52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Conférences d'Actualisation
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Troubles du sommeil du patient en réanimation.

J. Mantz*, T. Gauss, A. Restoux

Service d'Anesthésie réanimation Smur, Hôpital Beuajon, 100 Boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy

*Correspondant : e-mail: jean.mantz@bjn.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- Le sommeil du patient en réanimation est à la fois fragmenté et quasiment dépourvu de sommeil paradoxal.
- La polysomnographie, l'actigraphie et les questionnaires de qualité du sommeil sont les trois méthodes d'exploration du sommeil en réanimation.
- Le cycle nycthéméral des patients est perturbé en réanimation.
- Le mécanisme d'action de sédation et d'analgésie est différent de celui du sommeil physiologique qui lui, implique une déafférentation thalamique première.
- De nombreux facteurs perturbent le sommeil des patients en réanimation. L'environnement (bruit, lumière, soins…) ne représente qu'un tiers des causes de ces perturbations.
- Les perturbations du sommeil des patients en réanimation favorisent la survenue de confusions, mais ont également un impact somatique (fonctions immunitaires, morbidité, sevrage ventilatoire).
- L'impact des troubles du sommeil sur les fonctions cognitives à long terme reste à évaluer.
- La prévention et le traitement des troubles du sommeil des patients en réanimation restent mal connus. La limitation de la stimulation environnementale, la modification nocturne de la ventilation mécanique, ont montré une certaine efficacité. En revanche, la mélatonine ou l'administration nocturne d'agents de sédation n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.
- La dexmédétomidine possède des propriétés neuropharmacologiques uniques car elle préserve le sommeil non paradoxal mieux qu'aucun autre agent de sédation.

INTRODUCTION

L'environnement de la réanimation représente un milieu hostile pour les patients sou ventilation mécanique. Malgré des efforts considérables entrepris pour améliorer le confort

du patient en réanimation, la mortalité globale n'a pas diminué pendant les 20 dernières années. Ceci signifie que le rôle de facteurs jusque-là négligés en termes d'impact sur le devenir des patients doit être revu et corrigé. Ainsi, le sommeil est sévèrement perturbé quantitativement et qualitativement chez les patients de réanimation. Ces troubles sont présents chez une proportion très importante de patients et peuvent persister à distance du séjour en réanimation. Des données récentes suggèrent que les troubles du sommeil peuvent jouer un rôle important en matière de fragilisation des défenses immunitaires et aggraver ainsi le pronostic [1,2]. Dans cette brève revue, nous examinerons les principaux mécanismes du sommeil physiologique, les troubles du sommeil du patient de réanimation et leurs méthodes diagnostiques, les conséquences pronostiques des troubles du sommeil chez les patients de réanimation et les mesures préventives et thérapeutiques que l'on peut proposer pour améliorer la qualité du sommeil des patients de réanimation..

RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL.

L'alternance des cycles veille/sommeil représente une fonction physiologique vitale qui dépend le l'activité modulatrice de réseaux neuronaux originaires de structures corticales et sous-corticales. La synchronisation du cycle veille: sommeil avec le cycle jour:nuit implique une horloge interne localisée dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus qui contrôle la sécrétion de mélatonine. Un cycle de sommeil typique chez un sujet sain comporte une succession de stades de profondeur de sommeil croissants (sommeil lent) interrompus par de brèves phases de sommeil paradoxal [3]. La durée approximative d'un cycle complet est de 90 minutes et il se reproduit 5 à 6 fois par nuit. La proportion de sommeil paradoxal augmente durant la seconde partie de la nuit [4]. Le profil EEG des différents stades du sommeil est bien connu : le sommeil lent est caractérisé par des ondes lentes corticales de grande amplitude qui reflètent la mise en jeu progressive du pace-maker thalamique déclenchée par la déafférentation du thalamus de ses informations sensorielles à destination du noyau réticulaire du thalamus. On observe un passage d'un rythme alpha prédominant à un rythme thêta et delta du stade 1 au stade 4 du sommeil lent. Le sommeil paradoxal correspond à un tracé EEG de désynchronisation corticale proche de l'éveil (rythme beta).

DIFFERENCES ENTRE SOMMEIL PHYSIOLOGIQUE ET SEDATION/ANESTHESIE

Les agents de sédation et d'analgésie sont administrés chez une majorité de patients ventilés pour améliorer la tolérance à l'environnement de réanimation. Une question intrigante est de savoir s'il existe des mécanismes communs entre le sommeil physiologique et la production de la perte de conscience par ces agents pharmacologiques. Ainsi, le propofol induit une modification de l'activité EEG vers la production d'ondes lentes proches du sommeil non paradoxal. Cependant, des travaux récents ont montré de

façon très élégante que le site primaire de l'action hypnotique des agents de sédation et d'anesthésie était le cortex cérébral, avec comme cible élective le renforcement de la neurotransmission inhibitrice GABAergique, ou une diminution de la transmission excitatrice. L'hypnose, l'immobilité et l'amnésie induites par les anesthésiques sont liées à l'action des ces agents sur des récepteurs et/ou des canaux ioniques couples à des neurotransmetteurs (GABA). C'est le cas du propofol et des benzodiazépines [5]. La circuiterie néocorticale est donc une cible cruciale dans l'action hypnotique des agents de sédation et d'anesthésie, du fait de la présence de récepteurs GABA-A dans ces aires cérébrales. Les anesthésiques peuvent interrompre l'équilibre de certains circuits neuronaux impliqués dans la génération du sommeil lent, comme le circuit partant du locus ceruleus et allant jusqu'à l'hypothalamus. Cette interruption survient par l'extinction pharmacologique de l'activité des neurones noradrenergiques du locus ceruleus via la stimulation d'autorécepteurs de type alpha2 (dexmédétomidine) ou au niveau du noyau tubéromamillaire par les anesthésiques agonistes des récepteurs GABA-A [5-7]. La déafférentation des systèmes d'éveil se produit également au cours des phases de sommeil lent, ce qui conduit à des oscillations lentes thalamocorticales de fréquence 1 Hz. Des travaux récents suggèrent que l'intégration des informations corticales est perdue à la fois pendant le sommeil lent et la sédation/anesthésie [8]. L'altération de l'intégration corticale des informations survient avant que l'activité des structures sous-corticales (noyau sous-thalamique) ne soit touchée par les anesthésiques [9]. Bien que les mécanismes du sommeil physiologique et de la sédation puissent emprunter des voies communes, la sédation ne peut être assimilée à la production de sommeil physiologique.

METHODES D'EXPLORATION DU SOMMEIL CHEZ LES PATIENTS DE RÉANIMATION..

La polysomnographie représente le gold standard de la mesure du sommeil. Une mesure appropriée nécessite l'enregistrement d'au moins 3 signaux, 2 électro-oculogrammes et un signal EMG sous-mental [1]. Des signaux comme la respiration, la saturation artérielle en oxygène, l'ECG, les mouvements thoraco-abdominaux doivent également être enregistrés, le bruit et la lumière étant optionnels. La polysomnographie est facilement réalisable en laboratoire de physiologie du sommeil chez le volontaire, mais est beaucoup plus compliquée de réalisation chez le patient de réanimation. Une des raisons principales à cela est la difficulté d'obtenir un tracé EEG fiable du fait des interférences des autres moniteurs avec l'EEG. Il existe maintenant de petits appareils utilisables au lit du patient qui devraient pouvoir simplifier ces mesures en réanimation. Point important, les mesures doivent couvrir une période suffisamment longue, au moins 24 heures, du fait de la perturbation des cycles veille-sommeil chez le patient de réanimation, ce qui favorise les périodes de sommeil diurne. Par ailleurs, la mesure du sommeil en réanimation révèle des différences avec le sommeil de volontaires sains, car la sédation, l'altération de la conscience ou une pathologie pré-existante sont des causes directes de troubles du sommeil.

L'actigraphie est un moyen simple et facile d'utilisation qui a montré son utilité en matière de mesure du sommeil en réanimation. Cependant, l'actigraphie mesure les mouvements des membres, et non l'EEG. Ainsi, elle sous-estime généralement le délai d'endormissement, car beaucoup de patients peuvent être réveillés et immmobiles pendant une période significative de temps avant que ne soit détectée du sommeil à l'EEG [10]. Des facteurs spécifiques tels que les neuromyopathies ou des déficits moteurs constituent des limites importantes de l'actigraphie en réanimation. Elle doit donc être interprétée avec prudence dans ce contexte [11]. La validité d'autres méthodes dérivées de l'EEG, comme l'index bispectral, n'a pas été étudiée.
Les questionnaires spécifiques constituent un moyen simple, réaliste, mais subjectif, d'apprécier la qualité du sommeil chez le patient de réanimation. Ils consistent à interviewer les patients à distance de leur séjour en réanimation à l'aide de questionnaires comme celui de Richard-Campbell. Celui-ci comporte unbe échelle visuelle analogique de 5 items [12]. Cette approche doit être considérée pour les patients de réanimation, car l'environnement, les comorbidités et al polymédication rendent très difficiles l'identification de prédicteurs indépendants de l'altération de la structure du sommeil en réanimation.

PERTURBATIONS DU SOMMEIL CHEZ LES PATIENTS DE RÉANIMATION.

Caractéristiques.

La structure du sommeil est sévèrement altérée chez les patients de réanimation intubés ventilés [1,2,13]. La privation de sommeil est l'un des événements les plus pénibles rapportés par les patients après la réanimation [14]. Il est intéressant de noter que les troubles du sommeil persistent plusieurs semaines à plusieurs mois chez certains patients après leur séjour en réanimation. Un nombre croissant d'études cliniques et expérimentales récentes suggère que les troubles du sommeil peuvent influencer négativement le pronostic des patients en réanimation, prolonger le sevrage de la ventilation mécanique ou favoriser la survenue de troubles cognitifs à long terme.
Les résultats des études cliniques sur le sommeil en réanimation doivent être interprétés avec la prudence nécessaire du fait des limites méthodologiques rencontrées. Ces limites comprennent, un nombre de patients limité, la variabilité des méthodes de mesure du sommeil et les limites inhérentes à ces méthodes de mesure. Les enregistrements polysomnographiques indiquent que l'organisation des phases du sommeil est sévèrement altérée chez les patients intubés ventilés. La proportion de sommeil lent de phase représente jusqu'à 60% du sommeil des patients de réanimation, alors que cette valeur est inférieure à 5% chez le sujet sain. Plus généralement, des résultats contradictoires entre les études ont été rapports du fait de différences entre les sous-populations de patients étudiées (patients chirurgicaux ou médicaux, scores de sévérité à l'admission…) [1]. Par exemple, le sommeil paradoxal est fortement réduit durant la première nuit postopératoire.

La fragmentation du sommeil représente une autre caractéristique du sommeil des patients intubés ventilés en réanimation. La nuit est interrompue par de multiples épisodes d'éveil clinique ou EEG chez ces patients [1]. Le rythme circadien et al sécrétion de mélatonine sont altérés chez les patients de réanimation, mais la relation de causalité entre ce phénomène et.la privation de sommeil reste à établir.

Facteurs perturbant le sommeil des patients de réanimation.

La compréhension des troubles du sommeil chez le patient de réanimation pose plus de questions qu'elle n'en résout à l'heure actuelle. Par exemple, l'impact de facteurs aussi importants que la sévérité de la pathologie sur la qualité du sommeil reste inconnu. Dans une étude, des patients admis pour syndrome coronaire aigu présentaient des altérations sévères de l'architecture du sommeil (augmentation du nombre d'épisodes d'éveil, diminution du sommeil paradoxal, malgré un ajustement sur les facteurs environnementaux identifiés comme perturbateurs du sommeil [15]).

Environnement de la réanimation.

L'environnement hostile inclut le bruit des alarmes, la lumière 24h/24 dans les chambres et les soins périodiques. Il est intéressant de constater que les éléments de l'environnement ne représentent qu'un tiers des épisodes d'éveil des patients en réanimation [Gabor AJRCCM]. La perte d'activité physique peut également favoriser la privation de sommeil. Ceci a été suggéré dans une étude sur des volontaires sains maintenus dans l'immobilité et qui ont développé des perturbations rapides du cycle veille-sommeil avec une prédominance de sommeil diurne [13]. La qualité du sommeil n'a pas été mesurée dans l'étude de Schweickert [16]. La sévérité des pathologies peut également influencer la qualité du sommeil des patients. Dans l'étude de Gabor et al. [13], les patients hospitalisés en réanimation avaient des durées de sommeil plus courtes et une diminution de la durée de leur sommeil lent par rapport à des volontaires dormants, dans la réanimation au même moment.

Ventilation mécanique.

Les mécanismes par lesquels la ventilation mécanique perturbe les cycles veille-sommeil sont encore incomplètement élucidés. Un point particulièrement intéressant, mais non encore résolu, est la discordance entre les effets bénéfiques de la ventilation mécanique en pression positive qui améliore le sommeil chez les patients atteints de syndromes d'apnées du sommeil, et les effets adverses de la ventilation mécanique en aide inspiratoire sur la qualité du sommeil chez les patents de réanimation. Une hypothèse intéressante a été formulée: en aide inspiratoire, le niveau d'aide utilise pendant la journée peut devenir excessif pendant le sommeil, ce qui induit une hyperventilation avec hypocapnie et de fréquents épisodes d'éveils par apnée. Cette hypothèse tend à être confirmée par plusieurs

études. L'une d'entre elles a montré que le mode ventilation assistée contrôlée permettait de préserver la qualité du sommeil mieux que le mode aide inspiratoire [17]. Le rôle de l'asynchronie entre le patient et le ventilateur dans les perturbations du sommeil a été examine dans un essai randomisé en crossover dans lequel chaque patient a bénéficié de la ventilation sur le mode assisté-contrôlé ou aide inspiratoire pendant la première nuit, et vice-versa la deuxième nuit [18]. Le mode de ventilation assistée contrôlée a été associé à une diminution du nombre d'éveils (16 (range 2-74) versus 9 (range 1-41) et une meilleure qualité de sommeil avec augmentation de phases de sommeil lent et paradoxal que le mode en pression assistée. Pendant la nuit, la $PaCO_2$ était plus élevée avec la ventilation assistée contrôlée qu'avec la pression assistée du fait de volumes courants et de ventilation minute plus faibles. Enfin, l'asynchronie entre le patient et le ventilateur était plus faible, et corrélée au nombre d'épisodes d'éveil par heure. Une troisième étude effectuée sur des patients intubés et ventilés à la suite d'une décompensation aiguë de BPCO a confirmé ces données [19]. Dans une autre étude, l'effet de la ventilation assistée contrôlée avec autoflow et volume assisté (PAV+) a été comparé à la pression assistée sur la qualité du sommeil. Le mode PAV+ n'a pas altéré la qualité du sommeil malgré des épisodes fréquents et brefs d'occlusion téléinspiratoire [20]. Bien que ces études aient inclus peu de patients, elles indiquent que la ventilation mécanique a un impact sur le sommeil, et fournissent des hypothèses intéressantes d'amélioration du sommeil en réanimation en réduisant au maximum l'asynchronie entre le patient et le ventilateur pendant la nuit.

Médicaments.

Les patients de réanimation sont polymédiqués, et un nombre important de ces médicaments est susceptible d'interférer avec le sommeil [21]. L'impact de chaque médicament sur l'architecture du sommeil peut être évalué de façon satisfaisante chez des volontaires. En revanche, ceci n'est pas réaliste dans le contexte de la réanimation. Plusieurs points doivent être soulignés. Les agents de sedation comme le propofol ou les benzodiazepines induisent une réduction du métabolisme, une hypotonie et une diminution de la vigilance, qu I peuvent être observése dans le contexte du sommeil physiologique. Ces modifications sont laors réversibles par un stimulus externe, ce qui n'est pas le cas sous sédation pharmacologique. Par ailleurs, la privation de sommeil facilite l'induction de l'anesthésie chez les rongeurs [22]. Une anesthésie par perfusion de propofol (20 min) chez des patients bénéficiant d'une colonoscopie augmente la durée de sommeil diurne pendant les 48 heures suivant le geste, sans pour autant modifier la quantité de sommeil nocturne [23,24]. Le propofol diminue également la sécrétion de mélatonine chez le rat [25]. Dès lors, il ne peut être recommandé d'augmenter les posologies d'agents de sédation la nuit dans le but d'améliorer le sommeil nocturne. L'impact du régime de sédation (intermittente versus continue, analgésie prédominante versus sédation et analgésie) sur la qualité du sommeil n'a pas été examiné [26,27] Un syndrome de sevrage peut être observé à l'arrêt de la sédation chez le patient intubé ventilé. L'impact de ce syndrome, ou de tout

autre épisode confusionnel sur la qualité du sommeil reste inconnu. De nombreux médicaments interfèrent avec le sommeil chez les volontaires mais la relevance de ces données chez le patient de réanimation reste à démontrer. Le rôle des catécholamines reste à déterminer. Les morphiniques peuvent contribuer à diminuer la qualité du sommeil en induisant une baisse des taux d'adenosine dans l'hypothalamus antérieur [28].

Impact des troubles du sommeil en réanimation.

Il existe des données expérimentales suggérant que les troubles du sommeil ont un impact pronostique négatif, et des données cliniques montrant qu'ils retardant le sevrage de la ventilation mécanique et favorisent l'apparition de dysfonctions cognitives à long terme. Chez des rongeurs soumis à une privation de sommeil, on assiste à une surexpression très rapide d'une multitude de gènes impliqués dans des fonctions cellulaires majeures, comme la plasticité. Les animaux développent une cachexie, des septicémies et parfois meurent. Une explication possible est l'altération des fonctions immunitaires par la privation de sommeil [2]. Chez le volontaire sain, la restriction de sommeil altère l'activité des cellules NK et des globules blancs in vitro. On a également montré un lien entre le sommeil, le rythme circadian et les hormones ou cytokines pro-inflammatoires suggérant que la privation de sommeil peut affaiblir les défenses anti-infectieuses. L'administration du lipopolysaccharide induit une altération dose-dépendante de la structure du sommeil. La privation de sommeil produit une balance azotée négative qui peut affecter la fonction diaphragmatique [1,2]. Alors que ces effets n'ont pas de conséquences chez le volontaire sain, elles peuvent être à l'origine d'une prolongation de ventilation mécanique chez le patient de réanimation. Récemment, il a été montré que la qualité du sommeil et l'absence de confusion était corrélée au succès de la ventilation non invasive chez les patients insuffisants respiratoires [29]. La confusion est une complication fréquente et grave survenant chez les patients hospitalisés en réanimation [30]. Il n'est pas démontré que la confusion induit des troubles du sommeil, mais on est tenté de spéculer qu'il existe un lien entre les dysfonctions cognitives à distance de la réanimation et les troubles du sommeil survenus pendant la réanimation. Ces perturbations cognitives à distance de la réanimation sont sévères et portent essentiellement sur les domaines de la mémoire de travail, l'attention et les fonctions exécutives, toutes fonctions particulièrement sensibles à la privation de sommeil [31]. Le lien entre syndrome de stress post-traumatique (PTSD) et les troubles du sommeil survenus au cours du séjour en réanimation restent à déterminer.

Comment améliorer la qualité du sommeil des patients de réanimation ?

L'amélioration du sommeil des patients en réanimation représente un changement culturel important pour les réanimateurs et les anesthésistes réanimateurs eux-mêmes. Le rôle non prouvé, mais fortement suggéré, des perturbations des cycles veille-sommeil sur le pronostic à distance des patients de réanimation doit être pris en considération.

L'amélioration de la qualité du sommeil des patients de réanimation nécessite une stratégie multimodale comprenant un minimum de perurbations environnementales, une synchronisation maximale nocturrne entre le patient et son ventilateur et l'utilisation de molécules favorisant le sommeil. .

IL est compliqué de vouloir à la fois assurer la tranquillité nocturne du patient et d'être en mesure d'intervenir en urgence 24h/24 dans la chambre des patients. Cependant, tout doit être tenté pour trouver le juste compromis entre la tranquillité et la sécurité du patient. Il est recommandé de réduire le bruit à l'intérieur des unités de soins la nuit. La baisse des tonalités des alarmes n'est pas recommandée pour des raisons de sécurité, mais un effort particulier doit porter sur les conversations du personnel de nuit. Le rôle de la baisse de la lumière la nuit, ou mieux, de la synchronisation de la lumière avec le rythme nycthéméral doit être souligné, car cela contribue à préserver les cycles de sécrétion de mélatonine l'hormone inductrice du sommeil [32]. Bien que leur efficacité soit limitée, des boules auriculaires et des masques oculaires peuvent améliorer la perception du sommeil. Cependant, le nombre d'épisodes d'éveil reste inchangé [33]. Il convient également d'encourager au minimum d'interventions infirmières nocturnes les patients les moins sévères, ceci s'applique en matière de soins, amis aussi de prises de sang. L'efficacité de la mise en place de ces mesures dans une unité nécessite une large sensibilisation des équipes soignantes à cette problématique, et donc une équipe médicale convaincue. Il peut être utile de disposer d'horloges afin de restaurer la notion de cycle nycthéméral. Attention à utiliser des horloges numériques de 0 à 24 heures dans ce cas.

Les données en faveur de la correction d'une asynchronie entre le patient et son ventilateur durant la nuit justifient un effort dans cette direction. Chez les patients ventilés en mode aide inspiratoire, il est opportun de réduire le niveau d'aide pendant la nuit, ou de passer à un mode de type ventilation assistée-contrôlée afin de diminuer le nombre d'apnées nocturnes et d'épisodes d'éveil qui en découle. Une suggestion intéressante serait d'établir un niveau seuil de paCO2 en matière d'apnée, et de le monitorer.

Les interventions pharmacologiques destinées à améliorer le sommeil des patients de réanimation constituent une approche passionnante pour le futur proche. La prévention du syndrome de sevrage aux agents de sédation nécessite un monitorage et une titration de l'administration de ces agents. Il est possible que la supplémentation en mélatonine chez certains patients, comme les patients atteints de BPCO, puisse être utile et faciliter indirectement le sevrage ventilatoire. La dexmédétomidine représente une voie extrêmement intéressante en matière de régime de sédation et d'analgésie des patients de réanimation. Cet agent ets particulièrement prometteur en matière de préservation du sommeil physiologique, de confusion et de dysfonction cognitive. C'est un alpha2-agoniste assez sélectif qui présente des propriétés uniques parmi les agents de sédation et d'analgésie disponibles à l'heure actuelle : elle est sédative, analgésique, sympatholytique, elle ne déprime pas la ventilation. C'est un excellent protecteur expérimental dans de nombreux modèles d'ischémie cérébrale expérimentale, y compris dans des expériences de post-conditionnement [34]. Le tracé EEG des patients sous dexmedetomidine est proche du

sommeil lent [35]. Cette propriété en fait un excellent candidat pour atténuer les troubles du sommeil des patients de réanimation et ses conséquences. L'efficacité et la sécurité d'emploi de cet agent pont été montrées dans deux essais récents. Dans ces deux études, les patients sédatifs par la dexmédétomidine ont eu moins de jours de coma et de confusion qu'avec une benzodiazépine (lorazépam ou midazolam). En outre, bien qu'il n'y ait pas de différence en termes de mortalité, une tendance à une meilleure survie a été retrouvée dans le sous-groupe des patients septiques [36,37].

CONCLUSION

Les domaines de la sédation et de l'analgésie en réanimation sont à l'orée d'une ère passionnante. Des fonctions physiologiques, comme le sommeil, ont été négligées pendant des années, alors que ce thème devient maintenant un sujet d'intérêt majeur sur le plan pronostique. Il reste à déterminer si les perturbations du sommeil en réanimation sont un véritable prédicteur de mortalité ou un simple marqueur pronostique secondaire.

REFERENCES

1. Drouot X, Cabello B, d'Ortho MP, Brochard L. Sleep in the intensive care unit. Sleep Med Rev 2008; 12: 391-403
2. Friese RS. Sleep and recovery from critical illness and injury: a review of theory, current practice and future directions. Crit Care Med 2008; 36: 697-705
3. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: BIS/BRI, University of California, 1968
4. Bournes RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients: pharmacological considerations. Anaesthesia 2004; 59: 374-84
5. Franks NP: General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. Nature Rev Neurosci 2008; 9: 370-86
6. Nelson LE, Guo TZ, Lu, J, Saper CB, Franks NP, Maze M. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA-A receptors in an endogenous sleep pathway. Nature Neurosci 2002; 5: 979-84
7. Nelson L, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The α2-adrenoceptor dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. Anesthesiology 2003; 98: 428-36
8. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. Science 2008; 322: 876-80
9. Velly L, Rey MF, Bruder NJ, Gouvitsos FA, Witjas T, Regis JM, et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. Anesthesiology 2007; 107: 202-12

10. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. Sleep 2007; 30: 519-29
11. Beecroft JM, Ward M, Younes M, Crombach S, Smith O, Hanly PJ. Sleep monitoring in the intensive care unit: comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. Intensive Care Med 2008; 34: 2076-83
12. Nicolas A, Aizpitarte E, Iruarrizaga A, Vazquez M, Margall A, Asiaian C. Perception of night-time sleep by surgical patients in an intensive care unit. Nursing in Critical Care 2008; 13: 25-33
13. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. Am J Resp Crit Care Med 2003; 167: 708-15
14. Simini B. Patients'perceptions of intensive care. Lancet 1999; 354: 571-2
15. BaHammann A. Sleep quality of patients with acute myocardial infarction outside the CCU environment: a premiminary study. Med Sci Monit 2006; 12: CR 168-72
16. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in ùmechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 1874-82
17. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. Am J Resp Crit Care Med 2002; 166; 1423-9
18. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, Pasero D, Mirabella L, Braghiroli A, et al. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. Crit Care Med 2007; 35: 1048-54
19. Toublanc B, Rose D, Glerant JC, François G, Mayeux I, Rodenstein D, et al. Assist-control ventilation vs low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. Intensive Care Med 2007; 33: 1148-54
20. Alexopolou 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: 1139-47
21. Bourne RS, Mills GH, Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. Crit Care 2008; 12: R52
22. 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. Anesthesiology 2002; 97: 906-11
23. Dispersyn G, Touitou Y, Coste O, Jouffroy L, Lleu JC, Challet E, et al. Desynchronization of daily rest-activity rhythm in the days following light propofol anesthesia for colonoscopy. Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 51-5
24. Dyspersin G, Pain L, Challet E, Touitou Y. General anesthetics effects on circadian temporal structure: an update. Chronobiol Int 2008; 25: 835-50

25. Challet E, Gourlemen S, Pevet P, Oberling P, Pain L. Reciprocal relationships between general (propofol) anesthesia and circadian time in rats. Neuropsychopharmacology 2007; 32: 728-35
26. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 2000; 342: 1471-7
27. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. Lancet 2010; 375: 475-80
28. Kumar AB, Brennan TJ. Pain assessment, sedation, and analgesic administration in the intensive care unit. Anesthesiology 2009; 11: 1787-8
29. Roche Campo F, Drout X, Thille AW, Galia F, Cabello B, d'Ortho MP, et al. Poor sleep quality is associated with late non-invasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. Crit Care Med 2010; 38: 477-85
30. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. Crit Care 2008; 12: S3
31. Griffiths RD, Jones C. The intensive care unit diary and posttraumatic stress disorder. Crit Care Med 2009; 37: 2145
32. Perras B, Meier M, Dodt C. Light and darkness fail to regulate melatonin release in critically ill humans. Intensive Care Med 2007; 33: 1954-8
33. Richardson A, Allsop M, Coghill E, Turnock C. Earplugs and eyemasks do they improve critical care patients' sleep? Nursing in Critical Care 2007; 12: 278-86
34. Dahmani S, Rouelle D, Gressens P, Mantz J. Characterization of the postconditioning effect of dexmedetomidine in mouse organotypic hippocampal slice sultures exposed to oxygen and glucose deprivation. Anesthesiology 2010; 112: 373-83
35. Huuponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, Sarkela M, SaastamonenA, Snapir A, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 289-94
36. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch P, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA 2009; 301: 489-99
37. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidinevs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. JAMA 2007; 298: 2644-53