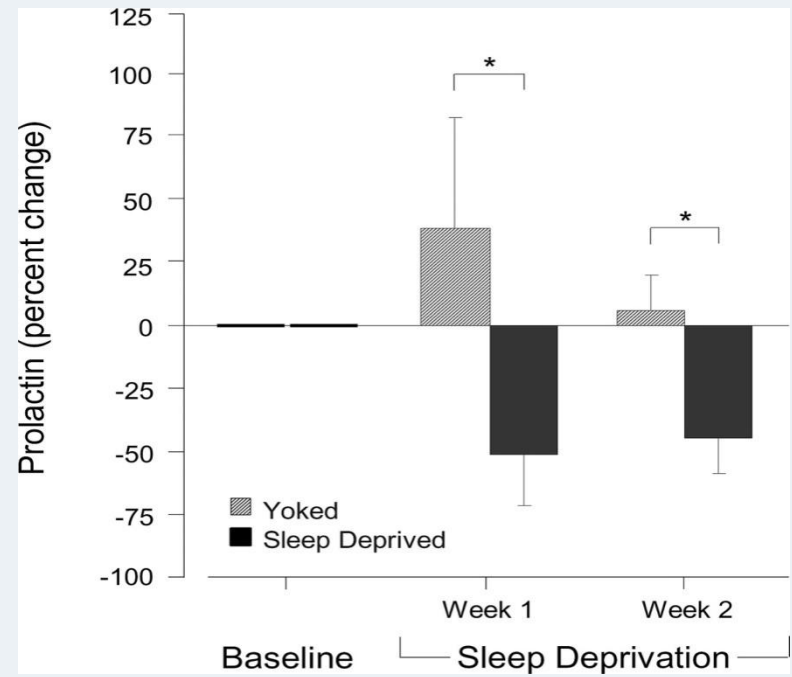
•Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ εμφανίζουν συνήθως αυξημένες μεταβολικές ανάγκες λόγω της ίδιας της νόσου τους (έγκαυμα, τραύμα, σοβαρή λοίμωξη κ.ά.) ή των συνεπειών της (σήψη, ARDS, πολυοργανική ανεπάρκεια, συνεχής αιμοδιαδιήθηση κ.ά.)

Reductions in circulating anabolic hormones induced by sustained sleep deprivation in rats

Everson C A , Crowley W R. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E1060-E1070



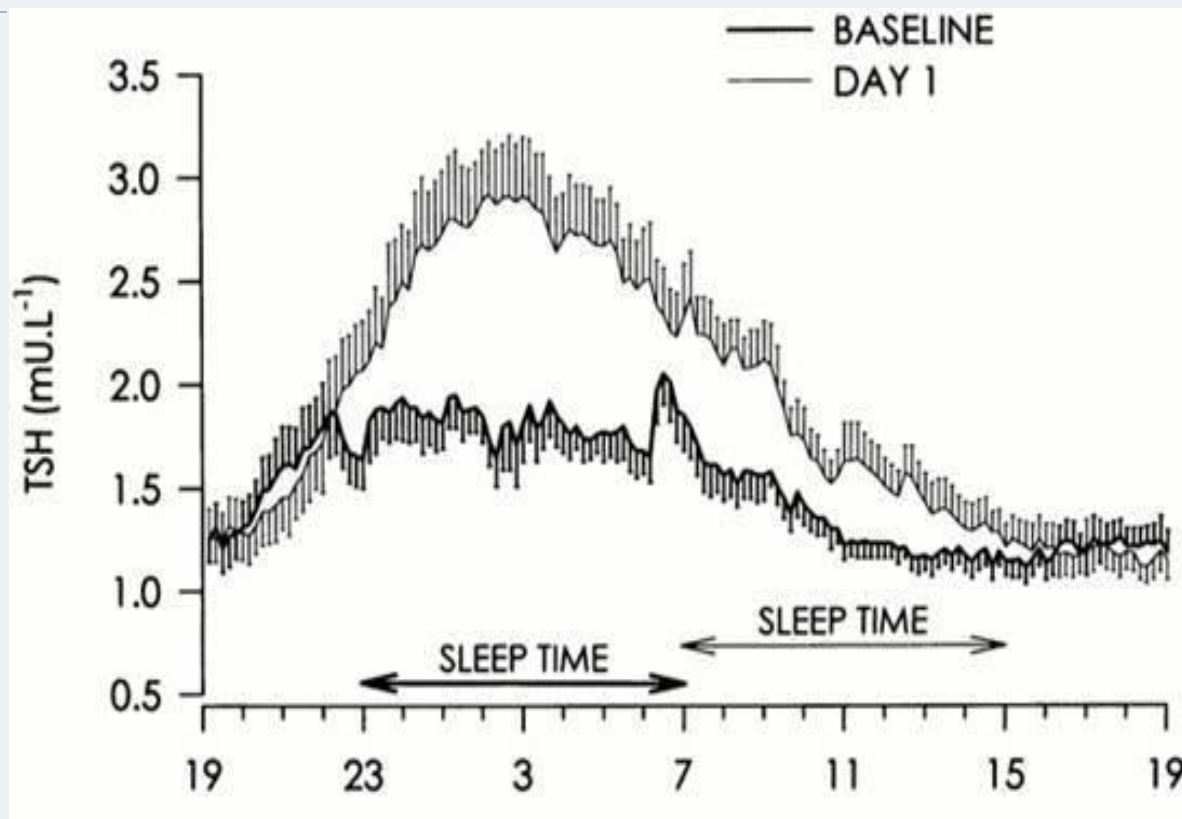
GH



PRL

Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock

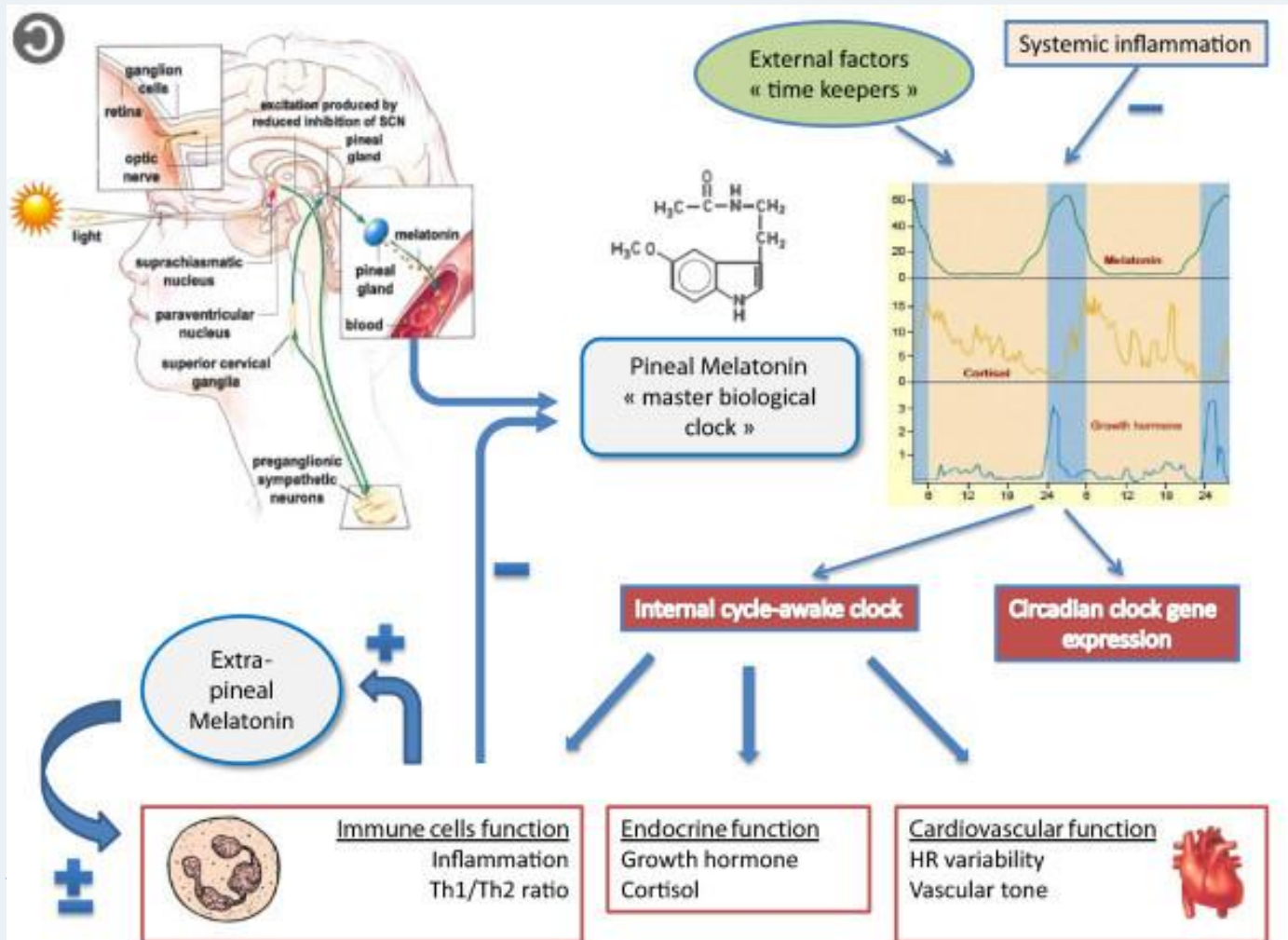
Goichot B et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998;275:E243-E248



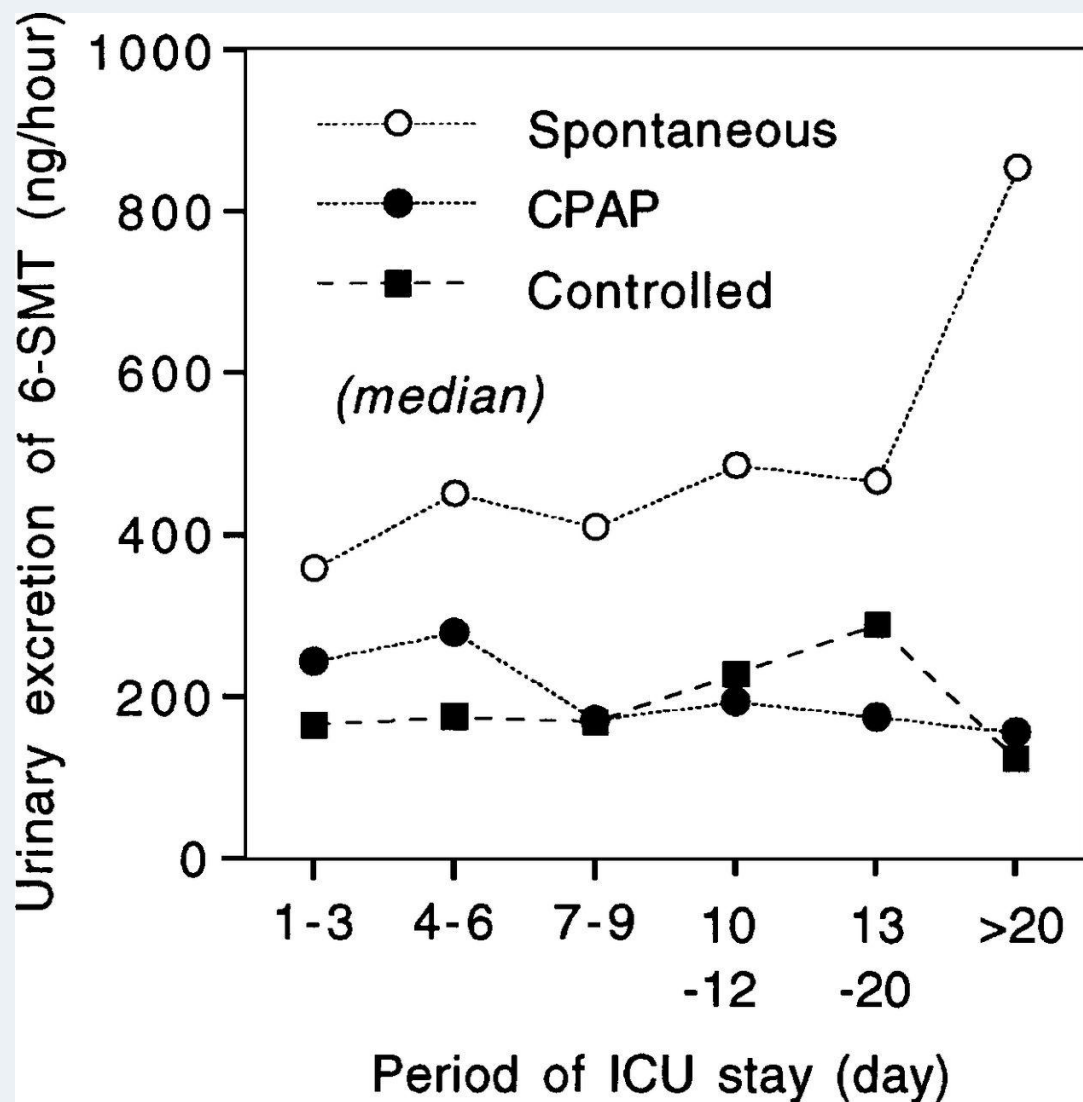
Ο ύπνος δρα ανασταλτικά στην ολονύκτια έκκριση TSH, ενώ η οξεία στέρηση ύπνου προκαλεί αύξηση της TSH, T₄ και T₃.

Ο ρόλος της μελατονίνης

- ▶ Η έκκριση μελατονίνης ρυθμίζεται από τον εσωτερικό βηματοδότη του υπερχιασματικού πυρήνα και επηρεάζεται από το φως.
- ▶ Η μελατονίνη συμμετέχει στη ρύθμιση του ημερήσιου κύκλου ύπνου-αφύπνισης.



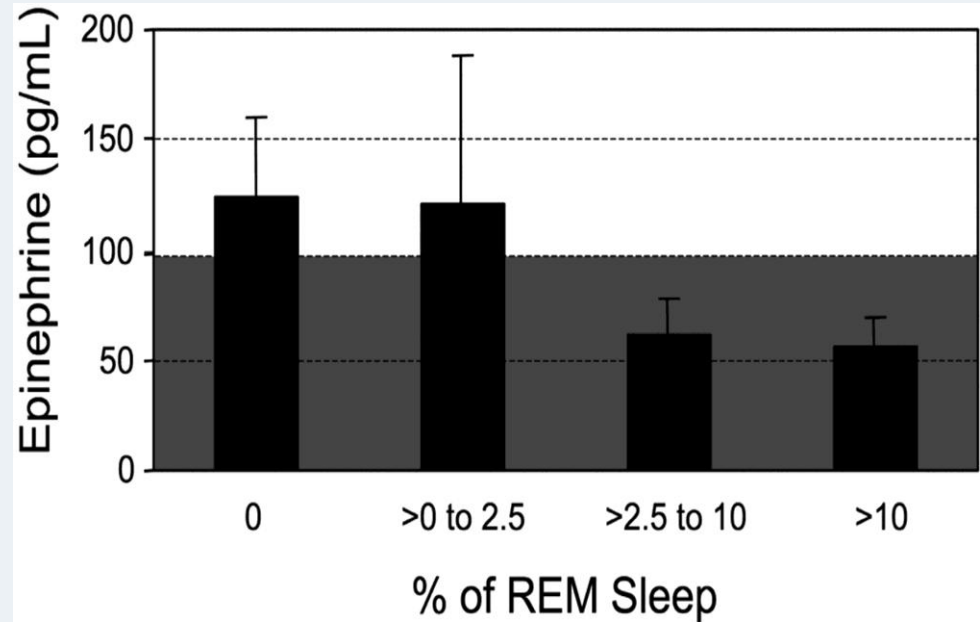
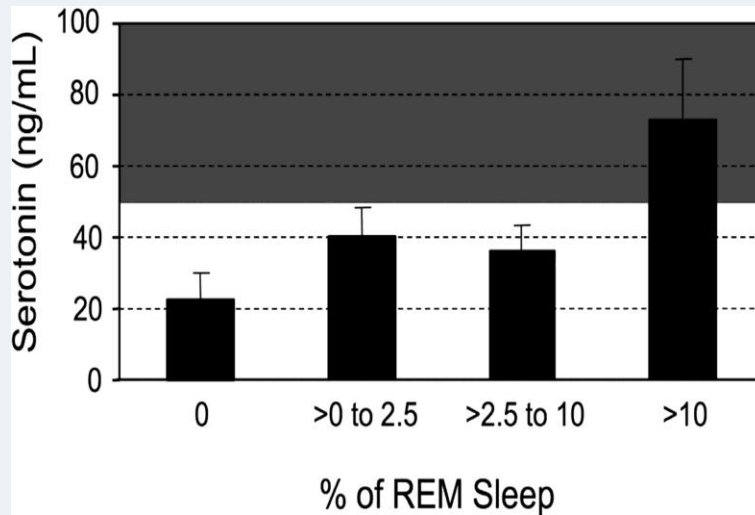
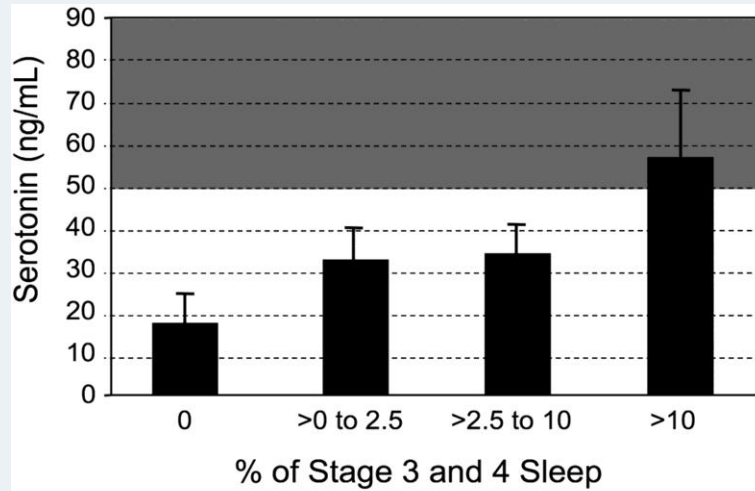
Low melatonin excretion during mechanical ventilation in the intensive care unit



•Ο φυσιολογικός κιρκάδιος ρυθμός χαρακτηρίζεται από υψηλή μελατονίνη τις βραδινές ώρες.

•Η μηχανική αναπνοή συνοδεύεται από κατάργηση της ρυθμικότητας και απουσία της νυχτερινής αιχμής στην έκκριση της μελατονίνης .

An Evaluation of the Neuroendocrine Response to Sleep in Pediatric Burn Patients



Gottschlich M M et al. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:317-326

Στέρηση ύπνου και εγκαυματική νόσος

	Στέρηση ύπνου	Εγκαυματική νόσος
Ορμονικές μεταβολές		
Κατεχολαμίνες	Αύξηση	Αύξηση
Κορτιζόλη	Αύξηση	Αύξηση
GH	Ελάττωση	Ελάττωση
DHEA	Ελάττωση	Ελάττωση
Σεροτονίνη	Ελάττωση	Ελάττωση
Μελατονίνη	Ελάττωση	Ελάττωση
Κλινικές εκδηλώσεις		
Γλυκόζη ορού	Αύξηση	Αύξηση
Κατανάλωση ενέργειας	Αύξηση	Αύξηση
Καταβολισμός	Αύξηση	Αύξηση
Σωματικό βάρος	Ελάττωση	Ελάττωση
Ικανότητα επούλωσης	Διαταραχή	Διαταραχή
Ανοσολογική λειτουργία	Διαταραχή	Διαταραχή
Συναισθηματική κατάσταση	Διαταραχή	Διαταραχή

Αντίσταση στην ινσουλίνη

- Η χρόνια στέρηση ύπνου προκαλεί αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία.



From: [Open Respir Med J](#). 2011; 5: 31–43.

Published online 2011 June 23. doi: 10.2174/1874306401105010031

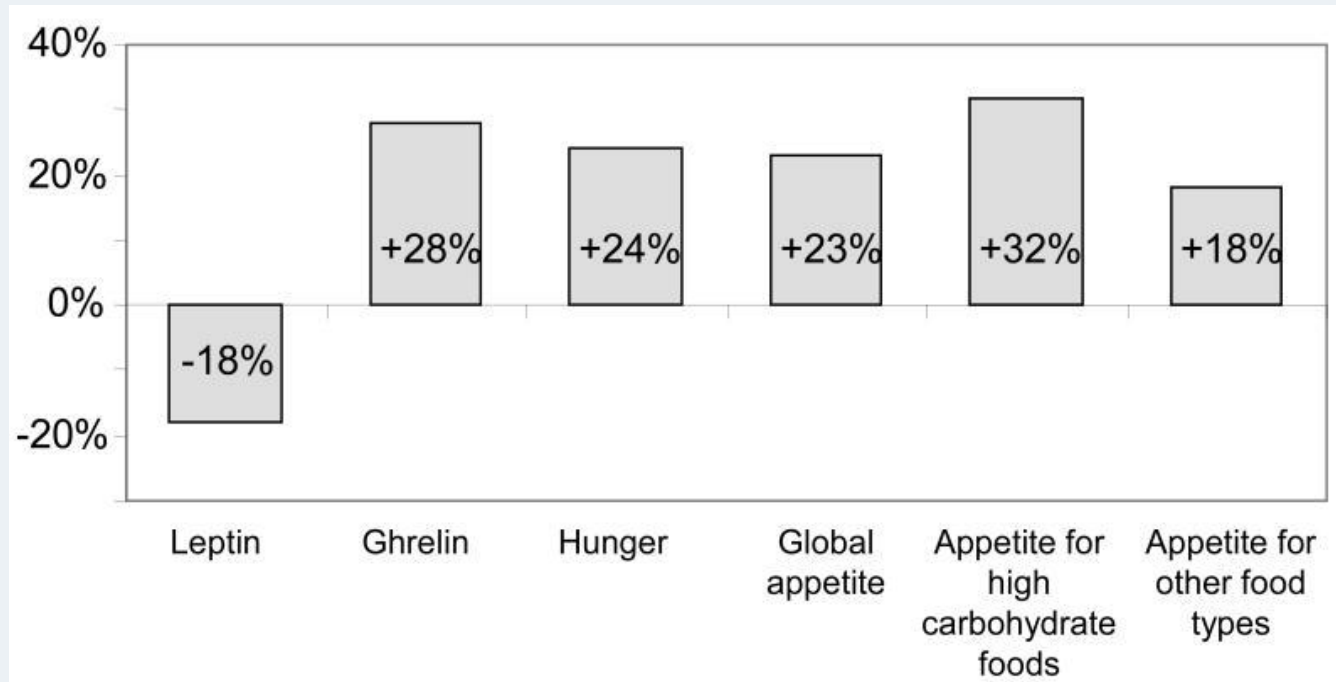
[Copyright License](#) ▶ [Request permission to reuse](#)

Table 1

Summary of Epidemiological Studies on Sleep Deprivation and Diabetes Mellitus

First Author	Year	Sample	Study Duration	Comments
Chaput <i>et al.</i> [135]	2007	740	3 years	Sleeping < 6 hours led to impaired glucose tolerance.
Mallonee <i>et al.</i> [136]	2005	2663	12 years	Difficulties maintaining sleep or short sleep duration are associated with increased incidence of diabetes in men.
Nilsson <i>et al.</i> [137]	2004	6599	14.8 ± 2.4 years	Sleep disturbances increased risk of diabetes.
Tuomilehto <i>et al.</i> [138]	2008	2800	2 years	Short (≤ 6 hours) or long (≥ 8 h) sleep duration increased risk of type 2 diabetes in middle-aged women but not in men.
Meisinger <i>et al.</i> [139]	2005	8300	11 years	Difficulty maintaining sleep was associated with an increased risk of type 2 diabetes in men and women.
Hayashino <i>et al.</i> [140]	2007	6509	6 years	Difficulty initiating sleep was associated with higher risks of diabetes in relatively healthy adults.
Kawakami <i>et al.</i> [141]	2004	2649	8 years	Sleep disturbances associated with 2-3 higher risk of diabetes.
Choi <i>et al.</i> [142]	2008	4222	1 year	Both short and long sleep durations was related to increased risk of the metabolic syndrome.
Gangwisch <i>et al.</i> [143]	2007	8992	10 years	Short sleep duration could be a significant risk factor for diabetes.
Xu <i>et al.</i> [145]	2010	10143	10 years	Day napping and short night sleeping was associated with diabetes.
Rafalson <i>et al.</i> [146]	2010	1455	6 years	Short sleep duration was associated with elevated risk of impaired fasting glucose, mediated via insulin resistance.
Yaggi <i>et al.</i> [147]	2006	1709	18 years	Short and long sleep durations increase risk of diabetes.
Hall <i>et al.</i> [148]	2008	1214	cross-sectional study	Sleep duration is a significant correlate of the metabolic syndrome.
Facco <i>et al.</i> [163]	2010	189	During Pregnancy	Short sleep duration was associated with glucose intolerance in pregnancy.
Qui <i>et al.</i> [153]	2010	1290	During Pregnancy	The results suggest an association of short sleep duration with glucose intolerance and gestational diabetes.

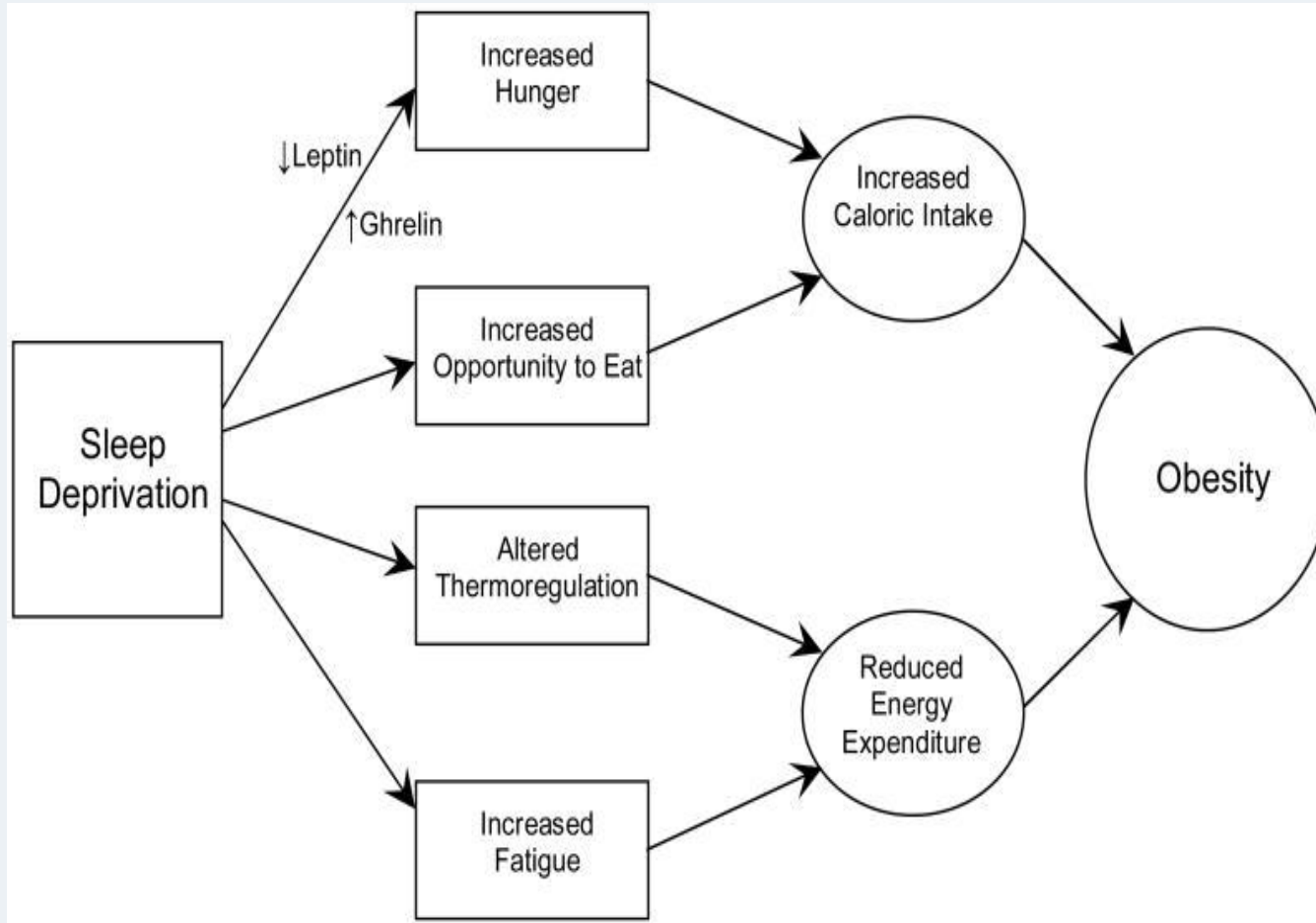
Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11:163 – 168



Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004 Dec 7; 141(11):846-50.



Έλλειψη ύπνου και παχυσαρκία



Ο ύπνος βραχείας διάρκειας και η έλλειψη ύπνου προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους ιδίως σε νεαρά άτομα.



Εκδηλώσεις από την ψυχική σφαίρα

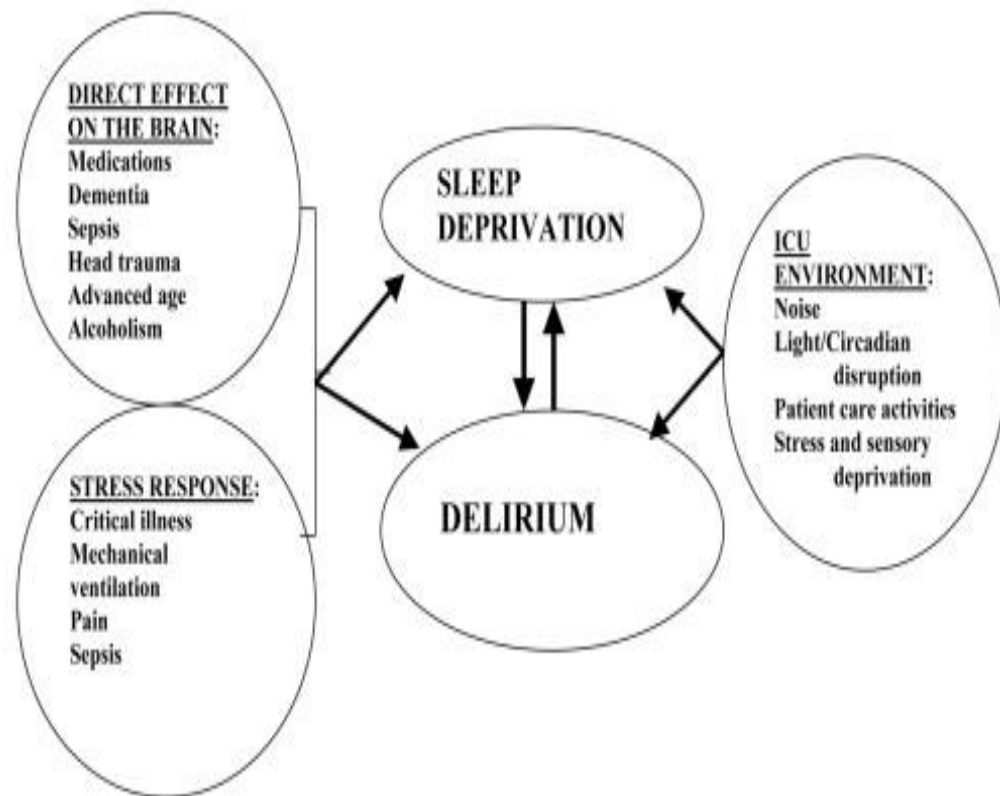




Οι διαταραχές ύπνου σε ασθενείς ΜΕΘ έχουν συσχετισθεί με:

- ▶ Παραλήρημα (delirium)
- ▶ Κατάθλιψη
- ▶ Μετατραυματική αγχώδη διαταραχή (post-traumatic stress disorder, PTSD)

Έλλειψη ύπνου και delirium στη ΜΕΘ



Η σχέση μεταξύ των διαταραχών του ύπνου στη ΜΕΘ και της εμφάνισης delirium είναι αμφίδρομη και πολύπλοκη.

Delirium vs. sleep disruption

Κλινικές εκδηλώσεις

- Διαταραχή προσοχής
- Κυμαινόμενο επίπεδο συνείδησης
- Διαταραχή της αντίληψης
- Καθυστερημένη αποκατάσταση

Παράγοντες κινδύνου

- Εισαγωγή στη ΜΕΘ
- Μηχανικός αερισμός
- Πόνος
- Stress
- Προηγούμενη διαταραχή αντίληψης
- Μεγάλη ηλικία
- Αλκοολισμός
- Κατάθλιψη
- Σήψη
- Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
- Φάρμακα (κατασταλτικά, αντιχολινεργικά, συμπαθομιμητικά, κορτικοειδή, αντιεπιληπτικά)

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

- Μείωση ακετυλοχολίνης
- Περίσσεια ντοπαμίνης
- Διαταραχές μεταβολισμού στο ΚΝΣ

Delirium: Is sleep important?

Paula L. Watson, Piero Ceriana, Francesco Fanfulla

Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology 2012 ; 26 : 355 - 366

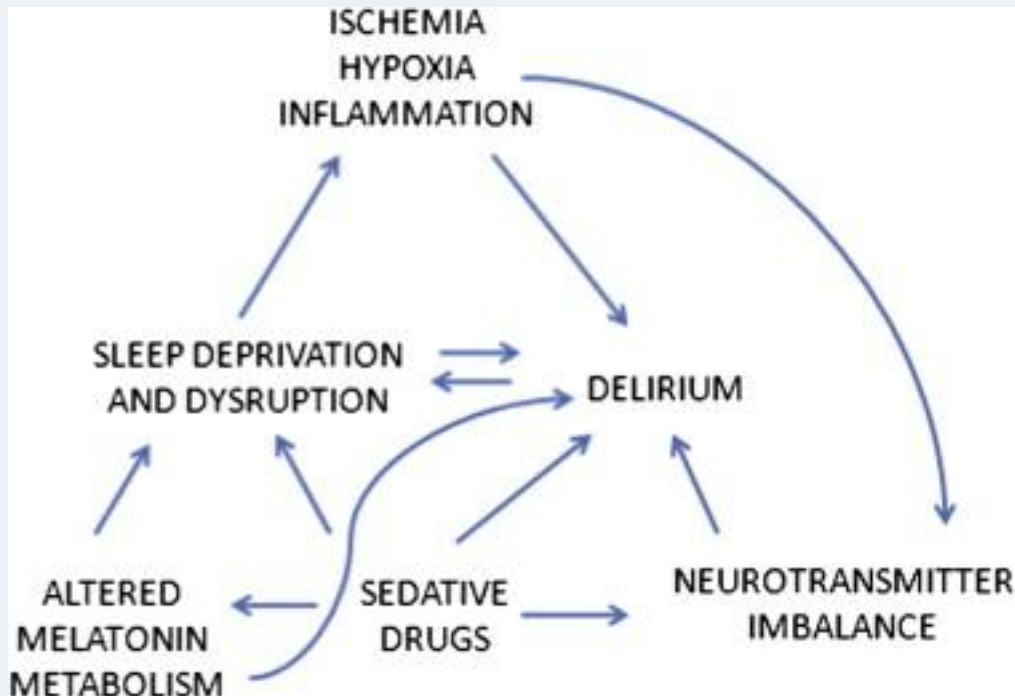


Fig.1 Possible common pathophysiological pathways between delirium and sleep disruption.

• Παρότι ο μηχανισμός πρόκλησης delirium δεν έχει διασαφηνιστεί, η επικρατούσα υπόθεση είναι ότι οφείλεται σε διαταραχή της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστών, κυρίως της ντοπαμίνης και της ακετυλοχολίνης.

• Οι ίδιοι νευροδιαβιβαστές εμπλέκονται και στις διαταραχές του ύπνου.

• Άλλος νευροδιαβιβαστής που πιθανόν συμμετέχει είναι η τρυπτοφάνη, πρόδρομο μόριο της μελατονίνης. Η τρυπτοφάνη καθορίζει μερικώς και τον τύπο του delirium (υπερεργικό, υποεργικό).

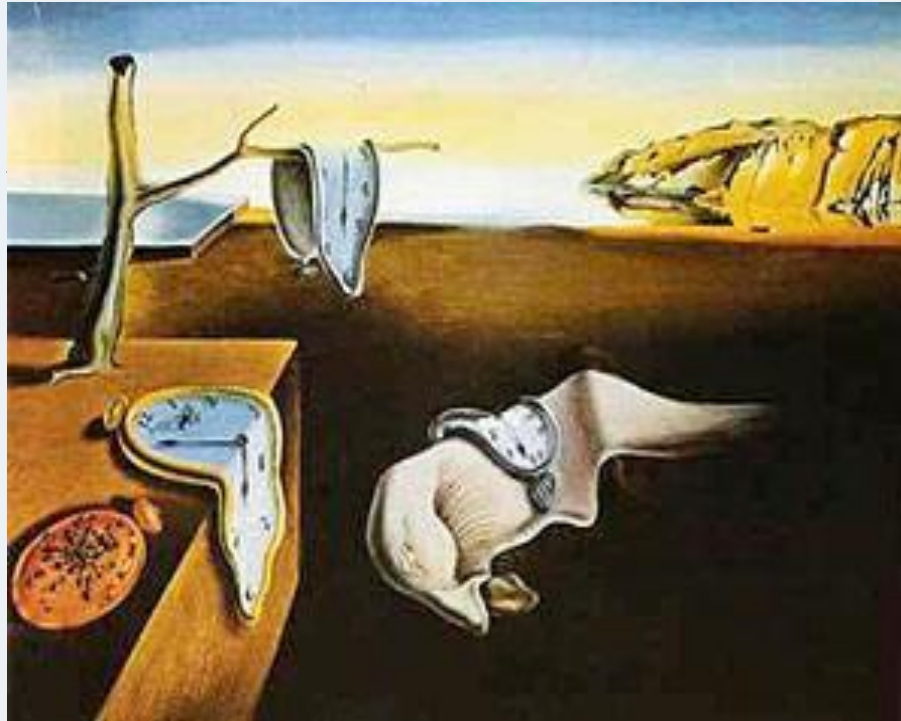
Διαταραχές ύπνου και post-traumatic stress disorder (PTSD)



- ▶ Ο ύπνος ευνοεί την απαρτίωση της μνήμης που εξαλείφει τους φόβους (*fear extinction memory*).
- ▶ Οι ασθενείς με PTSD εμφανίζουν:
 1. διαταραχή της διαχείρισης του φόβου,
 2. ανεπαρκή απαλοιφή των εξαρτημένων από τον φόβο αντιδράσεων και
 3. πτωχή ανάκληση της απαλοιφής.

Pace-Schott et al. Sleep Promotes Generalization of Extinction of Conditioned Fear *Sleep* 2009;32: 19–26





- ▶ Κατά το χρονικό μεταίχμιο εγρήγορσης-ύπνου, οι ασθενείς ΜΕΘ εμφανίζουν τις λεγόμενες **υπναγωγικές ψευδαισθήσεις (hypnagogic hallucinations)**.
- ▶ Οι ψευδαισθήσεις αυτές αποσπούν την προσοχή τους από τυχόν εξωτερικά ερεθίσματα, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται αρνητικά η μνήμη εξωτερικών γεγονότων.
- ▶ Αυτό εξηγεί μερικώς το γιατί οι ασθενείς ΜΕΘ θυμούνται πολύ λίγο τα πραγματικά εξωτερικά γεγονότα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, ενώ έχουν ζωηρές, λεπτομερείς και συχνά τρομακτικές αναμνήσεις από τις ψευδαισθήσεις τους.

Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care.

Jones, Christina; Griffiths, Richard; MD, FRCP; Humphris, Gerry; PhD, M; Skirrow, Paul

Critical Care Medicine 2001;29:573-580

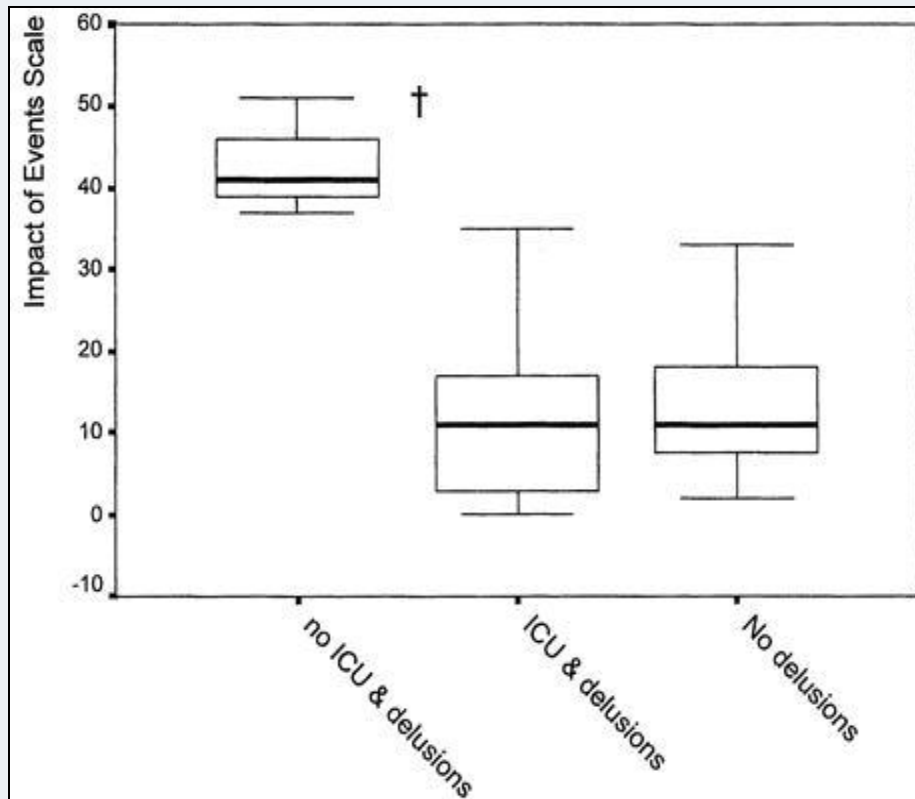



Figure 2 . Box and whisker plots of Impact of Events Scale (IES) scores at 8 wks for the three patient groups categorized according to factual and delusional memories of the intensive care unit (ICU) at 2 wks. †Group with significantly higher scores than other groups (Mann-Whitney unpaired tests, $p < .001$).

Η ανάκληση μόνο ψευδαισθητικών αναμνήσεων (**delusional memory**) και όχι πραγματικών (**factual memory**) σε ασθενείς μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση PTSD.



Έκβαση ασθενών-Άλλες συνέπειες



ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ



- ▶ Μετά από μία νύχτα αϋπνίας, σε ασθενείς με ΧΑΠ σημειώνεται σημαντική μείωση της FEV_1 και της FVC και μείωση της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης.

Phillips BA et al. *Chest* 1987;91:29 – 32

- ▶ Υγιείς εθελοντές με στέρηση ύπνου 24 – 30 h εμφανίζουν σημαντική κόπωση των αναπνευστικών μυών.

Chen HI et al. *Am Rev Resp Dis* 1989;140:907 – 909

- ▶ και μείωση 17 – 24% της απάντησης στην υπερκαπνία.

Schiffmann PL et al. *Chest* 1983;84:695 – 698

- ▶ Τα παραπάνω δεν επιβεβαιώνονται από όλες τις μελέτες.

Sprengler CM et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1124 - 1128



ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- ▶ Ο διακοπτόμενος ύπνος προκαλεί μεγαλύτερη τάση σύμπτωσης των ανώτερων αεραγωγών, που μπορεί να επιδεινώσει πιθανή αποφρακτική άπνοια και να δημιουργήσει προβλήματα μετά την αποδιασώληνωση των ασθενών.

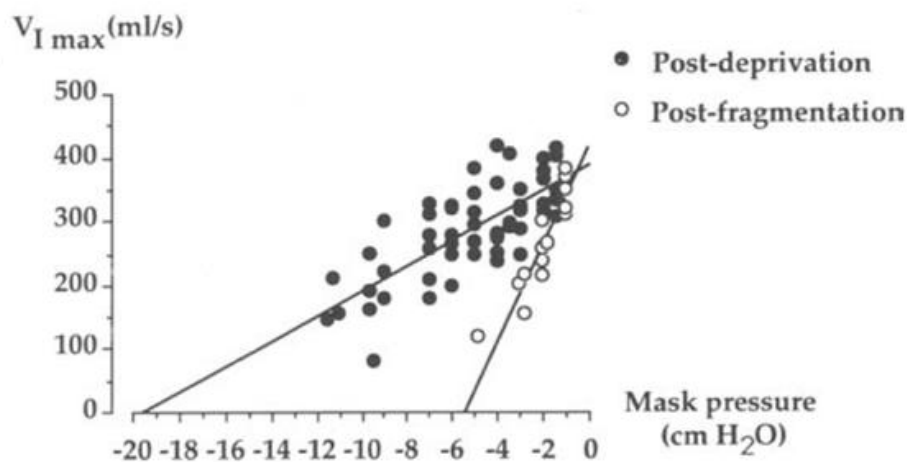


Figure 3. Example of the relationships between mask pressure and the maximal inspiratory flow during continuous negative airway pressure maneuvers in a typical subject. Closed circles represent data obtained after sleep deprivation, and open circles represent data obtained after sleep fragmentation. Critical pressure is determined from the linear relationship between these variables and corresponds to the pressure at which flow is zero.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

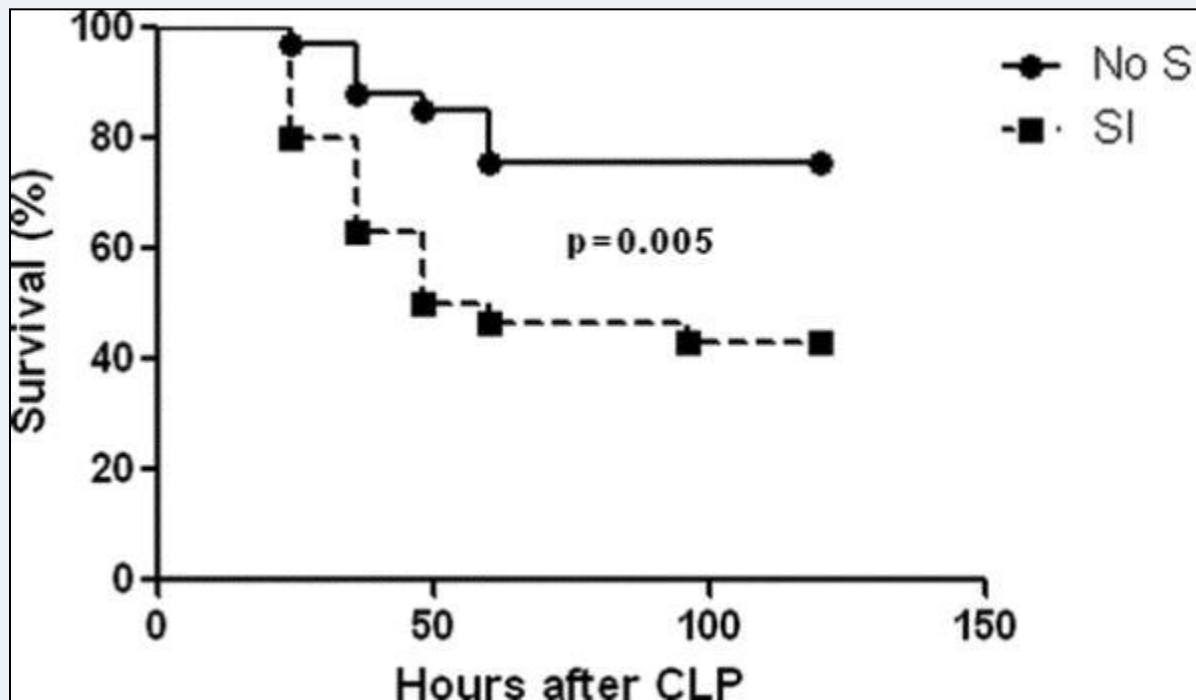
- ▶ Μελέτες έχουν δείξει ότι η έλλειψη ύπνου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΕΜ.
- ▶ Φαίνεται ότι παίζει ρόλο η απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών, που προκαλούν ρήξεις στις αθηρωματικές πλάκες των αγγείων.
- ▶ Δεν είναι γνωστό, αν οι ασθενείς ΜΕΘ με έλλειψη ύπνου εμφανίζουν πιο συχνά οξέα στεφανιαία σύνδρομα.



Sleep Deprivation After Septic Insult Increases Mortality Independent of Age.

Friese, Randall; Bruns, Brandon; Sinton, Christopher

Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care 2009; 66:50-54



- Τυχαιοποιημένο πείραμα σε μύς

- Απολίνωση τυφλού και παρακέντηση

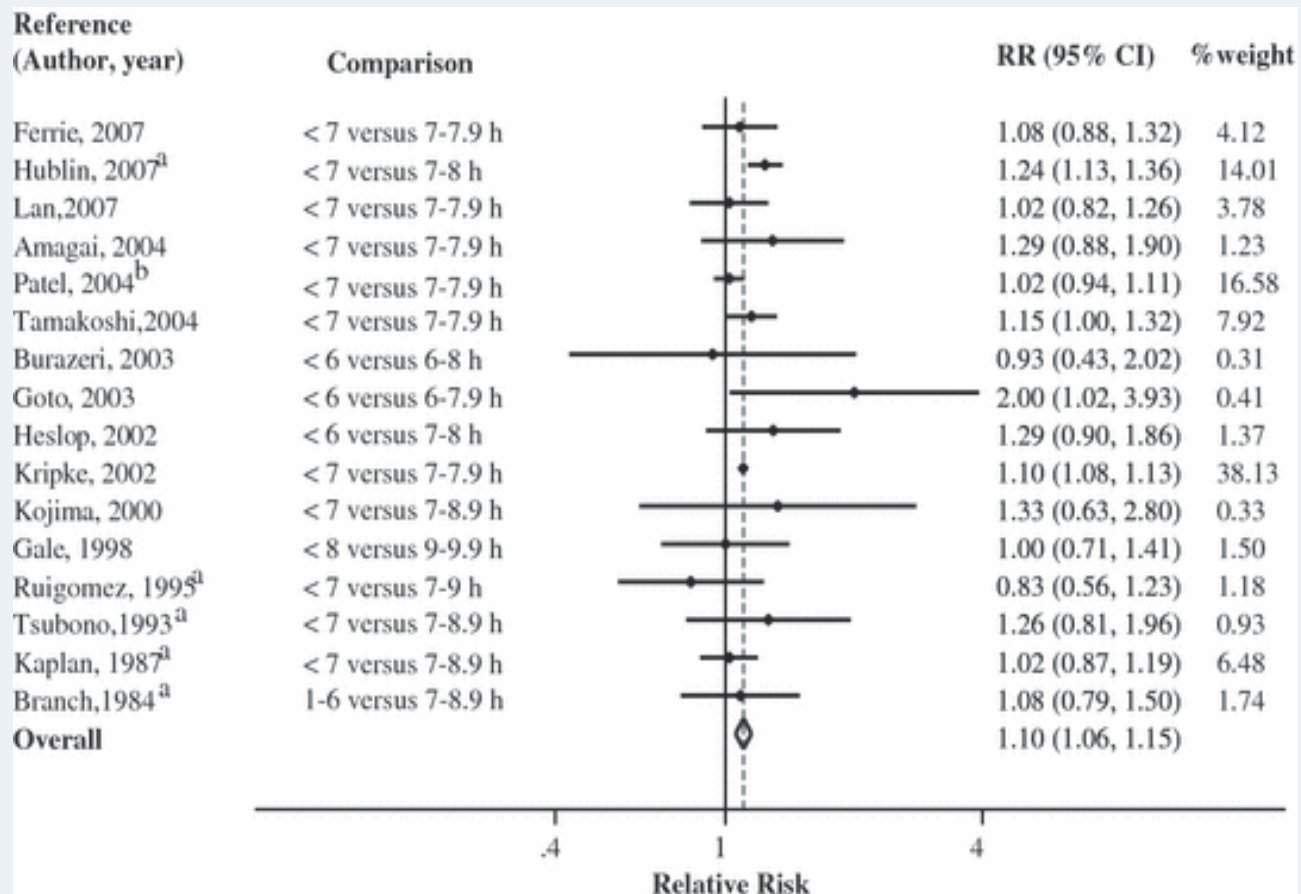
- Στέρση ύπνου 48h vs. κανονική ανάρρωση

Fig. 2. Five-day survival curve after CLP with and without SI stimulus for 48 hours. SI, sleep interruption; CLP, cecal ligation and puncture.

- RR 3.29 (95% CI 1.42 – 7.63)

- Η συσχέτιση αυτή παρέμενε ακόμα και μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία των πειραματοζώων.

Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis



Δυσκολία κινητοποίησης-Παράταση νοσηλείας



- ▶ Η έλλειψη ύπνου μειώνει την ενέργεια και το επίπεδο δραστηριότητας, με αρνητικά αποτελέσματα στην ανάρρωση από βαριά νόσο με νοσηλεία σε ΜΕΘ.
- ▶ Οι ασθενείς με έλλειψη ύπνου κινητοποιούνται δυσκολότερα, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ.





ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ: ο ρόλος της στη ΜΕΘ

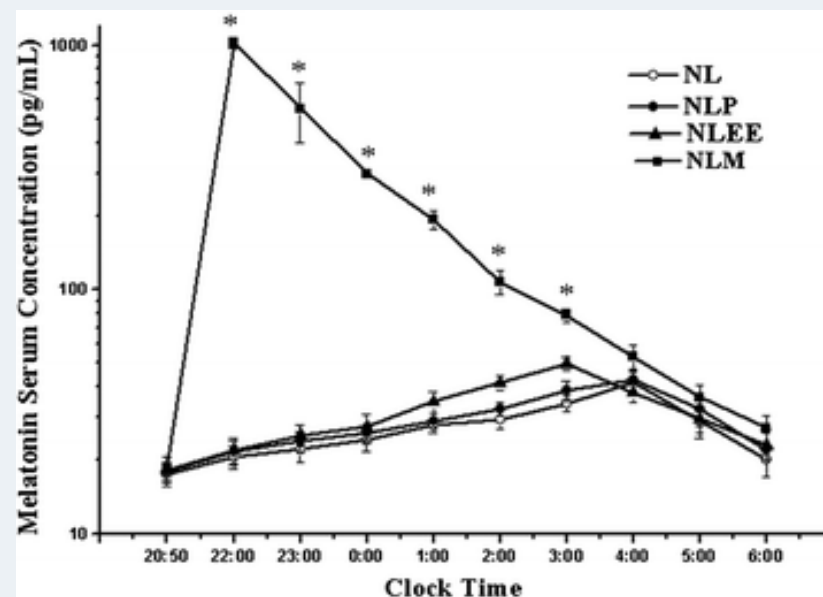
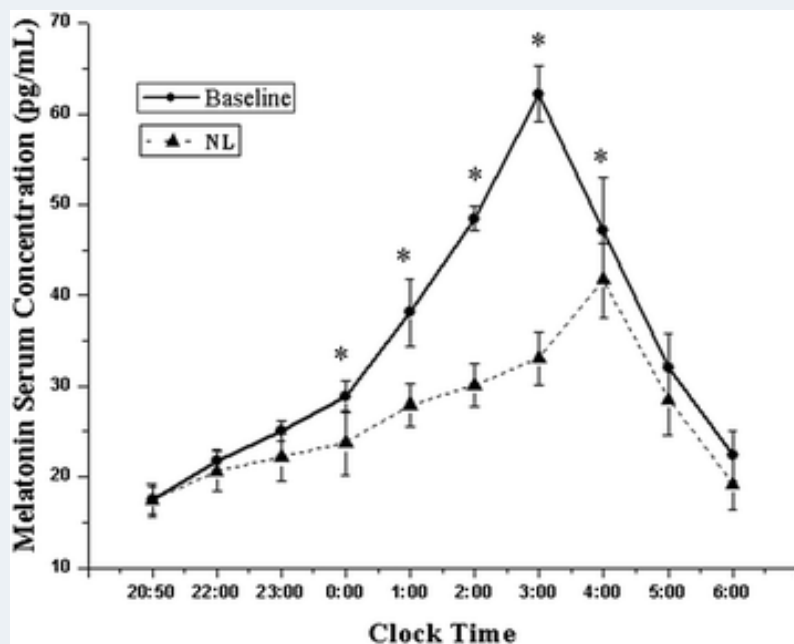


RESEARCH

Open Access

Effect of oral melatonin and wearing earplugs and eye masks on nocturnal sleep in healthy subjects in a simulated intensive care unit environment: which might be a more promising strategy for ICU sleep deprivation?

Hua-Wei Huang¹, Bo-Lu Zheng², Li Jiang¹, Zong-Tong Lin³, Guo-Bin Zhang^{4*}, Ling Shen^{3*} and Xiu-Ming Xi^{1*}



Melatonin levels in healthy subjects on the baseline night and on the simulated ICU noise and light (NL) night. Serum melatonin levels were measured in all subjects on baseline and NL nights for 9 h from 20:50 to 06:00. The graph depicts the nocturnal serum melatonin concentration. Points represent mean \pm SD. Solid circles, healthy subjects on the baseline night; solid triangles, healthy subjects on the NL night: * $P < 0.05$ at 0:00, 01:00, 02:00, 03:00 and 04:00 for comparison of the baseline and the NL night.

Serum melatonin concentration time profiles for different study conditions on night 8. Serum melatonin levels were measured at the end of the study period for 9 h from 20:50 to 06:00. The graph depicts the nocturnal serum melatonin concentration. Points represent mean \pm SD. Open circles, healthy subjects on simulated ICU noise and light (NL); solid circles, healthy subjects on NL plus placebo (NLP); solid triangles, healthy subjects on NL plus use of earplugs and eye masks (NLEE); solid squares, healthy subjects on NL plus melatonin (NLM): * $P < 0.05$ at 22:00, 23:00, 0:00, 01:00, 02:00 and 03:00, respectively, for comparison between the NLM and NL nights.

REVIEW

Open Access

Seven unconfirmed ideas to improve future ICU practice



John J. Marini^{1*}, Daniel De Backer², Can Ince^{3,4}, Mervyn Singer⁵, Frank Van Haren^{6,7,8}, Martin Westphal⁹
and Paul Wischmeyer¹⁰

Martin Westphal: Disruption of sleep patterns and circadian rhythms is an important and addressable cause of varied ICU morbidities

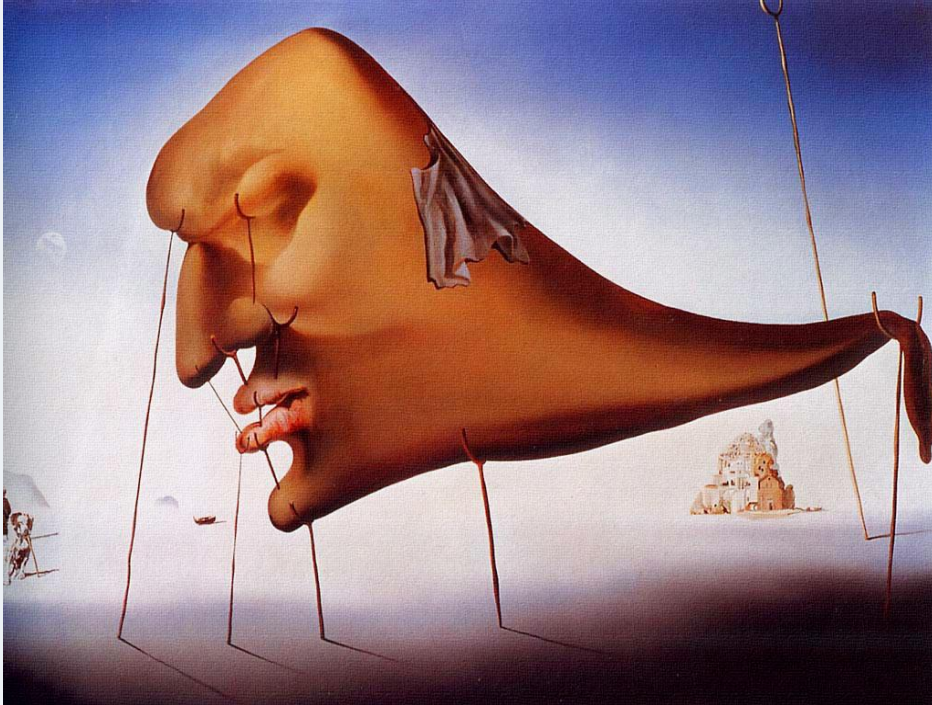
Η μελατονίνη μπορεί να ευεργετική δράση σε βαρέως πάσχοντες με πολλούς τρόπους:

- αποκατάσταση του κερκάρδιου ρυθμού
- βελτίωση της ποιότητας του ύπνου
- αντιοξειδωτικές ιδιότητες
- αντιμικροβιακή δράση
- ανοσοτροποποιητική ικανότητα

Idea: Melatonin should be administered to all critically ill patients able to receive it.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



- Ανοσολογικές διαταραχές
- Μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές
- Ψυχικές διαταραχές
- Αναπνευστικές διαταραχές
- Καρδιαγγειακές διαταραχές
- Ευαισθησία στον πόνο
- Αύξηση της θνητότητας
- Παράταση νοσηλείας στη ΜΕΘ
- Δυσκολία στην κινητοποίηση

Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα από μελέτες σε ασθενείς ΜΕΘ.





John William Waterhouse: Sleep and his half-brother, Death (1874)