



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**ΟΙ ΚΙΡΚΑΔΙΟΙ ΡΥΘΜΟΙ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ**

ΔΟΥΡΟΥ ΑΓΓΕΛΙΚΗ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΠΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

**ΟΙ ΚΙΡΚΑΔΙΟΙ ΡΥΘΜΟΙ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ**

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**ΟΙ ΚΙΡΚΑΔΙΟΙ ΡΥΘΜΟΙ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ**

ΔΟΥΡΟΥ ΑΓΓΕΛΙΚΗΣ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑΣ ΠΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αν. Καθηγητής Α. ΣΤΑΜΑΤΑΚΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

Καθηγητής Γ. ΦΙΛΑΝΤΙΣΗΣ

Επικ. Καθηγητής Θ. ΚΑΤΣΟΥΛΑΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία και τα συμπεράσματά της σε οποιαδήποτε μορφή αποτελούν συνιδιοκτησία του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και του φοιτητή. Οι προαναφερόμενοι διατηρούν το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής (τμηματικά ή συνολικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να αναφέρεται ο τίτλος, ο συγγραφέας, ο επιβλέπων καθηγητής και το εν λόγω τμήμα του ΕΚΠΑ.

Η έγκριση της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας από το Τμήμα Νοσηλευτικής δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

Ο/Η υποφαινόμενος/η δηλώνω υπεύθυνα ότι η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία είναι εξ' ολοκλήρου δικό μου έργο και συγγράφηκε ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών του Τμήματος Νοσηλευτικής. Δηλώνω υπεύθυνα ότι κατά τη συγγραφή ακολούθησα την πρέπουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία αποφυγής λογοκλοπής. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Υπογραφή

Ονοματεπώνυμο Φοιτητή

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος.....	6
Γενικό Μέρος.....	7-21
Ειδικό Μέρος.....	22
Εισαγωγή.....	22
Υλικό και Μέθοδοι.....	23
Αποτελέσματα.....	23-46
Συζήτηση.....	46-48
Συμπεράσματα.....	49
Βιβλιογραφία.....	50-54
Περίληψη.....	55
Abstract.....	56

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία με τίτλο **«Οι κirkάδιοι ρυθμοί σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας»** εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών του τμήματος Νοσηλευτικής του ΕΚΠΑ. Αυτό που με έκανε να επιλέξω το συγκεκριμένο θέμα είναι ένα μάθημα, στα πλαίσια του ΠΜΣ, από την κα Άννα Κορομπέλη, επικεντρωμένο στους κirkάδιους ρυθμούς σε ασθενείς ΜΕΘ.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κο Σταματάκη Αντώνη, που συνέβαλε σε πολύ μεγάλο βαθμό στην εκπόνηση και ολοκλήρωση της διατριβής, με τις συμβουλές του και τις παρατηρήσεις του καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής. Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Κορομπέλη, που με το μάθημά της και την καθοδήγηση της στα αρχικά στάδια της εργασίας με βοήθησε σε μεγάλο βαθμό. Δεν θα ήθελα να παραλείψω να ευχαριστήσω τα μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής κο Φιλντίση Γεώργιο και κο Κατσούλα Θεόδωρο. Τέλος, θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου, που με υποστήριξαν στην επιλογή μου να φοιτήσω στο ΠΜΣ, και οικονομικά και ψυχολογικά, αλλά και στην αδερφή μου και στους φίλους μου, που δίχως την ψυχολογική και ηθική υποστήριξή τους δεν θα είχα καταφέρει να ολοκληρώσω τη συγγραφή της διπλωματικής αυτής εργασίας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κιρκάδιοι ρυθμοί:

Οι καθημερινοί ρυθμοί στη φύση, όπως το άνοιγμα και το κλείσιμο των λουλουδιών, τα πρότυπα ύπνου και αφύπνισής μας και η σύνδεσή τους με τη διαρκή εναλλαγή μεταξύ νύχτας και ημέρας, είχαν αναγνωριστεί από την αρχαιότητα, αλλά η προέλευσή τους δεν ερευνήθηκε μέχρι το 18^ο αιώνα. Ο Γάλλος αστρονόμος Jean-Jacques d'Ortous de Mairan διεξήγαγε μία έρευνα για το κατά το πόσο τα φύλλα του φυτού *mimosa* άνοιγαν ως ανταπόκριση στο φως. Ενώ τα πειράματα του de Mairan ήταν τα πρώτα που αμφισβήτησαν την προέλευση τέτοιων ημερήσιων ρυθμών, ο Augustin de Candolle πιστώνεται την πρώτη πρόταση ότι προκύπτουν από ένα εσωτερικό μηχανισμό χρονομέτρησης. Το 1832 ο de Candolle κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ρυθμοί αναδίπλωσης και ξεδίπλωσης των φύλλων του φυτού *mimosa*, παρατηρούμενοι σε συνεχείς συνθήκες φωτός πρέπει να προέρχονται “μέσα από το φυτό”, και επειδή οι ρυθμοί αυτοί που παρατηρήθηκαν κάτω από αυτές τις συνθήκες εκφράζουν μία περίοδο περίπου 24 ωρών κατέληξαν να ονομάζονται κιρκάδιοι ρυθμοί, από τη λατινική *circa*=περίπου και *diem*=ημέρα. Με την πάροδο των χρόνων, όλο και περισσότεροι ερευνητές αναγνώρισαν ότι όχι μόνο τα φυτά, αλλά όλοι οι οργανισμοί, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, εμφανίζουν καθημερινούς ρυθμούς που παράγονται από ένα εσωτερικό χρονικό σύστημα ή από ένα ενδογενές βιολογικό ρολόι^[1]. Σε πειράματα που έγιναν σε ανθρώπους ή πειραματόζωα, με κράτηση σε προσωρινή απομόνωση, με στέρηση άμεσης επαφής με το ηλιακό φως ή τον κοινωνικό κόσμο, οι ημερήσιοι ρυθμοί δεν αποδιοργανώθηκαν ούτε εξαντλήθηκαν. Αντιθέτως συνέχιζαν με περίοδο περίπου μίας ημέρας. Το αποτέλεσμα αυτό καταδεικνύει την ύπαρξη εσωτερικών κιρκάδιων ρολογιών: αυτοσυντηρούμενων ενδογενών βιολογικών χρονομέτρων ^[2].

Η ανάπτυξη αυτού του εγγενούς συστήματος χρονομέτρησης οφείλεται στην προσαρμογή των οργανισμών στο εξωτερικό τους περιβάλλον, κατά τη διάρκεια της εξέλιξης. Ένας από τους κυριότερους εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι η κυκλική εναλλαγή από το φως στο σκοτάδι, ως συνέπεια της περιστροφής της γης γύρω από τον ήλιο. Για να αντιμετωπιστούν λοιπόν οι αλλαγές αυτές, τα φυτά και τα ζώα ανέπτυξαν το ενδογενές αυτό βιολογικό ρολόι, το οποίο χρονομετρεί με περίοδο περίπου 24 ωρών. Το σύστημα αυτό επιτρέπει στον οργανισμό να

προβλέπει τις επερχόμενες περιβαλλοντικές αλλαγές και ως εκ τούτου να έχει εγγενή πλεονεκτήματα. Πλέον είναι γνωστό ότι στον άνθρωπο πολλές ζωτικές φυσιολογικές, βιοχημικές και συμπεριφορικές διεργασίες, όπως η θερμοκρασία του σώματος, η συμπεριφορά της διατροφής, η έκκριση ορμονών και η ομοιοστάση της γλυκόζης επηρεάζονται από τους κιρκάδιους ρυθμούς^[3].

- **Φυσιολογία των κιρκάδιων ρυθμών:**

Το κιρκάδιο ρολόι του οργανισμού, ρυθμίζει όλες τις φυσιολογικές λειτουργίες που έχουν έναν ενδογενή ρυθμό διαμορφώνοντάς τον από νευρο-ενδοκρινολογικά σήματα. Οι ρυθμοί εισάγονται στο φυσικό τους περιβάλλον μέσω του φωτός, της σίτισης και άλλων κοινωνικών υποδείξεων, με το φως να είναι ο σημαντικότερος παράγοντας^[4]. Το κύριο ρολόι βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου (suprachiasmatic nucleus-SCN), ο οποίος δρα ως ο πρωταρχικός κιρκάδιος ταλαντωτής στον εγκέφαλο και βρίσκεται στον υποθάλαμο, στο οπίσθιο τμήμα του οπτικού χιάσματος και στο μέσο της πρόσθιας υποθαλαμικής περιοχής^[1]. Τα πρώτα δεδομένα ότι οι βλάβες του SCN διαταράσσουν σοβαρά ή καταργούν τελείως τους κιρκάδιους ρυθμούς τόσο σε συμπεριφορικές όσο και σε ενδοκρινολογικές λειτουργίες δημοσιεύθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1970. Ακολουθώντας αυτά τα αρχικά δεδομένα και μετά από εκτεταμένες έρευνες ανακαλύφθηκε ότι ο SCN είναι ικανός για αυτόνομη, αυτοσυντηρούμενη κιρκάδια ρυθμικότητα τόσο σε κυτταρικό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο ιστών^[5].

Ο SCN δεν καθορίζει μόνο τη χρονομέτρηση ύπνου και εγρήγορσης, αλλά ρυθμίζει και άλλους κιρκάδιους ρυθμούς που είναι ανεξάρτητοι από τον ύπνο, όπως τα επίπεδα της κορτιζόλης, την κεντρική θερμοκρασία σώματος και την έκκριση της μελατονίνης. Ο SCN συντονίζει μέσω νευρο-ορμονών τους περιφερικούς ταλαντωτές που βρίσκονται σε κάθε όργανο και ιστό και ευθυγραμμίζει αυτά τα περιφερικά ρολόγια με τον κεντρικό ρυθμό^[4].

Το πρώτο γονίδιο κιρκάδιου ρυθμού που ανακαλύφθηκε στα θηλαστικά ήταν το Clock (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) ένα γονίδιο που κωδικοποιεί πρωτεΐνες που επηρεάζουν τους κιρκάδιους κύκλους. Επιπρόσθετα του Clock, άλλα αναγνωρισμένα γονίδια θηλαστικών περιλαμβάνουν τα 3 γονίδια περιόδου [Period (Per), Per1, Per2, Per3] τα οποία είναι αρνητικά στοιχεία στον κιρκάδιο μεταγραφικό βρόχο- μέσω αλληλεπίδρασης με άλλες κιρκάδιες ρυθμιστικές πρωτεΐνες με τη

μεταφορά τους στον πυρήνα, 2 γονίδια κρυπτοχρώματος (Cryptochrome- Cry1 and Cry2) που αναστέλλουν το Clock, Bmal1, CK1ε (κασεϊνική κινάση ε), Rev-erba και Fxbl3, όλα εκ των οποίων εκφράζονται στους νευρώνες του SCN. Η ταλάντωση της έκφρασης των γονιδίων αυτών μπορεί να οδηγήσει σε παραλλαγές του κιρκάδιου ρυθμού και των λειτουργιών των οργάνων^[3,5].

Παρόλο που ερεθίσματα, όπως η θερμοκρασία, ο ήχος, η κατανάλωση φαγητού και οι κοινωνικές συναναστροφές συνεισφέρουν στη διαμόρφωση των κιρκάδιων ρυθμών, η 24ωρη περιβαλλοντική εναλλαγή μεταξύ φωτός και σκοταδιού είναι το κυριότερο σημείο για την κιρκάδια διέγερση στα περισσότερα θηλαστικά. Ένα εξειδικευμένο σύστημα προβολής από τον αμφιβληστροειδή, αναφερόμενο ως αμφιβληστροειδο-υποθαλαμική οδός (retinohypothalamic tract- RHT), είναι και απαραίτητο και επαρκές για την διέγερση μέσω φωτός του κιρκάδιου “βηματοδότη”^[1,6]. Η διέγερση του SCN στον κύκλο ημέρας/νύχτας σημαίνει ότι η περίοδος της ενδογενούς κιρκάδιας ταλάντωσης του SCN καθίσταται ίση με αυτή του κύκλου ημέρας/νύχτας. Η διέγερση αυτή παρέχει μια προβλέψιμη και κατάλληλη σχέση στον κύκλο ημέρας/νύχτας, έχοντας ως αποτέλεσμα την αναγνώριση της τοπικής ώρας. Για το λόγο αυτό ο SCN λέγεται ότι λειτουργεί ως βιολογικό ρολόι. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η διέγερση διαφέρει από τον απλό συγχρονισμό στις αλλαγές του κύκλου φωτός/σκοτόους, συνεπώς έχει μεγάλη πλαστικότητα και δυνατότητα προσαρμογής^[1].

Η χρήση του όρου βηματοδότης περιγράφει πολύ καλά το ρόλο του SCN στον κιρκάδιο ρυθμό. Παρόλα αυτά, το ευρύτερο κιρκάδιο σύστημα είναι πλέον γνωστό ότι αποτελείται από πολλαπλούς κιρκάδιους ταλαντωτές ευρέως διανεμημένους στον εγκέφαλο και το σώμα. Μετά την αποσαφήνιση των γονιδίων CLOCK του SCN, σύντομα έγινε εμφανές ότι η έκφραση αυτών δεν περιορίζεται μόνο εκεί, αλλά στην πραγματικότητα παρατηρείται και στον εγκέφαλο και στην περιφέρεια. Το πολυδιάστατο κιρκάδιο σύστημα περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό από αυτόνομα ρυθμικά κιρκάδια ρολόγια σε κύτταρα κατανεμημένα τόσο κεντρικά, όσο και στην περιφέρεια. Ο κιρκάδιος βηματοδότης βρίσκεται στον SCN, διεγείρεται από κύκλους φωτός/σκοταδιού και από άλλα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, και με τη σειρά του, εξυπηρετεί τη διέγερση και τον συγχρονισμό περιφερικών ρολογιών. Ενώ μερικοί περιφερικοί ιστοί μπορούν να εμφανίσουν αυτόνομη ρυθμικότητα, άλλοι μπορεί να την χάνουν απουσία των περιοδικών σημάτων του SCN. Μαζί, οι ιστοί που εξαρτώνται από τον SCN και αυτοί που δεν εξαρτώνται από αυτόν, έχουν ως

αποτέλεσμα τη ρυθμική συμπεριφορά (πρόσληψη τροφής, κινητική δραστηριότητα, λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, έκκριση ορμονών από τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων). -Αυτοί οι ρυθμοί με τη σειρά τους διεγείρουν άλλους ρυθμικούς μηχανισμούς (π.χ. διαθεσιμότητα γλυκόζης, επίπεδα κορτιζόλης και θερμοκρασία σώματος) που χρησιμεύουν στη διατήρηση του συγχρονισμού μεταξύ των ιστών της περιφέρειας. Παράλληλα, η δραστηριότητα των περιφερικών ταλαντωτών μπορούν να διεγείρουν ρυθμικά σήματα (περιφερικές ορμόνες, μεταβολικά σήματα)^[5].

- **Κιρκάδιοι ρυθμοί και ενδοκρινικό σύστημα:**

Μεταξύ των καλύτερα μελετημένων παραδειγμάτων ενδοκρινών παραγόντων που κυμαίνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι εκείνοι των οποίων η παραγωγή διέπεται από τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, όπως η κορτιζόλη, η αυξητική ορμόνη, η προλακτίνη και η θυροειδική ορμόνη. Άλλοι παράγοντες, όπως οι ορμόνες που είναι ευαίσθητες στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών (π.χ. ινσουλίνη) μεταβάλλουν τα επίπεδα της κυκλοφορίας τους εν μέρει, ως απάντηση στο περιβάλλον και τις συμπεριφορές, όπως οι κύκλοι φωτός/σκότους και σίτισης/νηστείας, που συνήθως συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι σημαντικότερες ορμόνες είναι^[7]:

Μελατονίνη: Η μελατονίνη παράγεται στην επίφυση του εγκεφάλου, υπό στενό έλεγχο του κεντρικού κιρκάδιου βηματοδότη στην περιοχή του SCN εντός του υποθαλάμου. Μια κύρια λειτουργία της μελατονίνης είναι η αναμετάδοση πληροφοριών σχετικά με τον περιβαλλοντικό κύκλο φωτός/σκότους, ειδικά σε ανταπόκριση στις αλλαγές του μήκους της ημέρας, πυροδοτώντας ενδοκρινικές αλλαγές. Η παραγωγή μελατονίνης είναι χαρακτηριστικά χαμηλή παρουσία φωτός και αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας, κατά τη διάρκεια της οποίας προκαλεί και υποστηρίζει τον ύπνο. Αξιοσημείωτες είναι οι πρόσθετες αναφερόμενες λειτουργίες της μελατονίνης ως αγγειοδραστικό, αντισπασμωδικό καθώς και ότι έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η ανεπάρκεια της μελατονίνης έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού και του ορθού-κόλου, ενώ πολυμορφισμοί στους υποδοχείς της μελατονίνης έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση διαβήτη. Η χορήγηση συμπληρωμάτων μελατονίνης έχει χρησιμοποιηθεί

στο κλινικό περιβάλλον, για τη θεραπεία της χειμερινής κατάθλιψης, πολλών διαταραχών του ύπνου και ως βοηθητική θεραπεία για την επιληψία^[7].

Κορτιζόλη και άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων: Η απελευθέρωση της κορτιζόλης από τον φλοιό των επινεφριδίων βρίσκεται υπό τη ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Η ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH) είναι ένα συστατικό αυτού του άξονα που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και μεταφέρεται μέσω του υποφυσιακού αγγειακού δικτύου στον πρόσθιο αδένα της υπόφυσης. Εκεί, η CRH ενεργοποιεί την απελευθέρωση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) στη γενική κυκλοφορία. Κατά τη δέσμευσή της σε υποδοχείς του επινεφριδιακού αδένα, η ACTH διεγείρει την απελευθέρωση της κορτιζόλης. Τα επίπεδα της κορτιζόλης στο αίμα επιδεικνύουν έναν ισχυρό, εξαρτώμενο από την ώρα της ημέρας, ρυθμό που η κορύφωσή τους είναι το πρωί (07:00-08:00). Με αυτόν τον τρόπο, θεωρείται ότι αυτή η καταβολική ορμόνη προετοιμάζει το σώμα για τις τυπικές καταπονήσεις που σχετίζονται με την αφύπνιση (π.χ. ενεργειακή ζήτηση). Η σταθερή σταδιακή αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης κατά τη διάρκεια της φάσης του ύπνου είναι συνεπής με το ρόλο της στην αναμονή της εγρήγορσης και της αυξημένης δραστηριότητας^[7].

Αυξητική ορμόνη: Η αυξητική ορμόνη (Growth Hormone- GH) παράγεται στην πρόσθια υπόφυση και εκκρίνεται ως απάντηση στις συνδιασμένες διεγερτικές και κατασταλτικές δράσεις αφενός της ορμόνης απελευθέρωσης της GH (GHRH) και αφετέρου της σωματοστατίνης, και οι δύο εκ των οποίων προέρχονται από τον υποθάλαμο. Η GH έχει συγκεκριμένες και ισχυρές επιδράσεις στο μεταβολισμό, κατά κανόνα αντίθετες από αυτές της ινσουλίνης. Τα επίπεδα της GH που κυκλοφορούν στο αίμα εμφανίζουν κιρκάδιες και μη κιρκάδιες μεταβολές, καθώς και σεξουαλικό διμορφισμό. Στις γυναίκες, η GH εκκρίνεται σε συχνές μη διακριτές κορυφές πιο ομοιόμορφου εύρους καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας με αυξημένη μέση έκκριση τη νύχτα (κατά τη διάρκεια του ύπνου). Στους άνδρες εκκρίνεται GH σε λιγότερους και περισσότερο διακριτούς παλμούς καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας και πάλι με μέγιστο εύρος τη νύχτας. Αυτός ο διμορφισμός παρατηρείται και στα παιδιά, με κορυφές σε κάθε περίπτωση μεγαλύτερες από αυτές των ενηλίκων. Παρόλο που ο ακριβής σκοπός της αύξησης της GH κατά τη διάρκεια της νύχτας δεν είναι γνωστός, οι πιθανότητες περιλαμβάνουν την προώθηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, την κινητοποίηση των τριγλυκεριδίων ή και τη σύνθεση/επισκευή πρωτεϊνών τη δεδομένη χρονική στιγμή^[7].

Ινσουλίνη: Η ινσουλίνη παράγεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και εκκρίνεται ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα θρεπτικών συστατικών που κυκλοφορούν στο αίμα, ιδιαίτερα της γλυκόζης. Η κύρια λειτουργία της, σε επίπεδο μεταβολισμού, είναι η διέγερση της χρήσης της γλυκόζης και της πρωτεϊνικής σύνθεσης από τους περιφερικούς ιστούς όπως το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και το λίπος. Αυτή η αναβολική ορμόνη αναστέλλει επίσης την οξειδωση των λιπαρών οξέων και επάγει τη μετατροπή των λιπαρών οξέων σε τριγλυκερίδια. Η έκκριση της ινσουλίνης στον άνθρωπο εμφανίζει ημερήσιο ρυθμό, με κορύφωση περίπου στις 17:00 (με ναδύρ στις 04:00). Αυτός ο ρυθμός είναι συνεπής με την αποθήκευση θρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της κατάστασης αφύπνισης/τροφοδοσίας και την επακόλουθη κινητοποίηση κατά της διάρκειας της περιόδου ύπνου/νηστείας^[7].

- **Κιρκάδιοι ρυθμοί και καρδιαγγειακό σύστημα:**

Η λειτουργική οργάνωση του καρδιαγγειακού συστήματος παρουσιάζει σαφή κιρκάδια ρυθμικότητα. Η διατήρηση της φυσιολογικής δομής του κιρκάδιου ρυθμού από το επίπεδο του καρδιομυοκυττάρου στο σύστημα του οργάνου φαίνεται να είναι απαραίτητη για την υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος και την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο ξαφνικός καρδιακός θάνατος εμφανίζονται πολύ περισσότερο από το αναμενόμενο κατά το πρωί. Επιπλέον, οι υπερκοιλιακές και οι κοιλιακές αρρυθμίες διαφόρων τύπων παρουσιάζουν συγκεκριμένα μοντέλα ημέρας-νύχτας, με τις κοιλιακές αρρυθμίες (ταχυκαρδίες, κοιλιακή μαρμαρυγή και κοιλιακός περυγισμός) να έχουν μεγαλύτερη συχνότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας σε σύγκριση με τη νύχτα, καθώς και η κοιλιακή μαρμαρυγή, αντιστοίχως, να έχει μεγαλύτερη συχνότητα το πρωί και κατά τη διάρκεια της ημερήσιας δραστηριότητας παρά κατά την περίοδο του ύπνου. Επίσης, διαφορετικά μοτίβα κιρκάδιου ρυθμού της αρτηριακής πίεσης έχουν βρεθεί στην αρτηριακή υπέρταση, σε σχέση με τον διαφορετικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τέτοια χρονικά μοτίβα προκύπτουν από την κιρκάδια περιοδικότητα σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν χρονικά προβλέψιμες διαφορές στην ευαισθησία και την αντίσταση σε κυκλικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που προκαλούν αυτά τα

κλινικά συμβάντα. Οι κιρκάδιοι ρυθμοί μπορούν, επίσης, να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των καρδιαγγειακών και άλλων φαρμάκων^[8].

Κιρκάδιοι ρυθμοί στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό:

Η συστολική (ΣΑΠ) και η διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση εμφανίζουν ξεχωριστό 24ωρο μοτίβο. Στις λεγόμενες φυσιολογικές τιμές, η κατά μέσο όρο, η ΑΠ μειώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου κατά 10-20% σε σχέση με το μέσο όρο της ημέρας. Κατά τη διάρκεια της ημέρας, εκδηλώνονται συνήθως δύο κορυφές της ΑΠ, η πρώτη και πιο εμφανής λίγο μετά το πρωινό ξύπνημα και η δεύτερη αργά το απόγευμα ή νωρίς το βράδυ, με ένα μικρό ναδίρ στο μέσο του απογεύματος. Σε υγιείς νεαρούς ενήλικες, η άμεση άνοδος της ΣΑΠ το πρωί ανέρχεται περίπου στα 20-25mmHg, αλλά στους ηλικιωμένους μπορεί να είναι αρκετά μεγάλη, της τάξεως των 40-60mmHg. Οι κλινήρεις ασθενείς, ανεξάρτητα αν είναι νορμοτασικοί ή υπερτασικοί ή αν έχουν σταθερό καρδιακό ρυθμό παρουσιάζουν σημαντική μείωση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου, με πιο έντονο το φαινόμενο στους άνδρες^[8].

Το κιρκάδιο πρότυπο του καρδιακού ρυθμού σχετίζεται στενά με τη ΣΑΠ και τη ΔΑΠ σε κανονικές συνθήκες και παρουσιάζει ισχυρή γενετική εξάρτηση όσον αφορά το μέσο όρο της ημέρας, το πλάτος διακύμανσης και το χρόνο αιχμής κατά τη διάρκεια των 24 ωρών^[8]. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ο καρδιακός ρυθμός είναι υψηλός κατά τη διάρκεια της ημέρας και χαμηλός τη νύχτα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού, όπως έχει αξιολογηθεί από παραμέτρους συχνότητας, είναι χαμηλή κατά τη διάρκεια της ημέρας και ταλαντεύεται συγχρονισμένα με τους κύκλους non-REM-REM στη χρονική διάρκεια του νυχτερινού ύπνου^[9].

- **Κιρκάδιοι ρυθμοί και θερμοκρασία πυρήνα:**

Η θερμοκρασία του σώματος των θερμόαιμων οργανισμών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, ρυθμίζεται εντός στενών ορίων από ένα περίπλοκο σύστημα ανάδρασης. Υπάρχει ένα καθορισμένο σημείο, μία τιμή όπου η θερμοκρασία του πυρήνα διατηρείται από ένα θερμορυθμιστικό κέντρο που βρίσκεται στον υποθάλαμο. Αυτό το θερμορυθμιστικό κέντρο αποτελείται από δύο ομάδες νευρώνων. Η μία από αυτές υποκινεί τους μηχανισμούς απώλειας της

θερμότητας, όταν η θερμοκρασία του πυρήνα αρχίζει να αυξάνεται, ενώ η άλλη ενεργοποιεί τους μηχανισμούς διατήρησης/παραγωγής θερμότητας όταν η θερμοκρασία του σώματος αρχίζει να πέφτει. Οι μηχανισμοί παραγωγής θερμότητας περιλαμβάνουν την παραγωγή μεταβολικής θερμότητας ή τη φυσική δραστηριότητα. Η διαφορά μεταξύ της θερμοκρασίας του πυρήνα και της θερμοκρασίας του δέρματος επιτρέπει την ανταλλαγή θερμότητας με το περιβάλλον μέσω μεταφοράς και ακτινοβολίας. Κατά συνέπεια, η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος διατηρείται σε σχετικά σταθερό επίπεδο, παρά το ευρύ φάσμα των θερμοκρασιών του περιβάλλοντος ή κατά τη διάρκεια της άσκησης^[10].

Οι κirkάδιες μεταβολές της θερμοκρασίας του πυρήνα πιθανόν οφείλονται σε μία ρυθμική εισαγωγή από τον SCN που δρα στα θερμορυθμιστικά κέντρα του υποθαλάμου, μεταβάλλοντας το σημείο ρύθμισης της θερμοκρασίας και τροποποιώντας τα κατώτατα όρια για δερματική αγγειοδιαστολή και εφίδρωση. Υπό συνθήκες ηρεμίας σε θερμοευαίσθητα περιβάλλοντα, εμπλέκονται κυρίως μηχανισμοί απώλειας θερμότητας. Στους ανθρώπους υπάρχει ένας κirkάδιος ρυθμός απώλειας θερμότητας από τα απομακρυσμένα άκρα, με τη θερμοκρασία του δέρματος και τη ροή του αίματος στις περιοχές αυτές να δείχνουν κορυφές αργά το βράδυ και ελάχιστες τιμές το πρωί. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα άτομο που είναι σε ηρεμία να βρίσκεται σε κατάσταση “απόκτησης θερμότητας” το πρωί, όταν η θερμοκρασία του πυρήνα αυξάνεται ταχύτατα, και σε κατάσταση “απώλειας θερμότητας” το βράδυ, όταν η θερμοκρασία του πυρήνα μειώνεται ταχύτατα^[10].

Υπάρχουν διάφορες αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών κirkάδιων ρυθμών. Επομένως, ο κύκλος ύπνου/αφύπνισης είναι κανονικά χρονομετρημένος σε συγκεκριμένες φάσεις συγκριτικά με τους κirkάδιους ρυθμούς της θερμοκρασίας του σώματος, της έκκρισης μελατονίνης και της ανταπόκρισης του κirkάδιου βηματοδότη στο φως. Ως αποτέλεσμα αυτών των αλληλεπιδράσεων, το βράδυ με την πτώση της δραστηριότητας και του φωτισμού αρχίζει η έκκριση της μελατονίνης η οποία με τη σειρά της προάγει τη μείωση της θερμοκρασίας του σώματος μέσω της δερματικής αγγειοδιαστολής. Το πρωί πραγματοποιούνται οι αντίθετες αλλαγές. Η πρωινή άνοδος της θερμοκρασίας του πυρήνα, που οφείλεται στο ρολόι του σώματος, αυξάνεται λόγω της αλλαγής από τον ύπνο στη δραστηριότητα, την αύξηση του φωτισμού του περιβάλλοντος και την πτώση της έκκρισης της μελατονίνης^[10].

Οι κιρκάδιες μεταβολές της θερμοκρασίας του σώματος φαίνεται να εμπλέκονται στη ρύθμιση του κιρκάδιου κύκλου ύπνου/αφύπνισης. Ένα άτομο συνήθως κοιμάται όταν η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος μειώνεται, ενώ η κύρια περίοδος του ύπνου τερματίζεται στην άνοδο της καμπύλης της θερμοκρασίας. Ωστόσο, είναι απίθανο η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος, συνεπώς η θερμοκρασία του εγκεφάλου, να σχετίζεται με τη ρύθμιση της τάσης του ύπνου. Η θερμοκρασία του δέρματος μπορεί, αντιθέτως, να είναι καλύτερος υποψήφιος για την παροχή σημάτων σε νευρώνες που σχετίζονται με τον ύπνο. Οι μεταβολές στη θερμοκρασία του δέρματος κατά τη διάρκεια της ημέρας θα μπορούσαν να διαμορφώνουν την ενεργοποίηση νευρώνων σε δομές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη διέγερση και με αυτό τον τρόπο να παρέχουν μια τρίτη οδό σηματοδότησης για την κιρκάδια τροποποίηση του ύπνου, σε συνδυασμό με τις συναπτικές και νευροσωματικές οδούς^[10].

- **Κιρκάδιοι ρυθμοί και ανοσοποιητικό σύστημα:**

Ο αριθμός των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που κυκλοφορούν, όπως τα μονοκύτταρα, τα κύτταρα “φονιάδες” και τα λεμφοκύτταρα είναι διαφορετικός κατά τη διάρκεια της ημέρας συγκριτικά με τη νύχτα. Ο νυχτερινός ύπνος μειώνει τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα, τα κύτταρα “φονιάδες” και όλους τους φαινότυπους των λεμφοκυττάρων σε αντίθεση με τις νύχτες που ο ύπνος διαταράσσεται, όπου υπάρχει αύξηση αυτών. Ωστόσο, ο αριθμός των κυττάρων “φονιάδων” και των λεμφοκυττάρων είναι σημαντικά υψηλότερος κατά το μεσημέρι και το απόγευμα της ημέρας μετά που ο ύπνος διαταράχθηκε συγκριτικά με τη νύχτα που συμβαίνει η διαταραχή του ύπνου. Ο κιρκάδιος ρυθμός του ανοσοποιητικού συστήματος ρυθμίζεται τόσο από κεντρικά όσο και από περιφερικά κιρκάδια ρολόγια που λειτουργούν αυτόνομα^[3].

Οι κυτοκίνες αποτελούν σημαντικά μόρια σηματοδότησης και είναι βιοδείκτες, των οποίων η έκφραση υποδεικνύει έναν ρυθμό ημέρας/νύχτας. Υπάρχουν υποδείξεις ότι η ιντερφερόνη-γ και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α ρυθμίζονται από τα γονίδια CLOCK με κιρκάδια ρυθμικότητα. Ακόμη, η ιντερλευκίνη-6 του ορού, ένα σημαντικό μόριο σχετικά με τους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή και τις αντιδράσεις της οξείας φάσης, παρουσιάζει κι εκείνη μια διακύμανση ημέρας/νύχτας σε υγιή άτομα. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 κορυφώνονται το πρωί και μειώνονται το απόγευμα, γεγονός που αντιστοιχεί στις

κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου, η συγκέντρωση της ιντερλευκίνης-6 στον ορό είναι αυξημένη και η ημερήσια διακύμανση της χάνεται σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι αυτή η ημερήσια διακύμανση επανέρχεται μετά από θεραπεία με αερισμό θετικής πίεσης^[3].

Οι ντεφενσίνες (defensins) είναι μια οικογένεια αντιμικροβιακών πεπτιδίων που συμβάλλουν στους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή και παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος προς τις λοιμώξεις. Οι ανθρώπινες α-ντεφενσίνες αποθηκεύονται στους πρωτεύοντες κόκκους των ανοσοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων, των μονοκυττάρων, των κυττάρων “φονιάδων” και των δενδριτικών κυττάρων. Οι β-ντεφενσίνες εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα και είναι σημαντικές στον έλεγχο της άμυνας του ξενιστή και των ανοσολογικών απαντήσεων. Η αυξημένη έκφραση της α-ντεφενσίνης έχει δείχθει ότι προκαλείται από το γονίδιο CLOCK-BMAL1, αλλά καταστέλλεται όταν από το Cry1. Στην κυτταρική επιφάνεια εκφράζονται υποδοχείς, οι οποίοι αποτελούν μόρια αναγνώρισης τα οποία έχουν τη δυνατότητα να δεσμεύουν μικροοργανισμούς μέσω διάφορων μηχανισμών. Η πεπτική οδός είναι μία από τις μεγαλύτερες θύρες εισόδου των παθογόνων μικροοργανισμών και συνεπώς εκεί εκφράζεται ποικιλία υποδοχέων αναγνώρισης, ως μέρος των μηχανισμών άμυνας του ξενιστή. Υπάρχουν, λοιπόν, υποδείξεις, ότι η έκφραση των υποδοχέων αναγνώρισης παρουσιάζει κερκάρδιο ρυθμό που ελέγχει τους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή σε ανταπόκριση στα παθογόνα που εισάγονται στον γαστρεντερικό σωλήνα^[3].

- **Κερκάρδιοι ρυθμοί και σύστημα πήξης**

Η φλεγμονή και η πήξη παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και της σηψαιμίας. Ο αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων το πρωί μπορεί να εξηγηθεί με τις κερκάρδιες αλλαγές της αιμόστασης. Ο αριθμός των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων και η ικανότητά τους να συσσωματώνονται έχει δείχθει ότι ακολουθεί κερκάρδιο ρυθμό. Για παράδειγμα, ο μεγαλύτερος αριθμός αιμοπεταλίων βρίσκεται στο σώμα το απόγευμα, αλλά η αύξηση της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων συμβαίνει σε μεγαλύτερο βαθμό το πρωί. Αυτές οι διακυμάνσεις της αιμοστατικής δραστηριότητας,

που σχετίζεται με τη μεταβολή της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων, φαίνεται να διέπονται από το ενδογενές κιρκάδιο ρολόι^[3].

Τα συστατικά του συστήματος πήξης, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα VIIa και του ινωδογόνου, είναι υψηλότερα το πρωί, όπως, όμως, είναι και τα συστατικά των αναστολέων της πήξης όπως η πρωτεΐνη C, η αντιθρομβίνη III και οι παράγοντες τύπου TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor). Ο τύπου 1 αναστολέας της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, ένα σημαντικός ρυθμιστής της ινωδόλυσης, εμφανίζει κιρκάδιες διακυμάνσεις στην έκφρασή του με μέγιστες τιμές νωρίς το πρωί^[3].

- **Κιρκάδιοι ρυθμοί και αναπνευστικό σύστημα**

Ο έλεγχος του αναπνευστικού συστήματος, η μηχανική των πνευμόνων και η ανταλλαγή των αερίων φαίνεται να έχουν κιρκάδια ρυθμικότητα, ανεξάρτητα από την καθημερινή δραστηριότητα. Οι υγιείς ενήλικες έχουν μικρές ημερήσιες διακυμάνσεις στον όγκο της αναπνοής, στον κατά λεπτό αερισμό και στη μέση εισπνευστική ροή. Υπό παθολογικές συνθήκες, οι διακυμάνσεις αυτές γίνονται πιο εμφανείς. Η επιφανειοδραστική πρωτεΐνη D, η οποία συντίθεται στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή. Η έκκριση της ποικίλει κατά τη διάρκεια της ημέρας, με τις κορυφές της να εμφανίζονται στις 10:00 και μειώνονται σταδιακά με το ελάχιστο της τιμής στις 22:00^[3].

- **Κιρκάδιοι ρυθμοί και νεφρική λειτουργία**

Οι νεφροί λειτουργούν για να φιλτράρουν το αίμα, διατηρώντας την ομοιόσταση των υγρών και των ιόντων. Το σύστημα αυτό είναι πολύ κρίσιμο και αυστηρά ρυθμιζόμενο, καθώς ακόμη και μικρές αλλαγές στην απορρόφηση του διηθήματος μπορούν να οδηγήσουν σε μεγάλες αλλαγές στη «χημεία» του αίματος και στην αρτηριακή πίεση. Ο νεφρός επιτυγχάνει αυτό το επίπεδο ρύθμισης μέσω των εξειδικευμένων κυτταρικών τύπων που βρίσκονται κατά μήκος του νεφρώνα, της λειτουργικής μονάδας του νεφρού^[11]. Ο νεφρός διατηρεί με προσοχή την ομοιόσταση του νατρίου, του καλίου και άλλων βασικών διαλυτών, καθώς και την ισορροπία της οξεοβασικής ισορροπίας. Έρευνες που πραγματοποιήθηκαν, λοιπόν, με το πέρασμα των χρόνων καταδεικνύουν ότι η νεφρική λειτουργία φαίνεται να ποικίλει αναλόγως του κιρκάδιου ρυθμού. Για παράδειγμα, πτυχές των νεφρών,

όπως ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), η απέκκριση νατρίου και νεφρική αιματική ροή, παρουσιάζουν κιρκάδιες διακυμάνσεις. Σε μεταγραφικό επίπεδο, η έκφραση γονιδίων όπως Clock, Bmal1, Cry1, Cry2, Per1 και Per2 ταλαντώνεται με ρυθμό περίπου 24 ωρών^[11].

Ύπνος:

Ο ύπνος κάποτε θεωρούταν ως μια αδρανής ή παθητική κατάσταση στην οποία τόσο το σώμα, όσο και ο εγκέφαλος «απενεργοποιούνται» για να ξεκουραστούν και να αναρρώσουν από τις δραστηριότητες της ημέρας. Με την πάροδο, όμως, του χρόνου διαπιστώθηκε ότι κατά τη διάρκεια του ύπνου, ο εγκέφαλος περνάει από χαρακτηριστικά μοτίβα δραστηριότητας καθ' όλη τη διάρκεια κάθε περιόδου ύπνου και μερικές φορές είναι πιο ενεργός όταν κοιμόμαστε παρά όταν είμαστε σε εγρήγορση^[12].

Οι άνθρωποι πέφτουν σε ύπνο σε στάδια που μεταπείπτει το ένα στο άλλο κατά την πρώτη ώρα μετά την απόσυρση. Αυτά τα χαρακτηριστικά στάδια ορίζονται κυρίως με ηλεκτροεγκεφαλογραφικά κριτήρια. Αρχικά, κατά τη διάρκεια της «υπνηλίας», το φάσμα συχνότητας του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ) μετατοπίζεται προς χαμηλότερες τιμές και το πλάτος των φλοιώδων κυμάτων ελαφρώς αυξάνεται. Αυτή η υπνηλική περίοδος, που ονομάζεται ύπνος **σταδίου I**, δίνει δρόμο στον ελαφρύ ύπνο ή ύπνο **σταδίου II**, το οποίο χαρακτηρίζεται από μία περαιτέρω μείωση στη συχνότητα των κυμάτων του HEΓ και μία αύξηση του πλάτους τους, τα οποία αποτελούνται από διακοπτόμενες συστάδες ακίδων υψηλής συχνότητας, που ονομάζονται ατράκτορες ύπνου. Οι άτρακτοι ύπνου είναι περιοδικές εκρήξεις δραστηριότητας που γενικά διαρκούν ένα ή δύο δευτερόλεπτα και προκύπτουν ως αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ νευρώνων του θαλάμου και του φλοιού. Στον ύπνο **σταδίου III**, που αντιπροσωπεύει μέτριο έως βαθύ ύπνο, ο αριθμός των ατράκτων μειώνεται, ενώ το εύρος των κυμάτων χαμηλής συχνότητας αυξάνεται ακόμα περισσότερο. Στο βαθύτερο επίπεδο του ύπνου, τα **στάδιο IV**, η κυρίαρχη δραστηριότητα του HEΓ αποτελείται από χαμηλής συχνότητας διακυμάνσεις, υψηλής έντασης, που ονομάζονται κύματα δέλτα, τα χαρακτηριστικά

αργά κύματα για το οποία ξεχωρίζει το στάδιο αυτό. Όλη η αλληλουχία από την υπνηλία έως το βαθύ ύπνο σταδίου IV διαρκεί, συνήθως, περίπου μία ώρα^[13].

Αυτά τα τέσσερα στάδια ύπνου ονομάζονται ύπνος μη ταχείας κίνησης των ματιών (Non-REM Sleep), του οποίου το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι ο ύπνος αργών κυμάτων (στάδιο IV). Είναι πολύ δύσκολο να ξυπνήσει κάποιος από τον ύπνο αργών κυμάτων. Ως εκ τούτου θεωρείται ότι είναι το βαθύτερο στάδιο ύπνου. Ωστόσο, μετά από μία περίοδο ύπνου αργών κυμάτων, οι καταγραφές του ΗΕΓ δείχνουν ότι τα στάδια του ύπνου αντιστρέφονται για να φθάσουν μία τελείως διαφορετική κατάσταση που ονομάζεται ύπνος ταχείας κίνησης των ματιών ή ύπνος REM. Στον ύπνο REM, οι εγγραφές του ΗΕΓ είναι αξιοσημείωτα παρόμοιες με αυτές της κατάστασης εγρήγορσης. Μετά από 10 λεπτά ύπνου REM, ο εγκέφαλος, τυπικά, επανέρχεται στα στάδια ύπνου N-REM. Ο ύπνος αργών κυμάτων εμφανίζεται συνήθως και πάλι στη δεύτερη περίοδο του κύκλου αυτού, αλλά όχι κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης νύχτας. Κατά μέσο όρο, εμφανίζονται 4 πρόσθετες περιόδους ύπνου REM, κάθε μία από τις οποίες έχει μεγαλύτερη διάρκεια^[13].

Monitoring του ύπνου:

Υπάρχουν διάφοροι μέθοδοι για τη μελέτη του ύπνου σε ασθενείς ΜΕΘ, τόσο αντικειμενικοί όσο και υποκειμενικοί. Αντικειμενικές τεχνικές περιλαμβάνουν την πολυυπνογραφική μελέτη (Polysomnography-PSG), την κινησιογραφία καρπού (wrist actigraphy) και το διαφασματικό δείκτη (Bispectral Index-BIS), ενώ η υποκειμενική αξιολόγηση συνήθως βασίζεται σε μεθόδους παρατήρησης από τους νοσηλευτές ή από τις αναφορές των ίδιων των ασθενών^[14].

- *Πολυυπνογραφική μελέτη:* Η PSG θεωρείται το χρυσό πρότυπο στην ιατρική του ύπνου και στην έρευνα του ύπνου, ωστόσο είναι χρονοβόρα, δαπανηρή και δεν είναι απαραίτητως αποδεκτή από τους συμμετέχοντες σε ευρείας κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες^[15]. Είναι βέβαια, η μοναδική μέθοδος μέτρησης του ύπνου που είναι ικανή να εντοπίσει μεμονωμένα στάδια του ύπνου^[14]. Ένας πολυυπνογράφος τυπικά καταγράφει τουλάχιστον 12 κανάλια που απαιτούν τουλάχιστον 22 συνημμένα καλώδια στον ασθενή. Τα κανάλια αυτά διαφέρουν σε κάθε εργαστήριο και μπορούν να προσαρμοστούν για να ανταποκριθούν στα ζητούμενα του γιατρού.

Υπάρχουν τουλάχιστον 3 κανάλια για το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG), ένα ή δύο για τη μέτρηση της ροής του αέρα, ένα ή δύο για τον μυϊκό τόνο, ένα ή περισσότερα για τις κινήσεις των ποδιών, δύο για τις κινήσεις των ματιών (EOG), ένα ή δύο για τον καρδιακό παλμό και ρυθμό, ένα για τον κορεσμό του οξυγόνου και μία ζώνη που μετράει την κίνηση του θωρακικού καθώς και του ανώτερου κοιλιακού τοιχώματος^[16]. Είναι λοιπόν φανερή η πολυπλοκότητα της διαδικασίας, καθώς και το κόστος της. Απαιτείται ακριβής και ασφαλής τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, κάτι που απαιτεί κοντά στη μία ώρα για να τοποθετηθούν από έναν έμπειρο τεχνικό. Ένας εκπαιδευμένος τεχνικός θα πρέπει να είναι διαθέσιμος σε όλη τη διάρκεια της εγγραφής για την αντιμετώπιση τεχνικών προβλημάτων, όπως η αντικατάσταση των ηλεκτροδίων. Η ερμηνεία και η σταδιοποίηση του ύπνου μπορεί να διαρκέσει έως και 4 ώρες ανά κύκλο ύπνου. Παρόλο που έχουν σχεδιαστεί προγράμματα υπολογιστών που διενεργούν ανάλυση της σταδιοποίησης του ύπνου, θεωρούνται αναξιόπιστα και η χειροκίνητη σταδιοποίηση του ύπνου παραμένει η προτιμώμενη επιλογή. Η αξιοπιστία των μετρήσεων της PSG μειώνεται περαιτέρω στο εχθρικό ηλεκτρικό περιβάλλον της ΜΕΘ. Η υποστήριξη και η χρηματοδότηση της PSG όσον αφορά τον εξοπλισμό και το εξειδικευμένο προσωπικό, καθώς και οι πρακτικές δυσκολίες, οδήγησαν τους ερευνητές να υιοθετήσουν άλλες τεχνικές στη μελέτη του ύπνου σε ασθενείς ΜΕΘ^[14].

- *Διφασματικός δείκτης (Bispectral Index-BIS):* Ο BIS του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος είναι μια εμπειρική, στατιστικά προερχόμενη μεταβλητή που παρέχει πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση των περιοχών του φλοιού και του υποφλοιού του εγκεφάλου. Ο BIS, ο οποίος εκφράζεται ως βαθμολογία μεταξύ -0 και 100, είναι ένας συνεπής και αξιόπιστος δείκτης της κατάστασης της συνείδησης σε φυσιολογικά άτομα, με βαθμολογίες 95 ή μεγαλύτερες να υποδηλώνουν συνήθως πλήρη συνείδηση. Έχει, επίσης, αποδειχθεί ότι είναι ένας χρήσιμος δείκτης του βαθμού καταστολής κατά τη διάρκεια χορήγησης και ανάνηψης από τη χειρουργική αναισθησία^[17]. -Ο BIS έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με τη νευρολογική κατάσταση μη κατεσταλμένων ασθενών ΜΕΘ. Σε ασθενείς με καλύτερη νευρολογική λειτουργία, οι τιμές του BIS ήταν υψηλότερες. Ως εκ τούτου, οι νευρολογικές ανωμαλίες (π.χ. τραυματική εγκεφαλική βλάβη) αναμένεται να

μειώσουν τις τιμές του BIS και συνεπώς να δώσουν μία ανακριβή ένδειξη των χαρακτηριστικών του ύπνου των ασθενών. Επίσης, σε μελέτες ασθενών με άνοια και παραλήρημα, παρατηρείται μείωση της δραστηριότητας των ταχέων κυμάτων του EEG και έτσι οι τιμές του BIS μειώνονται. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι οι εξελίξεις των αλγορίθμων του BIS έχουν βασιστεί κυρίως στο βάθος της αναισθησίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε γενική αναισθησία και δεν έχει αποδειχθεί πλήρως η χρησιμότητα του στη ΜΕΘ.

- *Κινησιογραφία καρπού:* Ένας κινησιογράφος είναι μία μικρή συσκευή ρολογιού που μπορεί να ανιχνεύσει και να αποθηκεύσει πληροφορίες σχετικά με την κίνηση των ασθενών. Ένας μετρητής της επιτάχυνσης ανιχνεύει κίνηση σε δύο ή τρία επίπεδα, τα οποία στη συνέχεια μεταφράζονται σε ψηφιακές μετρήσεις κατά τη διάρκεια προκαθορισμένων περιόδων. Το διάστημα αυτό είναι η χρονική περίοδος κατά την οποία τα δεδομένα της κινησιογραφίας υπολογίζονται κατά μέσο όρο. Ο κινησιογράφος είναι ικανός να συλλέγει δεδομένα σε παρατεταμένες χρονικές περιόδους πριν τη μεταφόρτωση των δεδομένων σε ένα προσωπικό υπολογιστή. Το λογισμικό του υπολογιστή βασίζεται σε επικυρωμένους αλγόριθμους που μεταφράζουν τα δεδομένα της κίνησης σε δεδομένα ύπνου-αφύπνισης, τα οποία στη συνέχεια μπορούν να αναλυθούν και να παράσχουν δεδομένα σχετικά με διάφορες παραμέτρους όπως ο συνολικός χρόνος ύπνου ή ο αριθμός και η συχνότητα των αφυπνίσεων. Ωστόσο, δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με το στάδιο και την ποιότητα του ύπνου του ασθενούς^[14].
- *Αξιολόγηση ασθενών:* Η αξιολόγηση του ύπνου των ίδιων των ασθενών κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ είναι χρήσιμη καθώς ο ασθενής είναι ο πλέον κατάλληλος να συσχετίσει την ποιότητα και ποσότητα του ύπνου με οξεία ασθένεια. Πράγματι, τα ημερολόγια του ύπνου είναι ένα σημαντικό μέτρο πολλών χρόνιων διαταραχών του ύπνου και η χρήση τους σε συνδυασμό με την κινησιογραφία παρέχει μια αξιολόγηση ύπνου συγκρίσιμη με την PSG^[18]. Ωστόσο, η χρήση των ημερολογίων ύπνου σε ασθενείς στη ΜΕΘ είναι περιορισμένη λόγω των γνωστικών και φυσικών δυνατοτήτων του ασθενούς^[14].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανθρώπινη συμπεριφορά και φυσιολογία παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενους 24ωρους κύκλους, τους κιρκάδιους ρυθμούς. Στην πραγματικότητα, τα περισσότερα κύτταρα του σώματος εκφράζουν γονίδια που σχετίζονται με το ρολόι του σώματος, τα οποία διέπουν το ένα τρίτο όλων των γονιδίων. Η ανίχνευση του φωτός από τα φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς είναι το κύριο μέσο συγχρονισμού των κιρκάδιων ρυθμών, πράγμα που επιτυγχάνεται από τον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου, το κεντρικό δηλαδή ρολόι του σώματος^[19]. Μία κρίσιμη ασθένεια, που απαιτεί αυξημένη φροντίδα και εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), περιλαμβάνει μια σειρά από οξείες μεταβολικές, ορμονικές και φλεγμονώδεις διαταραχές οι οποίες επηρεάζουν την ομοιόσταση του οργανισμού, καθώς και τους κιρκάδιους ρυθμούς του. Το αφιλόξενο περιβάλλον της ΜΕΘ (φως, θόρυβος, μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, δραστηριότητες πάνω στον ασθενή) αλλά και η ίδια η φύση της νόσου επιβαρύνουν περαιτέρω τους φυσιολογικούς κιρκάδιους ρυθμούς του οργανισμού.

Οι κιρκάδιοι ρυθμοί μεταξύ των ασθενών αυξημένης φροντίδας διαταράσσονται σε μεγάλο βαθμό. Παρόμοια με τις καρδιακές αρρυθμίες, μια κιρκάδια αρρυθμία μπορεί να συμβάλλει σε αρνητική κλινική έκβαση της νόσου. Η οξεία αρρυθμία των κιρκάδιων ρυθμών εμφανίζεται με θολωμένη συνείδηση, εξασθενημένο ανοσοποιητικό, δυσλειτουργία του ΑΝΣ και ενδοκρινικές ανωμαλίες. Κάθε μία από τις επιπτώσεις αυτές θα μπορούσε να επιβαρύνει την ανάρρωση από τη νόσο^[19].

Η ανασκόπηση αυτή εξετάζει την αλληλεπίδραση μεταξύ των ενδογενών μοτίβων κιρκάδιας ρυθμικότητας και των εξωτερικών μεταβλητών, σε περιπτώσεις όπου οι ρυθμικοί κύκλοι φωτός/σκότους αναγκάζονται να αλλάξουν, όπως δηλαδή συμβαίνει στο περιβάλλον της ΜΕΘ, και πως αυτό συσχετίζεται με διαταραχές στην ομοιόσταση του οργανισμού και της νόσου. Στόχος είναι η συστηματική ανασκόπηση παραγόντων που συμβάλλουν στη διατάραξη του κιρκάδιου συστήματος, παράλληλα εξετάζοντας πως οι διαταραχές των κιρκάδιων ρυθμών εκφράζονται στους ασθενείς αυξημένης φροντίδας που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus, ScienceDirect και Google Scholar για την αναγνώριση σχετικών μελετών, οι οποίες είχαν δημοσιευτεί στην αγγλική γλώσσα μέχρι και τον Οκτώβριο του 2018. Η στρατηγική αναζήτησης στις προαναφερόμενες βάσεις δεδομένων βασίστηκε στη χρήση των ακόλουθων όρων (λέξεις-κλειδιά): **Κιρκάδιοι ρυθμοί, κιρκάδιες αρρυθμίες, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, φως, θόρυβος, μηχανικός αερισμός, σίτιση, φαρμακευτική αγωγή, ύπνος, διαταραχές ύπνου, μελατονίνη, ανοσοποιητικό σύστημα, μνήμη, γνωστικές διαταραχές, αυξητική ορμόνη, χρήση μελατονίνης, χρήση αυξητικής ορμόνης**. Ανασκοπήθηκαν μόνο εγκριτά επιστημονικά άρθρα και δεν εφαρμόστηκαν περιορισμοί ως προς το χρόνο δημοσίευσης. Αν ο τίτλος ή η περίληψη περιελάμβαναν τις λέξεις-κλειδιά, το άρθρο προσδιορίστηκε ως σχετικό και συμπεριλήφθηκε στη μελέτη και άρθρα στα οποία δεν υπήρχε πρόσβαση αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A) Παράγοντες που διαταράσσουν τους κιρκάδιους ρυθμούς στη ΜΕΘ:

1. Φως

Ήδη από το 1912 η Nightingale περιέγραψε το φως και το ρυθμό εναλλαγής ημέρας και νύχτας ως δύο σημαντικούς παράγοντες στη στήριξη και στην αποκατάσταση της υγείας των ασθενών^[20]. Το φως είναι το πιο δυνατό περιβαλλοντικό σύνθημα για το συγχρονισμό του ανθρώπινου κεντρικού ρολογιού με την ηλιακή ώρα. Η έκθεση στο φως κατά τη διάρκεια της ημέρας ενισχύει και ρυθμίζει την κιρκάδια ρυθμικότητα, διευκολύνει την αφύπνιση και την εγρήγορση κατά τη διάρκεια της ημέρας και προάγει τον ύπνο κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η φάση της έκθεσης στο φως νωρίς το πρωί προωθεί το κεντρικό ρολόι και προετοιμάζει το σώμα για την επερχόμενη ημέρα. Αντίθετα, η έκθεση στο φως αμέσως πριν τη συνήθη ώρα του ύπνου καταστέλλει την παραγωγή μελατονίνης, παρεμβαίνοντας στον ύπνο ενώ παράλληλα προκαλεί μία καθυστέρηση φάσης^[21].

Το φως, που επικρατεί στο περιβάλλον της ΜΕΘ , διαφέρει κατά πολύ από αυτό της ηλιακής ακτινοβολίας. Οι μη φυσιολογικές διακυμάνσεις της αλληλουχίας και της έντασης του φωτός μπορεί να επηρεάσουν τους κirkάδιους ρυθμούς του ασθενούς, να μεταβάλλουν την έκκριση μελατονίνης, να διαταράξουν τα πρότυπα ύπνου καθώς και να προκαλέσουν κακές γνωστικές επιδόσεις^[22]. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με 6 άρθρα που μελέτησαν το ρόλο του φωτός στις ΜΕΘ. Αναλυτικότερα, 3 από τις μελέτες ^[21,23,24] πραγματοποίησαν μετρήσεις της έντασης του φωτός στη ΜΕΘ. Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν είναι ότι το φως στη ΜΕΘ είναι χαμηλό και σε μεγάλο βαθμό αποσυνδεδεμένο από την ηλιακή ώρα. Οι ασθενείς της ΜΕΘ εκτίθενται σε εντάσεις φωτός που σπανίως υπερβαίνουν τα 150 lux κατά τη διάρκεια των πιο λαμπρών μερών και βρίσκονται στα 100 lux κατά τη διάρκεια της νύχτας. Παρά την ημερήσια διακύμανση του φωτισμού οι ασθενείς βρίσκονται σε ένα συνεχές περιβάλλον χαμηλού φωτισμού. Αναφορικά, ο εξωτερικός φωτισμός κατά τη διάρκεια μιας συνεφιασμένης ημέρας είναι περίπου 10.000 lux και φτάνει έως τα 100.000 lux το μεσημέρι μιας ηλιόλουστης ημέρας^[23]. Σε ακόμη χαμηλότερη ένταση φωτός στη ΜΕΘ κατέληξαν οι Danielson et al^[21] με τις μετρήσεις τους το πρωί (07:00-12:00) να κυμαίνονται κατά μέσο όρο στα 12,1 lux, ενώ οι Meriläinen et al^[24] εντόπισαν την ένταση του φωτός από 120 έως 770 lux.

Μια εκ των μελετών^[20] επικεντρώθηκε στην αξιολόγηση και σύγκριση της εμπειρίας των ασθενών από το περιβάλλον φωτισμού σε δύο διαφορετικά δωμάτια ΜΕΘ, εκ των οποίων το ένα δωμάτιο ήταν εξοπλισμένο με σύστημα κυκλικού φωτισμού σχεδιασμένο για να ενισχύσει τον κirkάδιο ρυθμό. Αυτό το σύστημα φωτισμού είχε ως στόχο να προσομοιάσει το φυσικό φως σε σχέση με τον εντοπισμό, τη φωτεινότητα και τα χρώματά του. Μέρος της μελέτης επικεντρώθηκε στην περιγραφή των εμπειριών των ασθενών στο δωμάτιο της ΜΕΘ που ήταν εξοπλισμένο με περιβάλλον κυκλικού φωτισμού. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έφτασαν σε σαφή συμπεράσματα, ότι το δωμάτιο με τον κυκλικό φωτισμό επηρέασε τη διατήρηση του κirkάδιου ρυθμού του ασθενούς με το συνακόλουθο όφελος για την ανάρρωση του, αλλά έδειξε ότι οι ασθενείς, παρά τη σοβαρή νόσο και τις περίπλοκες θεραπείες που τους εφαρμόζονταν, ήταν σε θέση να σκεφτούν και να αξιολογήσουν το περιβάλλον φωτός στο οποίο βρίσκονταν. Επίσης, κατάλληλα επίπεδα φωτός στο περιβάλλον της ΜΕΘ βοήθησαν τους ασθενείς και το προσωπικό να συνδεθούν μεταξύ τους, γεγονός που προκάλεσε αισθήματα ηρεμίας και ασφάλειας^[20].

Πίνακας 1: Μεθοδολογικά χαρακτηριστικά μελετών που διερεύνησαν το φως σε ΜΕΘ

ΣΥΝΤΑΚΤΕΣ	ΧΩΡΟΧΡΟΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΟ ΔΕΙΓΜΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΒΑΣΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ
Fan et al 2017	Northwestern Memorial Hospital, Απρίλιος 2014-Απρίλιος 2015	Συσχέτιση του φωτός στη ΜΕΘ με την κερκάδια ρυθμικότητα	17 ασθενείς ΜΕΘ	Συγχρονική μελέτη	-Δεν υπάρχει συσχέτιση της μελατονίνης και της έκθεσης στο φως -Το φως στη ΜΕΘ είναι διαρκώς χαμηλό	23
Castro et al 2012	Pittsburgh Medical Center, 30 Ιουνίου 1999 - 31 Ιουλίου 2004	Προσδιορισμός της έκβασης των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση σε σχέση με το φως	9.534 ασθενείς οχτώ ΜΕΘ, δύο νοσοκομείων	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης κούρτης	Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ φωτοπεριόδου της ΜΕΘ και ηλιακής ακτινοβολίας με τη θνησιμότητα	25
Engwall et al 2015	Περιφερειακό Νοσοκομείο στη Σουηδία	1. Σύγκριση εμπειριών ασθενών σε δύο δωμάτια ΜΕΘ διαφορετικού περιβάλλοντος φωτός 2. Περιγραφή της εμπειρίας των ασθενών σε ένα δωμάτιο κυκλικού φωτισμού	19 ασθενείς ΜΕΘ	Συγχρονική μελέτη	Μερικοί ασθενείς παρουσίασαν διαταραχές ύπνου και κερκάδιου ρυθμού, ο κυκλικός φωτισμός χαρακτηρίστηκε ευχάριστος από τους ασθενείς και υποστηρικτικός του κερκάδιου ρυθμού	20
Meriläinen et al 2010	Ελσίνκι 2006	Προσδιορισμός του περιβάλλοντος της ΜΕΘ προς τους ασθενείς	4 ασθενείς ΜΕΘ	Μελέτη παρατήρησης	Επίπεδα φωτός: 120-770 lx	24

Danielson et al 2018	ΜΕΘ Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου, Φεβρουάριος- Μάρτιος, Αύγουστος- Οκτώβριος 2013	Προσδιορισμός της διαταραχής των κινκάρδιων ρυθμών από το περιβάλλον της ΜΕΘ	130 μετρήσεις έντασης φωτός σε 26 κατειλημμένα δωμάτια ΜΕΘ μέσα σε 14 ημέρες	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Οι ασθενείς της ΜΕΘ περιθάλπονται σε ένα περιβάλλον που είναι αποσυνδεδεμένο από τον ηλιακό χρόνο κι έχουν προδιάθεση για διαταραχή του κινκάρδιου ρυθμού και διακοπή του ύπνου	21
Dunn et al	Χειρουργική ΜΕΘ σε ένα Περιφερειακό Ιατρικό Κέντρο των μέσω-δυτικών ΗΠΑ	Προσδιορισμός της ώρας με τη μεγαλύτερη και τη μικρότερη έκθεση στο φως	12 ασθενείς Χειρουργικής ΜΕΘ	Περιγραφική μελέτη παρατήρησης	Ο καθορισμός της μακρύτερης αθροιστικής έκθεσης στο φως στις 22:00 και της μικρότερης έκθεσης φωτός στη 01:00	25

Μία ενδιαφέρουσα μελέτη κοόρτης επιχείρησε να προσδιορίσει τη συσχέτιση τις διάρκειας (φωτοπερίοδος) και της έντασης (ηλιοφάνειας) πριν και κατά τη διάρκεια της κρίσιμης νόσου με τη νοσοκομειακή θνητότητα σε ασθενείς ΜΕΘ^[25]. Χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων APACHE III του Ιατρικού Κέντρου του Πανεπιστημίου του Pittsburgh σε 9.534 ασθενείς που είχαν εισαχθεί σε οχτώ ΜΕΘ από τις 30 Ιουνίου 1999 έως τις 31 Ιουλίου 2004. Τα δεδομένα φωτοπεριόδου και ηλιακής ακτινοβολίας ανακτήθηκαν από το US Naval Observatory (USNO) και από τη NASA. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, ότι πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ μικρότερη φωτοπερίοδος σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θανάτου ανάμεσα στους ασθενείς αυξημένης φροντίδας της ΜΕΘ. Με την εισαγωγή στη ΜΕΘ, ο ασθενής εκτίθεται σε φως χαμηλής έντασης και περιορισμένης ημερήσιας διακύμανσης και δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της φωτοπεριόδου της ΜΕΘ ή της ηλιακής ακτινοβολίας με τη θνησιμότητα^[25].

Τέλος, η μελέτη των Dunn et al^[26] σε 12 ασθενείς χειρουργικής ΜΕΘ προσδιόρισε κατά το πόσο οι φωτεινές πηγές εντός του δωματίου φωτίζουν κατά την νυχτερινή βάρδια. Τα κριτήρια ένταξης της μελέτης περιελάμβαναν οποιοδήποτε μόνιμο φως στο δωμάτιο της ΜΕΘ δηλαδή το φως τη τηλεόρασης, ο φωτισμός της κεφαλής του κρεβατιού, το φως του νεροχύτη, το κύριο φωτιστικό και το νυχτερινό φως ασφαλείας στον τοίχο. Ο μελετητής κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μέγιστη έκθεση στο φως συμβαίνει κατά τη διάρκεια των ωρών στην έναρξη και στη λήξη της νοσηλευτικής βάρδιας^[26].

2. Θόρυβος

Μία Μονάδα Εντατικής Θεραπείας είναι σχεδιασμένη για την νοσηλεία ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση, οι οποίοι χρήζουν ειδικής φροντίδας και μεταχείρισης. Οι ΜΕΘ είναι ένα περίπλοκο ακουστικό περιβάλλον, που περιλαμβάνει συναγερμούς monitor, τον αναπνευστήρα (μηχανικός αερισμός), χειρισμούς και μετακίνηση εξοπλισμού, τηλέφωνα, τηλεοράσεις, συνομιλίες μεταξύ ιατρικού- νοσηλευτικού προσωπικού^[27]. Ο θόρυβος μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές στο βάθος του ύπνου καθώς και υποκειμενική υποβάθμιση της ποιότητας του ύπνου. Ένας θόρυβος έντασης 60dB έχει μεγάλη πιθανότητα να ξυπνήσει υγιείς ανθρώπους, πόσο μάλλον ηλικιωμένους και ασθενείς που είναι δυνητικά πιο ευαίσθητοι σε ηχητικές διαταραχές^[29]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για τα επίπεδα θορύβου στα νοσοκομεία

προτείνουν ότι, επειδή οι ασθενείς είναι λιγότερο ικανοί να αντιμετωπίσουν τα αυξημένα επίπεδα άγχους που προκαλούνται από τον υπερβολικό περιβαλλοντικό θόρυβο, η μέση στάθμη του ήχου δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 35dB και η αντίστοιχη μέγιστη ένταση να είναι 45dB ή λιγότερο^[28].

Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζονται άρθρα που μελέτησαν προβλήματα ήχου σε ΜΕΘ. Αναλυτικότερα, 4 από τα 5 άρθρα που μελετήθηκαν^[24,28-30] κατέληξαν σε τιμές έντασης του ήχου σε ΜΕΘ υψηλότερες εκείνων που προτείνονται από τον ΠΟΥ. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την μελέτη των Darbyshire και Young^[28] που πραγματοποιήθηκε σε ΜΕΘ 5 νοσοκομείων της Αγγλίας, η μέση ένταση του ήχου πάντοτε υπερέβαινε τα 45dB και στο 50% των μετρήσεων ήταν μεταξύ 52 και 59dB σε μεμονωμένες ΜΕΘ. Υπήρχε ημερήσια διακύμανση στον περιβαλλοντικό θόρυβο, με τιμές της έντασης να μειώνονται μετά από τις απογευματινές παραδόσεις της βάρδιας, με την μέση ελάχιστη τιμή στα 51dB στις 04:00. Μέγιστες τιμές έντασης πάνω από 85dB παρατηρήθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις, έως και 16 φορές την ώρα, κυρίως κατά τη διάρκεια της ημέρας αλλά και κατά τη διάρκεια της νύχτας^[28].

Αντίστοιχα, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ένα δίκλινο δωμάτιο μίας κλασσικής ΜΕΘ και σε ένα τετράκλινο δωμάτιο μίας ειδικής ενδιάμεσης ΜΕΘ, για μετεγχειρητικούς ασθενείς που χρήζουν αυξημένη φροντίδα το πρώτο 24ωρο, ενός γερμανικού νοσοκομείου^[29]. Στην κλασσική ΜΕΘ η ένταση του θορύβου κυμαινόταν στα 44-95dB και στην ειδική ενδιάμεση ΜΕΘ στα 36-104dB. Επειδή μία ΜΕΘ αντιπροσωπεύει ένα περιβάλλον με υψηλό θόρυβο στο υπόβαθρο, στη μελέτη αυτή θεωρήθηκε ως πιθανό κατώφλι αφύπνισης τα 70dB, με την προϋπόθεση ότι ο θόρυβος υπερβαίνει κατά πολύ αυτόν στο υπόβαθρο. Σύμφωνα με αυτό, παρατηρήθηκαν 6 συμβάντα την ώρα που υπερβαίνουν αυτό το κατώφλι στην κλασσική ΜΕΘ και αντίστοιχα 4.5 συμβάντα την ώρα στην ενδιάμεση ΜΕΘ^[29].

Ακόμη, μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ΜΕΘ νοσοκομείου του Ελσίνκι^[24] είχε ως σκοπό την περιγραφή του περιβάλλοντος της ΜΕΘ, όπως το αντιλαμβάνεται ο ασθενής, καθώς και των γεγονότων και των κοινωνικών επαφών του ασθενούς, κατά τη διάρκεια μίας ημέρας. Όσον αφορά την ένταση του ήχου του περιβάλλοντος κυμάνθηκε από 48-81dB και παρατήρησαν ότι οι ασθενείς αντιδρούσαν στις μεταβολές του θορύβου ανοίγοντας τα μάτια και γυρίζοντας το κεφάλι προς την πηγή

του θορύβου. Ακόμη και μικρές αλλαγές όπως η προειδοποίηση στο μόνιτορ, προκαλούσαν αύξηση από τα 56 στα 65dB. Όταν η ένταση του θορύβου ανεβαίνει 3dB, η αντίληψη του φαινομένου του θορύβου είναι στο διπλάσιο^[24].

Επιπλέον, οι Freedman et al^[31] μελέτησαν 22 ασθενείς, 20 εκ των οποίων είχαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, σε ΜΕΘ με συνεχή πολυυπνογραφία (PSG) και έκαναν 24ωρες ή 48ωρες μετρήσεις του περιβαλλοντικού θορύβου για να χαρακτηρίσουν τα πρότυπα ύπνου/αφύπνισης και να καθορίσουν αντικειμενικά την επίδραση του περιβαλλοντικού ήχου στη διακοπή του ύπνου. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων έδειξαν ότι η μέση, η μέση μέγιστη και η μέση τιμή των κορυφών της έντασης του περιβαλλοντικού θορύβου υπερέβησαν τις προτεινόμενες συστάσεις τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και της νύχτας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στο 17% των αφυπνίσεων υπεύθυνος ήταν ο περιβαλλοντικός θόρυβος, κάτι που υποδεικνύει ότι ο περιβαλλοντικός θόρυβος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατάραξη του ύπνου σε ασθενείς ΜΕΘ, αλλά δεν είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία αυτών. Αποδείχτηκε, λοιπόν, παρόλο που οι ασθενείς ΜΕΘ παρουσίασαν υποκειμενικά σημαντικά χαμηλότερη ποιότητα ύπνου από ότι στο σπίτι, ο θόρυβος της ΜΕΘ δεν θεωρήθηκε ως το ερέθισμα που διαταράσσει περισσότερο τον ύπνο^[31].

3. Μηχανικός αερισμός:

Η αναπνευστική υποστήριξη και ο μηχανικός αερισμός είναι κοινά «συστατικά του θεραπευτικού σχήματος των ασθενών αυξημένης φροντίδας με κρίσιμη νόσο που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Ο υποβοηθούμενος αερισμός καθορίζει τον τύπο της αναπνοής, τον αναπνεόμενο όγκο και τον αναπνευστικό ρυθμό, μειώνοντας την εργασία της αναπνοής από τον ασθενή, αλλά απαιτείται συγχρονισμός με τον αναπνευστήρα. Όταν δεν υπάρχει συγχρονισμός του ασθενούς με τον αναπνευστήρα, ενεργοποιούνται οι συναγερμοί προειδοποίησης, ανεξαρτήτως ώρας της ημέρας, οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν διακοπή του ύπνου και κατά συνέπεια διαταραχές στον κερκάρδιο ρυθμό του ασθενούς^[30].

Πίνακας 2: Μεθοδολογικά χαρακτηριστικά μελετών που μέτρησαν την ένταση του ήχου σε ΜΕΘ

ΣΥΝΤΑΚΤΕΣ	ΧΩΡΟΧΡΟΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΟ ΔΕΙΓΜΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΒΑΣΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ
Darbyshire and Young 2013	5 ΜΕΘ στην περιοχή Thames Valley της Αγγλίας, Ιούνιος 2012	Σύγκριση των επιπέδων ήχου στις ΜΕΘ με τα πρότυπα του ΠΟΥ	5 ΜΕΘ, 5 Διαφορετικών Νοσοκομείων	Μελέτη παρατήρησης	Μέση τιμή έντασης ήχου πάνω από τα 45dBA και 52-59dBA για το 50% του χρόνου	28
Meriläinen et al 2010	Ελσίνκι 2006	Προσδιορισμός του περιβάλλοντος της ΜΕΘ προς τους ασθενείς	4 ασθενείς ΜΕΘ	Μελέτη παρατήρησης	Ένταση ήχου: 48-81 dB	24
Salandin et al 2011	Νοσοκομείο Γερμανίας	Προσδιορισμός της έντασης του ήχου σε 2 ΜΕΘ	Δίκλινο δωμάτιο κλασσικής ΜΕΘ και τετράκλινο δωμάτιο ειδικής ενδιάμεσης ΜΕΘ	Μελέτη παρατήρησης	44-95 dBA στο δωμάτιο ΜΕΘ και 36-104dBA στην ειδική ΜΕΘ	29
Qutub and El-Said 2009	ΜΕΘ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου King Fahd, Σαουδική Αραβία	Προσδιορισμός της έντασης του ήχου στη ΜΕΘ	Ανοιχτού πλάνου ΜΕΘ 6 κρεβατιών	Μελέτη παρατήρησης	Μέσος όρος έντασης 60,4± 7,1 dB τις καθημερινές και 59,2± 5,3 dB τα σαββατοκύριακα	30
Freedman et al 1999	ΜΕΘ Ιατρικού Κέντρου του Πανεπιστημίου της Πενσιλβάνια και του Presbyterian Medical Center, Μάρτιος 1997-Φεβρουάριος 1999	Προσδιορισμός της επίδρασης του ήχου στον ύπνο των ασθενών	ΜΕΘ 24 κρεβατιών στο Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου της Πενσιλβάνια και ΜΕΘ 15 κρεβατιών στο Presbyterian Medical Center	Ερευνητική μελέτη	Υπάρχει συσχέτιση περιβαλλοντικού θορύβου με ανωμαλίες ύπνου/αφύπνισης, αλλά όχι με τον κατακερματισμό του ύπνου	31

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται 3 άρθρα που μελέτησαν την επίδραση του μηχανικού αερισμού στον ύπνο ασθενών ΜΕΘ. Αρχικά, οι Frisk et al^[32] μελέτησαν τα επίπεδα μελατονίνης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Η έκκριση μελατονίνης συνήθως αυξάνεται κατά την ώρα του ύπνου και παραμένει σε υψηλά επίπεδα μέχρι νωρίς το πρωί. Αντίθετα, η έκκριση της κορτιζόλης μειώνεται την ώρα του ύπνου. Οι δύο αυτές ορμόνες εκφράζουν τον κirkάδιο ρυθμό που ρυθμίζεται από τον SCN του υποθαλάμου^[32]. Εκτιμήθηκαν, λοιπόν, οι κirkάδιοι ρυθμοί 16 διασωληνωμένων ασθενών κατά τη διάρκεια μίας περιόδου νοσηλείας τους στις ΜΕΘ δύο νοσοκομείων στη Σουηδία. Έγιναν μετρήσεις του φωτισμού των δωματίων των ασθενών καθώς και μετρήσεις μελατονίνης και κορτιζόλης. Για να γίνει διάκριση μεταξύ της ημερήσιας/νυχτερινής φάσης έκκρισης της μελατονίνης και της κορτιζόλης, συλλέχθηκαν τα συνολικά ούρα των ασθενών από τους ουροκαθετήρες, κατά τις χρονικές περιόδους 07:00-22:00 και 22:00-07:00. Ο καθετήρας ήταν τυλιγμένος σε όλο του το μήκος με μαύρο πλαστικό για την προστασία των ούρων από την έκθεση στο φως. Δύο δείγματα καταψύχθηκαν για μετέπειτα ανάλυση. Στο πρώτο δείγμα μετρήθηκε η συγκέντρωση ενός μεταβολίτη της μελατονίνης, του 6-SMT. Η απέκκριση του 6-SMT στα ούρα συσχετίζεται με τη συγκέντρωση της μελατονίνης στο πλάσμα, ακόμη και σε παρουσία χαμηλής κάθαρσης της κρεατινίνης, και αντιπροσώπευσε τη μέση τιμή της μελατονίνης στο πλάσμα κατά την περίοδο της συλλογής των ούρων. Το δεύτερο δείγμα ούρων χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της συγκέντρωσης της κορτιζόλης. Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν οι ερευνητές ήταν ότι η συνολική απέκκριση του 6-SMT σε διασωληνωμένους ασθενείς ΜΕΘ ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με πληθυσμούς αναφοράς που χρησιμοποιήθηκαν. Η αύξηση που αναμένεται να συμβεί κατά τη διάρκεια της νύχτας ήταν συχνά απύσχα, υποδεικνύοντας απώλεια του ημερήσιου ρυθμού της μελατονίνης. Μερικοί από τους ασθενείς της ΜΕΘ εμφάνισαν περιοδικότητα και στην απέκκριση και στην αναμενόμενη διακύμανση ημέρας/νύχτας, αλλά ο ημερήσιος ρυθμός ήταν συνήθως διαταραγμένος όταν η συνολική απέκκριση ήταν χαμηλή. Αναφορικά με την 24ωρη απέκκριση της κορτιζόλης, ήταν περισσότερο από 5 φορές υψηλότερη από τον μέσο όρο ενός υγιούς πληθυσμού. Οι χαμηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια της νύχτας, που είναι μέρος του κανονικού ρυθμού ύπνου/αφύπνισης, ήταν συχνά απύσχα. Αναφορικά, το περιβάλλον της ΜΕΘ είχε φυσιολογικούς κύκλους ημέρας/νύχτας, εκτός από μικρές περιστασιακές σύντομες εκθέσεις σε φως τη νύχτα, οφειλόμενες σε έκτακτες

Πίνακας 3: Μεθοδολογικά χαρακτηριστικά μελετών που διερεύνησαν την επίδραση του μηχανικού αερισμού στον ύπνου ασθενών ΜΕΘ

ΣΥΝΤΑΚΤΕΣ	ΧΩΡΟΧΡΟΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΟ ΔΕΙΓΜΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΒΑΣΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ
Frisk et al 2004	ΜΕΘ δύο νοσοκομείων στη Σουηδία, Νοέμβριος 2000-Οκτώβριος 2001	Προσδιορισμός της επίδρασης του μηχανικού αερισμού στην έκκριση μελατονίνης	16 ασθενείς ΜΕΘ δύο νοσοκομείων	Ερευνητική μελέτη	Χαμηλότερη έκκριση 6-SMT σε ασθενείς με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής	29
Parthasarathy and Tobin 2002	Κλινική ΜΕΘ	Προσδιορισμός της επίδρασης της λειτουργίας του αναπνευστήρα στον ύπνο ασθενών ΜΕΘ	11 ασθενείς ΜΕΘ	Ερευνητική μελέτη	Η λειτουργία του αναπνευστήρα στο Pressure Support επιδεινώνει περισσότερο τον ύπνο, τις άπνοιες και την ανταλλαγή των αερίων των ασθενών	30
Cooper et al 2000	Πανεπιστημιακή κλινική ΜΕΘ	Αντικειμενική μέτρηση του ύπνου σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας που χρήζουν μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής	20 ασθενείς ΜΕΘ	Προοπτική πιλοτική μελέτη κοόρτης	Κατακερματισμός του ύπνου σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς	31

περιστάσεις^[32].

Οι Parthasarathy και Tobin^[33] μελέτησαν την επίδραση της λειτουργίας του αναπνευστήρα στην ποιότητα του ύπνου σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας στη ΜΕΘ. Για να διαπιστωθεί αυτό, πραγματοποιήθηκε πολυυπνογραφία σε 11 μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ. Το τελοεκπνευστικό CO₂ μετρήθηκε στο απομακρυσμένο άκρο του ενδροτραχειακού σωλήνα ή σωλήνα τραχειοστομίας. Η ροή αέρα και η πίεση των αεραγωγών μετρήθηκαν στο τμήμα εισπνοής του κυκλώματος του αναπνευστήρα, κοντά στο τεμάχιο Υ. Ο αριθμός των απνοιών, των αφυπνίσεων που συνέβησαν ανά ώρα ύπνου και ο συντελεστής μεταβολής του τελοεκπνευστικού CO₂ υπολογίστηκαν για κάθε τύπο αερισμού και συγκρίθηκαν. Οι ερευνητές κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της λειτουργίας μηχανικού αερισμού και του ύπνου των ασθενών αυξημένης φροντίδας: (1) Οι ασθενείς που λαμβάνουν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής έχουν σοβαρό κατακερματισμό του ύπνου, αλλά το Pressure Support μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω τον κατακερματισμό αυτό σε ευαίσθητους ασθενείς. (2) Στις συνήθεις ρυθμίσεις του αναπνευστήρα, εμφανίζονται κεντρικές άπνοιες κατά τη διάρκεια του Pressure Support, αλλά όχι κατά τον αερισμό τύπου Assist Control. Οι άπνοιες αυτές μπορούν να επιδεινώσουν τον κατακερματισμό του ύπνου. (3) Σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας, τα μοντέλα αναπνοής και ανταλλαγής των αερίων κατά τη διάρκεια του ύπνου διαφέρουν από εκείνα κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης, και αυτές οι διαφορές είναι μεγαλύτερες με το Pressure Support συγκριτικά με το Assist Control^[33].

Τέλος, οι Cooper et al^[34] μελέτησαν την μορφή του ύπνου σε ασθενείς που λαμβάνουν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Παρατηρήθηκαν 20 μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς με πολυυπνογραφική μελέτη σε μια Πανεπιστημιακή ΜΕΘ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυυπνογραφίας οι ασθενείς διαιρέθηκαν σε τρεις ομάδες: διαταραγμένου ύπνου, άτυπου ύπνου και ασθενείς σε κωματώδη κατάσταση. Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε κανονικό ύπνο. Στην ομάδα με τους ασθενείς διαταραγμένου ύπνου καταγράφηκε ηλεκτροφυσιολογικός ύπνος ο οποίος ήταν κατανεμημένος καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας με ισοδύναμες αναλογίες ύπνου N-REM και ύπνου REM. Η αποτελεσματικότητα του νυχτερινού ύπνου ήταν σημαντικά μειωμένη και κατείχε αυξημένο ποσοστό ύπνο N-REM σταδίου 1 και μειωμένο ποσοστό ύπνου REM. Κατακερματισμός του ύπνου απεικονίστηκε στον αυξημένο αριθμό αφυπνίσεων που παρατηρήθηκαν.

Ηλεκτροφυσιολογικός ύπνος δεν παρατηρήθηκε στο υπόλοιπο των ασθενών στις μετρήσεις της πολυυπνογραφίας. Αυτοί, λοιπόν, ταξινομήθηκαν είτε με άτυπο ύπνο, που χαρακτηρίστηκε από μεταβάσεις από το στάδιο 1 N-REM σε ύπνο αργών κυμάτων με πραγματική απουσία του σταδίου 2 N-REM και μειωμένο στάδιο ύπνου REM, είτε σε κωματώδη κατάσταση όπου υπήρχε κατά >50% κύματα δέλτα ή θήτα στο ΗΕΓ με ή χωρίς σημεία ενεργοποίησης του ΗΕΓ, αυθόρμητα ή σε απόκριση σε επώδυνα ερεθίσματα. Αναφορικά, οι ομάδες των ασθενών με άτυπο ύπνο και κωματώδη κατάσταση λάμβαναν υψηλότερες δόσεις κατασταλτικών φαρμάκων. Οι ερευνητές, λοιπόν, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο ύπνος, όπως συμβατικά μετράται, εντοπίστηκε μόνο σε μία υποομάδα ασθενών που χρήζουν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και ήταν και σε μεγάλο βαθμό κατακερματισμένος^[34].

4. Σίτιση

Δεδομένου ότι οι περισσότεροι άνθρωποι τρώνε κατά τη διάρκεια της ημέρας, είναι λογικό να υπάρχει αυξημένη ημερήσια δραστηριότητα του πεπτικού συστήματος. Πράγματι, υπάρχουν σαφείς καθημερινοί ρυθμοί στην γαστρεντερική κινητικότητα, στην έκκριση και στη δραστηριότητα των πεπτικών ενζύμων^[35]. Η ώρα της σίτισης τείνει να είναι κυρίαρχο ερέθισμα για τα περιφερικά ρολόγια του οργανισμού, με το φαγητό να πυροδοτεί κιρκάδια ρυθμικότητα που ελέγχει έως και το μεταβολισμό^[36]. Αρχικά, το άδειασμα του στομάχου μετά από ίδια γεύματα συμβαίνει ταχύτερα το πρωί παρά το βράδυ, καθώς και η κινητική δράση του παχέος εντέρου είναι αυξημένη κατά τη διάρκεια της ημέρας συγκριτικά με το βράδυ. Ακόμη, η εξωκρινής έκκριση πολλών πεπτικών υγρών επηρεάζεται από την ώρα της ημέρας, όπως για παράδειγμα η παραγωγή σιέλου που αυξάνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας και η έκκριση γαστρικού οξέος που κατά τη διάρκεια νηστείας δείχνει καθημερινό ρυθμό με αυξημένη παραγωγή το βράδυ^[35]. Επίσης, υπάρχουν ημερήσιου ρυθμοί και στη δραστηριότητα των πεπτικών ενζύμων που δρουν στο λεπτό έντερο^[35].

Η ώρα της σίτισης αποτελεί κυρίαρχο ερέθισμα στα περιφερικά κιρκάδια ρολόγια των θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου^[37]. Όπως είναι λογικό, η σίτιση κατά τη νοσηλεία σε ΜΕΘ δεν ακολουθεί πάντα το καθημερινό μοτίβο ενός υγιούς ανθρώπου. Αυτό μπορεί να έχει επιπτώσεις στη διαταραχή των κιρκάδιων ρυθμών των ασθενών, με τα συνακόλουθα αποτελέσματα. Μέχρι στιγμής, δεν ανευρέθηκε στη βιβλιογραφία κάποια έρευνα που να μελέτησε αμιγώς την

επίδραση της σίτισης στους κιρκάδιους ρυθμούς των ασθενών αυξημένης φροντίδας που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Μια ενδιαφέρουσα, όμως, ανασκόπηση των Sunderram et al^[36] προσέγγισε την επαναφορά της βιολογικής ρυθμικότητας στο πλαίσιο της διαλείπουσας σίτισης σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές και πώς η κιρκάδια ρυθμικότητα μπορεί να επωφεληθεί από παρεμβάσεις που εμπνέονται από τη διατροφή. Στις παρατηρήσεις των μελετητών συγκαταλέγεται το γεγονός ότι η παροχή μεταβολιτών σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές, μέσω της διαλείπουσας σίτισης, επιβάλλει τη ρυθμική διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών, η οποία μπορεί να συγχρονίσει τα περιφερικά κιρκάδια ρολόγια του οργανισμού, με τρόπο που δυνητικά ασκεί θετικό αντίκτυπο στον οργανισμό^[36].

5. Φαρμακευτική αγωγή

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ λαμβάνουν φαρμακευτικές ουσίες που μπορούν να εξασθενίσουν την ποιότητα και την ποσότητα του ύπνου τους και κατ' επέκταση να επηρεάσουν τους κιρκάδιους ρυθμούς τους. Οι Bourne and Mills^[38] ανασκόπησαν πώς η ταυτόχρονη χορήγηση πολλαπλών φαρμάκων, η αυξημένη χρήση ενδοφλέβιων φαρμάκων καθώς και κάποια συγκεκριμένα φάρμακα που χορηγούνται συχνά στη ΜΕΘ αυξάνουν τον κίνδυνο διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας που νοσηλεύονται^[38]. Μερικά από τα φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται στις ΜΕΘ είναι βενζοδιαζεπίνες, οπιοειδή, νορεπινεφρίνη/επινεφρίνη, ντοπαμίνη, β-αναστολείς, αμιωδαρόνη και αντιβιοτικά^[38].

Ο συνδυασμός βενζοδιαζεπινών και οπιοειδών χρησιμοποιείται συχνά στη ΜΕΘ για την επίτευξη μηχανικού αερισμού σε ασθενείς που χρήζουν μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Οι βενζοδιαζεπίνες τροποποιούν το φυσιολογικό μοτίβου ύπνου, παρατείνοντας το στάδιο 2, αυξάνοντας το συνολικό χρόνο ύπνου αλλά μειώνοντας τη διάρκεια του σταδίου REM και του ύπνου βραδέων κυμάτων. Ωστόσο, περιστασιακά οι βενζοδιαζεπίνες μπορούν να έχουν παράδοξα αποτελέσματα, όπως αϋπνία, ψευδαισθήσεις και εφιάλτες. Επίσης, στις ΜΕΘ μερικές φορές γίνεται χρήση ΜΣΑΦ τα οποία μπορούν να αυξήσουν την αφύπνιση και να μειώσουν την απόδοση του ύπνου^[38].

Οι ινότροποι παράγοντες που χρησιμοποιούνται συχνά στις ΜΕΘ μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του ύπνου μέσω της επίδρασής τους στους αδρενεργικούς υποδοχείς. Είναι, λοιπόν, πιθανό οι ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση που βρίσκονται υπό καταστολή να παρουσιάσουν διαταραχές ύπνου, οι οποίες προκαλούνται από τους συμπαθομιμητικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην καρδιαγγειακή υποστήριξή τους. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ντοπαμίνη μπορεί δυνητικά να μειώσει το στάδιο REM και τον ύπνο βραδέων κυμάτων, ενώ η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη μπορούν να μειώσουν το στάδιο REM^[38]. Οι β-αναστολείς που χρησιμοποιούνται περιστασιακά στις ΜΕΘ, μπορούν να προκαλέσουν αύπνία και εφιάλτες καθώς και η αμιωδαρόνη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής, έχει συσχετιστεί κι αυτή με διαταραχές ύπνου, κυρίως εφιάλτες^[38]. Αναφορικά με τη μελατονίνη, έναν από τους σημαντικότερους καθοριστικούς παράγοντες για τη διατήρηση των κιρκάδιων ρυθμών, τα αγγειοσυσπαστικά, τα θετικά ινότροπα και οι β-αναστολείς μπορούν να καταστείλουν την παραγωγή της^[32].

Τέλος, η πολυοργανική ανεπάρκεια, μια συχνή κατάσταση των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, μπορεί να οδηγήσει στη συσσώρευση και αυξημένη συγκέντρωση αντιβιοτικών στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας διαταραχές του ύπνου και διέγερση^[38]. Ακόμη, οι φθοριοκινολόνες, όπως η σιπροφλοξασίνη και λεβοφλοξασίνη, έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν διαταραχές ύπνου πιθανώς λόγω της αναστολής του υποδοχέα GABA τύπου A στον εγκέφαλο^[38,39].

Β) Πώς οι διαταραχές των κιρκάδιων ρυθμών εκφράζονται στους ασθενείς ΜΕΘ:

1. Ύπνος

Λαμβάνοντας υπόψη τη φύση των κιρκάδιων ρυθμών, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι ο τομέας των επιπτώσεων που συνηθέστερα συζητείται στη βιβλιογραφία είναι αυτός της διαταραχής του ύπνου^[27]. Ο ύπνος θεωρείται ως μία ουσιαστική βιολογική λειτουργία για τη διατήρηση της φυσιολογικής και συναισθηματικής ευεξίας. Ωστόσο, οι ανωμαλίες του ύπνου είναι πολύ συχνές σε

ασθενείς αυξημένης φροντίδας, αλλά οι μηχανισμοί που τις διέπουν είναι ελάχιστα κατανοητοί^[39].

Μέσα από έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί, ο ύπνος έχει αναφερθεί ως ένα από τα πιο συχνά παράπονα των ασθενών που επιβίωσαν μία σοβαρή ασθένεια που χρειάστηκε νοσηλεία σε ΜΕΘ. Ο κακός ύπνος εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της ασθένειας, αλλά μπορεί και να διαρκέσει για ένα εκτεταμένο χρονικό διάστημα μετά από τη νοσηλεία στη ΜΕΘ^[40]. Στον **Πίνακα 4** αναγράφονται μελέτες που διερεύνησαν τις διαταραχές του ύπνου σε ασθενείς ΜΕΘ.

Οι μελέτες των Freedman et al^[41] και των Bifari et al^[42] ερεύνησαν την ποιότητα και την αιτιολογία των διαταραχών του ύπνου στη ΜΕΘ κατά δήλωση των ασθενών, μέσω ερωτηματολογίων. Αρχικά, οι Freedman et al^[41] εκτίμησαν 203 ασθενείς από παθολογική, χειρουργική και καρδιολογική ΜΕΘ μέσω ερωτηματολογίων που τους δόθηκαν την ημέρα του εξιτηρίου τους. Αντίστοιχα, οι Bifari et al^[42] διένειμαν το ερωτηματολόγιο σε 100 ασθενείς ΜΕΘ, 50 άνδρες και 50 γυναίκες, που ήταν προσανατολισμένοι σε χρόνο, χώρο και πρόσωπα. Οι δύο ομάδες ερευνητών παρατήρησαν ότι οι ασθενείς που εισέρχονταν σε ΜΕΘ παρουσίαζαν πολύ χειρότερη ποιότητα ύπνου, συγκριτικά με εκείνη στο σπίτι. Η πλειονότητα των ασθενών είχε υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά συνέπεια έλλειψη ύπνου τις νυχτερινές ώρες^[41,42]. Επίσης, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η αντιλαμβανόμενη ποιότητα ύπνου και η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν βελτιώθηκαν κατά την παραμονή των ασθενών στη ΜΕΘ^[41]. Ανάμεσα στα ευρήματα τους ήταν και ότι οι περιβαλλοντικές αιτίες διακοπής του ύπνου ήταν πολυπαραγοντικές, με τα δεδομένα να δείχνουν ότι οι ανθρώπινες παρεμβάσεις και οι διαγνωστικές εξετάσεις είναι εξίσου σημαντικές στην διακοπή του ύπνου όσο και ο περιβαλλοντικός θόρυβος^[41,42]. Εκτός από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, εντοπίστηκαν αρκετοί μη περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η προηγούμενη ποιότητα ύπνου στο σπίτι, η τακτική χρήση υπνωτικών δισκίων πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ και η χορήγηση κάποιων φαρμακευτικών ουσιών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, και συσχετίστηκαν με την αυτοαναφερόμενη κακή ποιότητα ύπνου^[42]. Οι ασθενείς που έχουν προηγούμενο ιστορικό δυσκολίας στον ύπνο ή έχουν χρησιμοποιήσει υπνωτικά ή άλλα ψυχότροπα φάρμακα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν κακής ποιότητας ύπνο^[42].

Πίνακας 4: Μεθοδολογικά χαρακτηριστικά μελετών που διερεύνησαν διαταραχές ύπνου σε ασθενείς ΜΕΘ

ΣΥΝΤΑΚΤΕΣ	ΧΩΡΟΧΡΟΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΟ ΔΕΙΓΜΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΒΑΣΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ
Freedman et al 1999	4 ΜΕΘ του Ιατρικού Κέντρου του Πανεπιστημίου της Πενσιλβάνια, Ιούλιος 1996-Απρίλιος 1997	Ο προσδιορισμός της ποιότητας του ύπνου και της αιτιολογίας των διαταραχών του ύπνου σε ΜΕΘ	203 ασθενείς από δύο καρδιολογικές ΜΕΘ, μία χειρουργική και μία παθολογική ΜΕΘ	Συγχρονική μελέτη	Κακή ποιότητα και διαταραχές ύπνου στους ασθενείς ΜΕΘ. Πολυπαραγοντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες διαταράσσουν τον ύπνο, με τις ανθρώπινες παρεμβάσεις και τις διαγνωστικές εξετάσεις να είναι εξίσου σημαντικές με τον περιβαλλοντικό θόρυβο	41
Bihari et al 2012	ΜΕΘ του Ιατρικού Κέντρου του Flinders, Μάρτιος 2009- Δεκέμβριος 2010	Ο προσδιορισμός των παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα του ύπνου σε ασθενείς ΜΕΘ	100 ασθενείς ΜΕΘ	Συγχρονική μελέτη	Οι διαταραχές του ύπνου είναι πολυπαραγοντικές. Εκτός από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες συσχετίστηκαν κι άλλοι παράγοντες όπως ιστορικό δυσκολιών ύπνου, η χρήση υπνωτικών δισκίων και χορήγηση φαρμάκων στη ΜΕΘ	42

Freedman et al 1999	ΜΕΘ Ιατρικού Κέντρου του Πανεπιστημίου της Πενσιλβάνια και του Presbyterian Medical Center, Μάρτιος 1997-Φεβρουάριος 1999	Προσδιορισμός των μοτίβων ύπνου-εγρήγορσης σε ασθενείς ΜΕΘ	17 ασθενείς ΜΕΘ	Ερευνητική μελέτη	Κυριαρχία του σταδίου 1 του ύπνου, μειωμένα ή απόντα στάδια 2, 3/4 και ύπνου REM. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν ανωμαλίες ύπνου-εγρήγορσης	31
Aurell and Elmqvist 1985	ΜΕΘ City Hospital, Helsingborg	Μελέτη του ύπνου σε χειρουργική ΜΕΘ	9 μετεγχειρητικοί ασθενείς σε χειρουργική ΜΕΘ	Ερευνητική μελέτη	Όλοι οι ασθενείς είχαν σοβαρή έλλειψη ύπνου συγκριτικά με υγιή πληθυσμό. Στον μειωμένο χρόνο ύπνου που καταγράφηκε, τα στάδια 3/4 και ο ύπνος REM ήταν μερικώς ή τελείως κατεσταλμένος	43
Elliott et al 2013	ΜΕΘ 36 κρεβατιών, Σίδνεϊ, Αυστραλία	Χαρακτηρισμός του ύπνου στη ΜΕΘ	57 ασθενείς ΜΕΘ	Ερευνητική μελέτη παρατήρησης	Μειωμένος συνολικός χρόνος ύπνου και ασυνήθιστες μεταβάσεις στα στάδια του ύπνου. Το μεγαλύτερο μέρος του ύπνου ήταν τα στάδια 1,2 και ο ύπνος REM ήταν ανεπαρκής. Παρατηρήθηκε μεγάλος αριθμός αφυπνίσεων.	44
Friese et al 2007	Χειρουργική ΜΕΘ Νοσοκομείου Τέξας, ΗΠΑ	Προσδιορισμός της ποιότητας και της ποσότητας του ύπνου σε ασθενείς ΜΕΘ	16 ασθενείς χειρουργικής ΜΕΘ	Προοπτική μελέτη παρατήρησης κοόρτης	Παρατηρήθηκε κατακερματισμένος ύπνος με μη φυσιολογική αρχιτεκτονική. Μετρήθηκε επιφανειακός ύπνος σταδίου 1 και 2, με ελάχιστο βαθύ ύπνο σταδίου 3,4 και REM	45

Τα αποτελέσματα των ερευνών, που αναγράφονται στον **Πίνακα 4**, που διερευνούν τα χαρακτηριστικά του ύπνου σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας οι οποίοι νοσηλεύονται σε ΜΕΘ δείχνουν αξιοσημείωτη συνοχή. Οι ερευνητές, λοιπόν, διαπίστωσαν στον ύπνο των ασθενών κυριαρχία του σταδίου 1 και 2 με τα στάδια 3/4 και τον ύπνο REM να είναι μειωμένα ή και μερικές φορές απόντα^[31,43-45]. Οι ασθενείς εμφάνισαν κατακερματισμό του ύπνου και ασυνήθιστη αρχιτεκτονική, η οποία ήταν εμφανής με μη συνεχόμενες περιόδους ύπνου και πολυάριθμες αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια του 24ωρου^[31,44]. Παρατηρήθηκαν μη διαδοχικές αλλαγές στα στάδια του ύπνου καθώς και ένα μεγάλο ποσοστό του συνολικού χρόνου ύπνου να συμβαίνει κατά την ημέρα^[44,45]. Δηλαδή, οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ περνούν περισσότερο χρόνο σε “ελαφρύ ύπνο” και λιγότερο χρόνο στον ύπνο βαθιάς αποκατάστασης^[45].

2. Έκκριση μελατονίνης

Η μελατονίνη θεωρείται, πλέον, ως ένα από τους κύριους δείκτες κερκάδιας ρυθμικότητας στον ανθρώπινο οργανισμό^[46]. Η έκκριση της μελατονίνης βασίζεται έντονα στην κερκάδια περιοδικότητα. Η έκκριση συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια των νυχτερινών ωρών, ελλείπει φωτός, ξεκινώντας μεταξύ 21:00 και 23:00, φθάνει τα μέγιστα επίπεδα στον ορό μεταξύ 01:00 και 03:00 κι έπειτα αυτά μειώνονται στις βασικές χαμηλές τιμές μεταξύ 07:00 και 09:00^[47]. Αυτό το πρότυπο έκκρισης συγχρονίζει τις φυσιολογικές δραστηριότητες στο ανθρώπινο σώμα, όπως ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης, με τον κερκάδιο ρυθμό. Η μελατονίνη, εκτός από τη βοήθεια που προσφέρει στον ύπνο, μπορεί να λειτουργήσει ως σταθεροποιητής της διάθεσης, να ανακουφίσει το άγχος, να δράσει ως αντιοξειδωτικός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας, να καταστείλει παθογόνα και να προστατεύσει τη λειτουργία πολλών οργάνων^[48]. Επίσης, το παραλήρημα σε ασθενείς ΜΕΘ έχει συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα μελατονίνης, αλλά ο ακριβής μηχανισμός και η αιτιότητα αυτού δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί^[27].

Στον **Πίνακα 5** αναγράφονται μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της νοσηλείας σε ΜΕΘ στην έκκριση της μελατονίνης σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας. Αρχικά, σύμφωνα με τους Olofsson et al^[49] διαπιστώθηκε αποσυγχρονισμός της έκκρισης της μελατονίνης σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας που νοσηλεύονται διασωληνωμένοι στη ΜΕΘ. Μελετήθηκαν 8 ασθενείς, στους οποίους γινόταν λήψη

δειγμάτων αίματος από αρτηριακή γραμμή κάθε 4 ώρες, για τουλάχιστον 3 ημέρες, για τον προσδιορισμό της μελατονίνης στον ορό. Πραγματοποιήθηκε επιπλέον ανάλυση της μελατονίνης στα ούρα. Οι ασθενείς βρίσκονταν υπό καταστολή κυρίως με μιδαζολάμη/φεντανύλη και σε μικρότερο ποσοστό με συνδυασμό προποφόλης/φεντανύλης. Τα αποτελέσματα έδειξαν τις τιμές της μελατονίνης να ποικίλουν σημαντικά μεταξύ των ασθενών, όμως, με το ρυθμό μεταβολής των επιπέδων της μελατονίνης στον ορό να είναι διαταραγμένος σε όλους εκτός ενός ασθενούς^[49]. Οι ερευνητές, λοιπόν, διαπίστωσαν ότι ο κirkάδιος ρυθμός έκκρισης της μελατονίνης καταργήθηκε σε όλους, εκτός από έναν ασθενή, και δεν υπήρξε συσχέτιση των επιπέδων μελατονίνης και των επιπέδων καταστολής^[49].

Οι Mundigler et al^[50] σύγκριναν την απέκκριση της αMT6s στα ούρα, μεταβολίτη της μελατονίνης, σε 3 ομάδες ασθενών ΜΕΘ, 17 σηπτικούς ασθενείς υπό καταστολή (ομάδα Α), 7 μη σηπτικούς ασθενείς ΜΕΘ (ομάδα Β) και 21 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (ομάδα Γ). Για τη μέτρηση, συλλέχθηκαν δείγματα ούρων μέσω ουροκαθετήρα στις ομάδες Α και Β και από αυθόρμητες ουρήσεις των ατόμων στην ομάδα Γ. Αρχίζοντας από τις 06:00, τα ούρα συλλέγονταν ανά διαστήματα 4 ωρών για συνολική περίοδο 24 ωρών. Η μελέτη αυτή^[50] κατέληξε σε τρία βασικά αποτελέσματα: 1) Ο κirkάδιος ρυθμός απέκκρισης της αMT6s στα ούρα καταργείται σε κατεσταλμένους ασθενείς ΜΕΘ με σοβαρή σήψη 2) Το προφίλ απέκκρισης της αMT6s, σε αφυπνισμένους ασθενείς που ανένηψαν από τη σήψη, τείνει να ομαλοποιηθεί, αλλά παραμένει μη φυσιολογικό και 3) οι μη σηπτικοί ασθενείς ΜΕΘ παρουσιάζουν ένα ευρύ κανονικό κirkάδιο πρότυπο απέκκρισης της αMT6s, συγκρίσιμο με το ρυθμό που συνήθως υπάρχει στα υγιή άτομα^[47]. Οι ερευνητές, λοιπόν, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τροποποιημένη έκκριση της μελατονίνης σε σηπτικούς ασθενείς σχετίζεται κυρίως με την παρουσία σοβαρής σήψης ή/και της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν αυτοί οι ασθενείς^[50].

Ακόμη, οι Verseles et al^[46] επιχείρησαν να προσδιορίσουν τη σχέση μεταξύ περιβαλλοντικού φωτός και κirkάδιων ρυθμών ασθενών με σοβαρή σήψη, μέσω της μέτρησης της 6-SMT στα ούρα ασθενών ΜΕΘ και παρατήρησης του φωτισμού στο περιβάλλον της ΜΕΘ. Έγιναν μετρήσεις της 6-SMT σε 7 σηπτικούς ασθενείς, από δείγματα ούρων, κάθε 4 ώρες για μία περίοδο 48 ωρών. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι κirkάδιοι ρυθμοί, όπως αντικατοπτρίζονται από τα επίπεδα της 6-SMT στα ούρα, ήταν διαταραγμένοι σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, καθώς η τιμές του μεταβολίτη αυτού δεν παρουσίασαν το συνηθισμένο peak ή το ναδίρ κατά

Πίνακας 5: Μεθοδολογικά χαρακτηριστικά μελετών που διερεύνησαν την έκκριση της μελατονίνης σε ασθενείς ΜΕΘ

ΣΥΝΤΑΚΤΕΣ	ΧΩΡΟΧΡΟΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΟ ΔΕΙΓΜΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΒΑΣΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ
Olofsson et al 2004	Περιφερειακό Νοσοκομείου του Helsingborg, Σουδία, Φεβρουάριος-Μάρτιος 2001	Η μελέτη του κirkάδιου ρυθμού της έκκρισης της μελατονίνης σε ασθενείς ΜΕΘ, υπό μηχανικό αερισμό και καταστολή	8 ασθενείς ΜΕΘ	Ερευνητική μελέτη παρατήρησης	Αποσυγχρονισμός της έκκρισης της μελατονίνης σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας υπό μηχανικό αερισμό	49
Mundigler et al 2002	ΜΕΘ Πανεπιστημιακού Νοσοκομείο της Αυστρίας	Η μελέτη του κirkάδιου ρυθμού της έκκρισης της μελατονίνης σε ασθενείς ΜΕΘ με σήψη	17 σηπτικοί ασθενείς ΜΕΘ, 7 μη σηπτικοί ασθενείς ΜΕΘ και 21 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου	Προοπτική ελεγχόμενη κλινική μελέτη	Κατάργηση του κirkάδιου ρυθμού της αΜΤ6s σε ασθενείς με σήψη	50
Verceles et al 2012	ΜΕΘ Ιατρικού Κέντρο του Πανεπιστημίου του Maryland, Νοέμβριος 2008, Φεβρουάριος 2009 και Μάρτιος 2009	Ο προσδιορισμός της σχέσης μεταξύ του περιβαλλοντικού φωτός και της κirkάδιας έκκρισης της μελατονίνης	7 ασθενείς ΜΕΘ	Προοπτική πιλοτική μελέτη παρατήρησης	Διαταραγμένα επίπεδα 6-SMT σε ασθενείς με σοβαρή σήψη	46
Frisk et al 2004	ΜΕΘ δύο νοσοκομείων στη Σουηδία, Νοέμβριος 2000-Οκτώβριος 2001	Προσδιορισμός της επίδρασης του μηχανικού αερισμού στην έκκριση μελατονίνης	16 ασθενείς ΜΕΘ δύο νοσοκομείων	Ερευνητική μελέτη παρατήρησης	Χαμηλότερη έκκριση 6-SMT σε ασθενείς με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής	32
Boyko et al 2017	ΜΕΘ Νοσοκομείου Vejle, Δανία	Προσδιορισμός του μοτίβου έκκρισης μελατονίνης σε ξύπνιους ασθενείς ΜΕΘ υπό μηχανικό αερισμό	8 ασθενείς	Πιλοτική περιγραφική μελέτη	Η έκκριση της μελατονίνης σε ξύπνιους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς ακολούθησε αρμονική, ημιτονοειδή αλλά με φάση καθυστέρησης καμπύλη	51

τη διάρκεια της ημέρας^[46]. Ακόμη, τα επίπεδα φωτός στη ΜΕΘ παρουσίασαν ημερήσια διακύμανση αλλά παρέμεναν χαμηλά στα δωμάτια περίθαλψης των ασθενών και με αυτόν τον τρόπο η έκθεση των ασθενών στο φωτισμό αυτό δεν συσχετίστηκε με την ενεργοποίηση των κιρκάδιων ρυθμών^[46].

Οι Frisk et al^[32], των οποίων η μελέτη αναλύθηκε και προηγουμένως, διαπίστωσαν ότι η συνολική απέκκριση της 6-SMT σε ασθενείς ΜΕΘ υπό μηχανικό αερισμό είναι χαμηλότερη από εκείνη του υγιούς πληθυσμού. Η αναμενόμενη αύξηση κατά τη διάρκεια της νύχτας ήταν συχνά απύσχα, γεγονός που υποδεικνύει την απώλεια του ημερήσιου ρυθμού της^[32].

Τέλος, η έρευνα των Boyko et al^[51] έρχεται σε αντιπαράθεση με τα αποτελέσματα αυτής των Frisk et al^[32] καθώς διαπίστωσαν την ύπαρξη κιρκάδιας ρυθμικότητας σε ασθενείς ΜΕΘ υπό μηχανικό αερισμό. Οι ερευνητές έκαναν μετρήσεις της μελατονίνης σε 8 αφυπνισμένους ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, μέσω δειγμάτων αίματος από τις αρτηριακές γραμμές των ασθενών. Οι δειγματοληψίες γίνονταν κάθε 4 ώρες σε μία περίοδο 48 ωρών. Η ανάλυση της έκκρισης της μελατονίνης έδειξε ότι οι ασθενείς ακολούθησαν μία ημερήσια αρμονική καμπύλη, όμως με καθυστέρηση φάσης συγκριτικά με το φυσιολογικό πρότυπο της έκκρισης της μελατονίνης^[51].

3.Ανοσοποιητικό σύστημα

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, το ανοσοποιητικό σύστημα υπόκειται κι αυτό στην κιρκάδια ρυθμικότητα. Ο ύπνος, το κιρκάδιο σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα συντονίζονται χρονικά για να προβλέψουν τις περιβαλλοντικές αλλαγές και να βελτιστοποιήσουν την προσαρμογή του οργανισμού^[52]. Η βάση αυτού του συγχρονισμού είναι η αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ κεντρικού νευρικού συστήματος και του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία διαμεσολαβείται από κοινά σήματα (νευροδιαβιβαστές, ορμόνες και κυτοκίνες) και ενέργειες του ανοσοποιητικού συστήματος από το αυτόνομο νευρικό σύστημα^[53]. Μετά από εκτεταμένες έρευνες που έχουν γίνει σε υγιή άτομα, έχει διαπιστωθεί ότι ο ύπνος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος^[27]. Κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου, οι προφλεγμονώδεις ορμόνες και οι κυτοκίνες συγχρονίζονται για να διευκολύνουν την έναρξη προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων στους λεμφαδένες, ενώ κατά

τη διάρκεια της ημέρας, τα αντιφλεγμονώδη συστήματα, οι ορμόνες και οι κυτοκίνες φαίνεται να υποστηρίζουν άμεσες λειτουργίες του οργανισμού^[52]. Όποτε, λοιπόν, ο ενδογενής ρυθμός ύπνου/εγρήγορσης μέσα στο 24ωρο διαταράσσεται, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ και σε εργαζόμενους με βάρδιες, οι ψυχολογικές και νοητικές επιδόσεις, η υγεία και η ευημερία τίθενται σε κίνδυνο^[52]. Για παράδειγμα, η λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων, μέρος της προσαρμοστικής απάντησης της ανοσίας του οργανισμού, φαίνεται να είναι ευάλωτη σε διαταραχές μέσω αποδιοργάνωσης του ύπνου. Αυτό ενδέχεται να αποτελεί μέρος του μηχανισμού ανοσοκαταστολής που παρατηρείται στη σήψη και σε ασθενείς με διαταραχές του ύπνου^[27].

4. Νευρογνωστικές διαταραχές

Η έλλειψη ύπνου, όπως παρατηρείται σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, θέτει σε κίνδυνο μια σειρά γνωστικών λειτουργιών. Μερικές από αυτές μπορεί να είναι: -Ασάθεια των επιδόσεων εντατικής προσοχής, με αυξημένα σφάλματα παραλείψεων (καθυστερήσεις) και προμήθειας (λάθος απαντήσεις) –Επιβράδυνση απόκρισης του ψυχοκινητικού χρόνου –Μείωση βραχυπρόθεσμης ανάκλησης και μνήμης εργασίας –Επιδείνωση των επιδόσεων που απαιτούν αποκλίνουσες σκέψεις^[54].

Σε παρατηρούμενο κλινικό επίπεδο ΜΕΘ, οι νευρογνωστικές διαταραχές μπορούν να επιδεινωθούν υπό συνθήκες παραληρήματος. Το παραλήρημα είναι ένα βασικό σύμπτωμα ασθενών αυξημένης φροντίδας που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ^[27]. Ορίζεται ως μία διαταραχή της συνείδησης η οποία χαρακτηρίζεται από οξεία έναρξη δυσλειτουργίας του εγκεφάλου με εξασθενημένη γνωστική λειτουργία, έλλειψη προσοχής και αποδιοργανωμένη σκέψη. Η ικανότητα των ασθενών να εστιάσουν, να διατηρήσουν ή να στρέψουν αλλού την προσοχή τους εξασθενεί. Στα ελλείμματα περιλαμβάνονται η θολωμένη συνείδηση και οι ψευδαισθήσεις. Αυτά τα ελλείμματα έχουν ως αποτέλεσμα οι ασθενείς συχνά να παρουσιάζονται ως μπερδεμένοι και συγκεχυμένοι, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας^[55]. Το παραλήρημα έχει σοβαρό αντίκτυπο στην πρόγνωση και τη θνησιμότητα της νόσου και είναι συνηθισμένο στο περιβάλλον της ΜΕΘ. Εμφανίζεται στο 60%-80% των ασθενών με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και στο 20%-50% στους χωρίς μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Υπάρχει μια αμοιβαία σχέση μεταξύ παραληρήματος και στέρσης

ύπνου, αλλά δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα αν η στέρηση ύπνου προκαλεί παραλήρημα ή το παραλήρημα συμβάλλει στη στέρηση ύπνου^[27]. Πολλές κλινικές επιπλοκές έχουν συσχετιστεί με το παραλήρημα στη ΜΕΘ συμπεριλαμβανομένης της μη προγραμματισμένης αποσωλήνωσης και απομάκρυνσης καθετήρων από τους ίδιους τους ασθενείς, παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας, νοσοκομειακή πνευμονία, επαναδιασωλήνωση, αυξημένος κίνδυνος βλάβης της μακροχρόνιας γνωστικής λειτουργίας, θνησιμότητα καθώς και αυξημένο κόστος νοσηλείας^[55].

5.Αυξητική ορμόνη

Η ανθρώπινη αυξητική ορμόνη, όπως αναφέρθηκε και πρωτίτερα, εκκρίνεται από την πρόσθια υπόφυση και ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από την ορμόνη απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GHRH) και τη σωματοστατίνη. Η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται με «παλμικό» ρυθμό. Ο κύριος παλμός έκκρισης της αυξητικής ορμόνης λαμβάνει χώρα αμέσως μετά την έναρξη του ύπνου και συνεχίζει να αυξάνεται κατά τις 4 πρώτες ώρες. Η μεγαλύτερη απελευθέρωση αυξητικής ορμόνης συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ύπνου N-REM, εντός της περιόδου ύπνου αργών κυμάτων, με ελάχιστη αυξητική ορμόνη να εκκρίνεται κατά τη διάρκεια του REM^[56].

Η κύρια λειτουργία της αυξητικής ορμόνης είναι η συμβολή της στην ανάπτυξη των μακρών οστών. Ακόμη, εμπλέκεται σε άλλες μεταβολικές λειτουργίες όπως: η προαγωγή της λιπόλυσης, η αύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης, η ενίσχυση της πρόληψης των αμινοξέων, η επιρροή της στο μεταβολισμό των υδατανθράκων αλλά και η διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος^[57]. Τα ερεθίσματα για την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης περιλαμβάνουν: βαθύ ύπνο, υψηλά επίπεδα ινσουλίνης, άγχος, άσκηση, περίοδος ταχείας ανάπτυξης (π.χ. εφηβεία) και αύξηση ορισμένων αμινοξέων, ιδιαίτερα της αργινίνης. Στους αναγνωρισμένους αναστολείς της αυξητικής ορμόνης περιλαμβάνονται: υπεργλυκαιμία, παχυσαρκία, αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών, προχωρημένη ηλικία και όψιμη εγκυμοσύνη. Είναι, λοιπόν, προφανές ότι η παρατεταμένη κρίσιμη ασθένεια και φροντίδα, όπως στους ασθενείς ΜΕΘ, διακόπτουν τα περισσότερα φυσιολογικά ερεθίσματα της αυξητικής ορμόνης^[57].

Στην βιβλιογραφία που ανασκοπήθηκε δεν βρέθηκε κάποια μελέτη που να ερεύνησε την έκκριση της αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Διαπιστώθηκε, όμως, συσχέτιση της έλλειψης ύπνου, πολύ

συχνή κατάσταση στους ασθενείς ΜΕΘ, και της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Η στέρηση του ύπνου μπορεί να μεταβάλει τη λειτουργία του υποθαλάμου και της υπόφυσης και τελικά να αποσυγχρονίσει την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης^[56]. Όταν δεν κοιμόμαστε, η νυχτερινή αύξηση της αυξητικής ορμόνης καταργείται^[58]. Κατά τη διάρκεια της πλήρους στέρησης ύπνου, η απελευθέρωση της εξασθενεί και σε ορισμένες περιπτώσεις απουσιάζει^[57].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αυτή η ανασκόπηση έδωσε μία σύνοψη των παραγόντων που συμβάλλουν στη διαταραχή των κερκάδιων ρυθμών στο περιβάλλον της ΜΕΘ και πώς οι διαταραχές αυτές εκφράζονται στους ασθενείς αυξημένης φροντίδας που νοσηλεύονται.

Το περιβάλλον της ΜΕΘ είναι πολύ αφιλόξενο και με τέτοιο τρόπο δομημένο που δεν ενισχύει τους κερκάδιους ρυθμούς των ασθενών. Οι ασθενείς, όμως, παρά τη σοβαρή νόσο και τις περίπλοκες θεραπείες που τους εφαρμόζονται, είναι σε θέση να σκεφτούν, αλλά και να αξιολογήσουν το περιβάλλον στο οποίο βρίσκονται^[20]. Αναφορικά με τον περιβαλλοντικό φωτισμό της ΜΕΘ, οι ασθενείς εκτίθενται σε φωτισμό ο οποίος είναι χαμηλός και σε μεγάλο βαθμό αποσυνδεδεμένος από την ηλικιακή ώρα. Παρά την ημερήσια διακύμανσή του, οι ασθενείς βρίσκονται σε ένα συνεχές περιβάλλον χαμηλού φωτισμού, του οποίου η φωτεινότητα δεν υπερβαίνει τα 150 lux ακόμα και κατά τη διάρκεια της ημέρας, τιμή η οποία αποκλίνει κατά πολύ από την ηλιακή ακτινοβολία^[21,23,24]. Όσον αφορά την ένταση του θορύβου, το περίπλοκο ακουστικό περιβάλλον της ΜΕΘ αποδείχθηκε ότι ξεπερνά κατά πολύ τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ για τα επίπεδα θορύβου στα νοσοκομεία^[24,28-30]. Επίσης, μέσω της ανασκόπησης αυτής, αναδείχθηκε ότι ο περιβαλλοντικός θόρυβος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατάραξη του ύπνου σε ασθενείς ΜΕΘ, αλλά δεν είναι ο καθοριστικός παράγοντας^[31].

Στους ασθενείς της ΜΕΘ παρέχεται σε μεγάλο ποσοστό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής λόγω της πολυπλοκότητας της κλινικής τους εικόνας. Ο μηχανικός αερισμός εκτιμήθηκε, λοιπόν, ότι διαταράσσει σε μεγάλο βαθμό την αρχιτεκτονική του ύπνου των ασθενών^[34]. Επίσης, επισημάνθηκε ότι υπάρχει

συσχέτιση της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και της μελατονίνης, του κύριου δείκτη κιρκάδιας ρυθμικότητας, με τα αποτελέσματα να δείχνουν χαμηλότερα επίπεδα μελατονίνης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς^[32]. Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι ο κατακερματισμός του ύπνου ασθενών ΜΕΘ οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στο μηχανικό αερισμό, με τη λειτουργία του αναπνευστήρα στο Pressure Support να επιδεινώνει περισσότερο τον κατακερματισμό του ύπνου, αλλά και να ευθύνεται για τις περισσότερες κεντρικές άπνοιες των ασθενών^[33].

Αναφορικά με τη σίτιση, ένα από τα κυρίαρχα ερεθίσματα του κιρκάδιου ρυθμού στον άνθρωπο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η διαλείπουσα σίτιση και η παροχή μεταβολιτών σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές, μιμούμενη την κανονική διατροφή, ωφελεί το κιρκάδιο σύστημα^[36].

Τέλος, η φαρμακευτική αγωγή είναι ένας σημαντικός παράγοντας διαταραχής των κιρκάδιων ρυθμών των ασθενών της ΜΕΘ. Φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, οι ινóτροποι παράγοντες, οι β-αναστολείς, τροποποιούν την αρχιτεκτονική του ύπνου^[38]. Επίσης, τα αγγειοσυσπαστικά, τα θετικά ινóτροπα και οι β-αναστολείς μπορούν να καταστείλουν την έκκριση της μελατονίνης, τον σημαντικότερο ρυθμιστή της κιρκάδιας ρυθμικότητας στον άνθρωπο^[32].

Οι παράγοντες αυτοί έχουν μεγάλο αντίκτυπο στους κιρκάδιους ρυθμούς των ασθενών κι εκφράζονται με διάφορους τρόπους. Ένας από τους σημαντικότερους είναι η διαταραχή του ύπνου. Από τις μελέτες που ανασκοπήθηκαν διαπιστώθηκε ότι ο ύπνος των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ είναι κατακερματισμένος και παρατήθηκε κυριαρχία του ύπνου σταδίου 1 και 2 με τα στάδια 3/4 και τον ύπνο REM να είναι μειωμένα ή και μερικές φορές απόντα^[31,43-45]. Παρατηρήθηκαν μη διαδοχικές αλλαγές στα στάδια του ύπνου των ασθενών και ένα μεγάλο ποσοστό του συνολικού χρόνου ύπνου να συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ημέρας^[44,45]. Σε αντίστοιχα αποτελέσματα διαταραχής ύπνου κατέληξαν και δύο ομάδες ερευνητών που μελέτησαν την ποιότητα του ύπνου στη ΜΕΘ κατά δήλωση των ασθενών. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, ότι οι ασθενείς που εισέρχονται στη ΜΕΘ παρουσιάζουν πολύ χειρότερη ποιότητα ύπνου, συγκριτικά με εκείνη στο σπίτι. Η πλειονότητα των ασθενών ανέφερε υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά συνέπεια έλλειψη ύπνου τις νυχτερινές ώρες^[41,42]. Οι αιτίες αυτής της διαταραχής του ύπνου ήταν κυρίως περιβαλλοντικές όπως οι ανθρώπινες παρεμβάσεις, οι διαγνωστικές εξετάσεις και ο θόρυβος του περιβάλλοντος της ΜΕΘ^[41,42].

Επίσης, η έλλειψη ύπνου που βιώνουν οι ασθενείς της ΜΕΘ ασκεί επιρροή στο ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς και αυτό υπόκειται σε κιρκάδια ρυθμικότητα. Ακόμη, η έλλειψη ύπνου, που παρατηρείται στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, θέτει σε κίνδυνο τις νευρογνωστικές τους λειτουργίες^[54] και ενδέχεται να είναι ένας από τους παράγοντες που οδηγούν σε παραλήρημα^[27].

Ακόμη, η έλλειψη ύπνου μπορεί να αποσυγχρονίσει την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης. Λόγω των αναβολικών ιδιοτήτων της αυξητικής ορμόνης έχει μελετηθεί η χρήση της στους ασθενείς ΜΕΘ. Τα αποτελέσματα, όμως, των ερευνών διαφέρουν. Στην πορεία των χρόνων έχουν παρατηρηθεί θετικά αποτελέσματα σε έρευνες που χρησιμοποίησαν την αυξητική ορμόνη ως συμπληρωματική θεραπεία, όπως η κατακράτηση αζώτου, η μειωμένη διάρκεια παραμονής στον νοσοκομείο, μειωμένος χρόνος υπό μηχανικό αερισμό καθώς και βελτίωση της επιβίωσης^[57]. Όμως, δύο μεγάλες ανεξάρτητες, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές συσχέτισαν τη χρήση αυξητικής ορμόνης με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα^[59].

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο κυριότερος δείκτης κιρκάδιας ρυθμικότητας, η μελατονίνη, διαπιστώθηκε επηρεασμένη σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, διαταραγμένος ρυθμός έκκρισης της μελατονίνης στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ και βρίσκονται υπό καταστολή, με περισσότερο επηρεασμένη, όμως, έκκριση σε σηπτικούς ασθενείς, γεγονός το οποίο συσχετίστηκε με την παρουσία σοβαρής σήψης ή/και της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν αυτοί οι ασθενείς^[46,49,50]. Υπάρχουν κάποιες θετικές και πολλά ποσούμενες ενδείξεις, σε έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί^[60-62], για τη βελτίωση του βραδινού ύπνου των ασθενών ΜΕΘ, μετά από χορήγηση από τους στόματος μελατονίνης, αλλά αυτά τα ευρήματα πρέπει να επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές για να προταθεί στο μέλλον η ενσωμάτωση της χρήσης μελατονίνης στη συνήθη φροντίδα ασθενών αυξημένης φροντίδας που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ^[61,62].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι ξεκάθαρο, λοιπόν, ότι ο τρόπος με τον οποίο είναι δομημένες και σχεδιασμένες οι Μονάδες Εντατικής Θεραπείας δεν ενισχύουν τους κερκάρδιους ρυθμούς των ασθενών που νοσηλεύονται. Υπάρχουν, όμως, περιθώρια βελτίωσης μέσω ενεργειών που θα μπορούσαν να βοηθήσουν το συγχρονισμό των κερκάρδιων ρυθμών των ασθενών, δίχως να διαταράσσεται η λειτουργία της ΜΕΘ. Αυτές οι ενέργειες θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν: αύξηση της έντασης του φωτισμού του περιβάλλοντος της ΜΕΘ και συγχρονισμός του με την ηλιακή ώρα, προσπάθειες μείωσης της έντασης του θορύβου καθώς και χρήση της διαλείπουσας σίτισης, σε ασθενείς που το επιτρέπει η κατάστασή τους, που να μιμείται τη σίτιση σε υγιή άτομα. Οι ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, λόγω της επιβαρυνμένης κλινικής τους εικόνας, παρακολουθούνται στενά 24 ώρες το 24ωρο. Υποβάλλονται διαρκώς σε εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις. Παρ' όλα αυτά, όμως, παράμετροι που αφορούν τους κερκάρδιους ρυθμούς τους, όπως η μελατονίνη και η αξιολόγηση του ύπνου, σπάνια εξετάζονται, παρά μόνο στα πλαίσια κάποιας έρευνας. Η ένταξη, λοιπόν, τέτοιων παραμέτρων στην περίθαλψη των ασθενών ΜΕΘ θα μπορούσε να βελτιώσει το συγχρονισμό των κερκάρδιων ρυθμών τους και κατ'επέκταση να βοηθήσει την κλινική τους πορεία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sollars PJ and Pickard GE. The neurobiology of circadian rhythms. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2015 Dec; 38(4): 645–665.
2. Hastings M, O' Niell J, Maywood E. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *Journal of Endocrinology* 2007; 187-198, Volume 195: Issue 2.
3. Chan MC, Spieth PM, Quinn K, Parotto M, Zhang H, Slutsky AS. Circadian rhythms: from basic mechanisms to the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1):246-53
4. Billings ME, Watson NF. Circadian dysrhythmias in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2015 Jul;31(3):393-402
5. Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation. *Sleep Med Clin.* 2015 Dec;10(4):403-12
6. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. Published Online:01 Jul 2010. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2009>
7. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian Clock Control of Endocrine Factors. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014 Aug; 10(8): 466–475
8. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida R, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Medicine Reviews* Volume 16, Issue 2, April 2012, Pages 151-166
9. Vandewalle G, Middleton B, Rajaratnam SM, Stone BM, Thorleifsdottir B, Arendt J, Dijk DJ. Robust circadian rhythm in heart rate and its variability: influence of exogenous melatonin and photoperiod. *J Sleep Res.* 2007 Jun;16(2):148-55
10. Weinert D, Waterhouse J. The circadian rhythm of core temperature: effects of physical activity and aging. *Physiol Behav.* 2007 Feb 28;90(2-3):246-56
11. Solocinski K, Gumz ML. The Circadian Clock in the Regulation of Renal Rhythms. *J Biol Rhythms.* 2015 Dec;30(6):470-86
12. The Characteristics of Sleep. Available from: <http://healthysleep.med.harvard.edu/healthy/science/what/characteristics>
13. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara J, Williams. *Neuroscience*, 2nd edition. Sinauer Associates; 2001
14. Bourne R, Minelli C, Mills GH, Kandler R. Clinical review: Sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications. *Crit Care.* 2007; 11(4): 226

15. Zinkham et al. Agreement of different methods for assessing sleep characteristics: a comparison of two actigraphs, wrist and hip placement, and self-report with polysomnography. *Sleep Med.* 2014 Sep;15(9):1107-14
16. Polysomnography. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Polysomnography>
17. Gilbert T, Wagner MR, Halukurike V, Paz HL, Garland A. Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients. *Critical Care Medicine.* 29(10):1996-2000, OCT 2001
18. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep.* 2003 May 1;26(3):342-92
19. Oldham M, Lee HB, Desan P. Circadian Rhythm Disruption in the Critically Ill: An Opportunity for Improving Outcomes. *Critical Care Medicine.* 44(1):207–217, JAN 2016
20. Engwall M, Fridh I, Johansson L, Bergbom I, Lindahl B. Lighting, sleep and circadian rhythm: An intervention study in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs.* 2015 Dec;31(6):325-35
21. Danielson SJ, Rappaport CA, Loher MK, Gehlbach BK. Looking for light in the din: An examination of the circadian-disrupting properties of a medical intensive care unit. *Intensive and Critical Care Nursing Volume 46*, June 2018, Pages 57-63
22. Voigt et al. Monitoring sound and light continuously in an intensive care unit patient room: A pilot study. *Journal of Critical Care Volume 39*, June 2017, Pages 36-39
23. Fan EP, Abbot SM, Reid KJ, Zee PC, Maas MB. Abnormal Environmental Light Exposure in the Intensive Care Environment. *J Crit Care.* 2017 Aug; 40: 11–14
24. Meriläinen M, Kyngäs H, Ala-Kokko T. 24-Hour intensive care: An observational study of an environment and events. *Intensive and Critical Care Nursing Volume 26*, Issue 5, October 2010, Pages 246-253
25. Castro RA, Angus DC, Hong SY, Lee C, Weissfeld LA, Clermont G, Rosengart MR. Light and the outcome of the critically ill: an observational cohort study. *Crit Care.* 2012; 16(4): R132
26. Dunn H, Anderson MA, Hill PD. Nighttime Lighting in Intensive Care Units. *CriticalCareNurse;Vol 30*, No. 3, JUNE 2010

27. Korompeli A, Muurlink O, Kavrochorianou N, Katsoulas T, Fildissis G, Baltopoulos G. Circadian disruption of ICU patients: A review of pathways, expression, and interventions. *Journal of Critical Care* Volume 38, April 2017, Pages 269-277
28. Darbyshire JL, Young JD. An investigation of sound levels on intensive care units with reference to the WHO guidelines. *Critical Care*, 2013, 17:R187
29. Salandin A, Arnold J, Kornadt O. Noise in an intensive care unit. *J Acoust Soc Am*. 2011 Dec;130(6):3754-6
30. Qutub H, El-Said KF. ASSESSMENT OF AMBIENT NOISE LEVELS IN THE INTENSIVE CARE UNIT OF A UNIVERSITY HOSPITAL. *J Family Community Med*. 2009 May-Aug; 16(2): 53–57.
31. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal Sleep/Wake Cycles and the Effect of Environmental Noise on Sleep Disruption in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Feb;163(2):451-7
32. Frisk U, Olsson J, Nylén P, Hahn RG. Low melatonin excretion during mechanical ventilation in the intensive care unit. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Jul;107(1):47-53.
33. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Dec 1;166(11):1423-9
34. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest*. 2000 Mar;117(3):809-18.
35. Stenvers DJ, Jonkers CF, Fliers E, Bisschop PH, Kalsbeek A. Nutrition and the circadian timing system. *Prog Brain Res*. 2012;199:359-76
36. Sunderram J, Sofou S, Kamisoglu K, Karantza V, Androulakis IP. Time-restricted feeding and the realignment of biological rhythms: translational opportunities and challenges. *J Transl Med*. 2014 Mar 28;12:79
37. Schibler U, Ripperger J, Brown SA. Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *J Biol Rhythms*. 2003 Jun;18(3):250-60
38. Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients--pharmacological considerations. *Anaesthesia*. 2004 Apr;59(4):374-84
39. Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Apr 1;191(7):731-8

40. Weinhouse GL, Schwab RJ. Sleep in the critically ill patient. *Sleep*. 2006 May;29(5):707-16
41. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Apr;159(4 Pt 1):1155-62
42. Bihari S, Doug McEvoy R, Matheson E, Kim S, Woodman RJ, Bersten AD. Factors affecting sleep quality of patients in intensive care unit. *J Clin Sleep Med*. 2012 Jun 15;8(3):301-7
43. Aurell J, Elmqvist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Apr 6;290(6474):1029-32
44. Elliott R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Crit Care*. 2013 Mar 18;17(2):R46
45. Friese RS, Diaz-Arrastia R, McBride D, Frankel H, Gentilello LM. Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: are our patients sleeping? *J Trauma*. 2007 Dec;63(6):1210-4
46. Verceles AC, Silhan L, Terrin M, Netzer G, Shanholtz C, Scharf SM. Circadian rhythm disruption in severe sepsis: the effect of ambient light on urinary 6-sulfatoxymelatonin secretion. *Intensive Care Med*. 2012 May;38(5):804-10
47. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindl-Munda P, Marktl W, Ferti L, Siostrzonek P. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2002 Mar;30(3):536-40.
48. Huang H, Jiang L, Shen L, Zhang G, Zhu B, Cheng J, Xi X. Impact of oral melatonin on critically ill adult patients with ICU sleep deprivation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014 Aug 18;15:32
49. Olofsson K, Alling C, Lundberg D, Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Jul;48(6):679-84.
50. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindl-Munda P, Marktl W, Ferti L, Siostrzonek P. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2002 Mar;30(3):536-40.

51. Boyko Y, Holst R, Jennum P, Oerding H, Nikolic M, Toft P. Melatonin Secretion Pattern in Critically Ill Patients: A Pilot Descriptive Study. *Crit Care Res Pract.* 2017; 2017: 7010854
52. Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Apr;1193:48-59
53. Basedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012 Jan; 463(1): 121–137.
54. Goel N, Rao H, Durmer J, Dinges DF. Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation. *Semin Neurol.* 2009 Sep; 29(4): 320–339.
55. Kalabalik J, Brunetti L, El-Srougy R. Intensive care unit delirium: a review of the literature. *J Pharm Pract.* 2014 Apr;27(2):195-207
56. Ritshe K, Nindl BC, Wideman L. Exercise-Induced growth hormone during acute sleep deprivation. *Physiol Rep.* 2014 Oct; 2(10): e12166.
57. Taylor BE, Buchman TG. Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? *Curr Opin Crit Care.* 2008 Aug;14(4):438-44
58. Davidson JR, Moldofsky H, Lue FA. Growth hormone and cortisol secretion in relation to sleep and wakefulness. *J Psychiatry Neurosci.* 1991 Jul; 16(2): 96–102
59. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med.* 1999 Sep 9;341(11):785-92.
60. Huang WE, Zheng BL, Jiang L, Lin ZT, Zhang GB, Shen L, Xi X.
61. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, Weinberg U, Dolev S, Komptel B, Shenkman L. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int.* 2000 Jan;17(1):71-6.
62. 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(2):R52

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**ΟΙ ΚΙΡΚΑΔΙΟΙ ΡΥΘΜΟΙ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ**

ΔΟΥΡΟΥ ΑΓΓΕΛΙΚΗ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΠΕ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ανθρώπινη συμπεριφορά και φυσιολογία παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενους 24ωρους κύκλους, τους κirkάδιους ρυθμούς. Μία κρίσιμη ασθένεια, που απαιτεί νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), επηρεάζει την ομοιόσταση του οργανισμού των ασθενών, γεγονός που σε συνδυασμό με το αφιλόξενο περιβάλλον της ΜΕΘ μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή των κirkάδιων ρυθμών τους. Η διαταραχές των κirkάδιων ρυθμών σε ασθενείς αυξημένης φροντίδας που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ μπορούν να οδηγήσουν σε αρνητική έκβαση της νόσου. Σκοπός: Η ανασκόπηση αυτή αποσκοπεί στην ανάλυση, από την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, μερικών από των παραγόντων που συμβάλλουν στη διαταραχή των κirkάδιων ρυθμών σε ασθενείς ΜΕΘ και πως οι διαταραχές αυτές εκφράζονται στους ασθενείς. Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus, ScienceDirect και Google Scholar για την αναγνώριση σχετικών μελετών, οι οποίες είχαν δημοσιευθεί στην αγγλική γλώσσα έως και τον Οκτώβριο του 2018. Αποτελέσματα: Μέσω της ανασκόπησης αυτής μελετήθηκε πώς παράγοντες, όπως το φως, ο θόρυβος, η σίτιση, προκαλούν διαταραχές στους κirkάδιους ρυθμούς των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, αλλά και πως οι διαταραχές αυτές εκφράζονται στους ασθενείς, για παράδειγμα με κατακερματισμό του ύπνου και διαταραχές στην έκκριση της μελατονίνης. Συμπεράσματα: Η δομή των ΜΕΘ δεν ενισχύει την κirkάδια ρυθμικότητα των ασθενών που νοσηλεύονται, αλλά με τις κατάλληλες ενέργειες, τόσο σε περιβαλλοντικά πλαίσια, όσο και σε πλαίσια παρεμβάσεων, μπορεί να οδηγήσουν στην ενίσχυση και βελτίωση των κirkάδιων ρυθμών των ασθενών αυξημένης φροντίδας. Λέξεις Κλειδιά: Κirkάδιοι ρυθμοί, κirkάδιες αρρυθμίες, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, φως, θόρυβος, μηχανικός αερισμός, σίτιση, φαρμακευτική αγωγή, ύπνος, διαταραχές ύπνου, μελατονίνη, ανοσοποιητικό σύστημα, μνήμη, γνωστικές διαταραχές, αυξητική ορμόνη, χρήση μελατονίνης, χρήση αυξητικής ορμόνης.

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
FACULTY OF NURSING
POSTGRADUATE PROGRAMME

SPECIALIZATION: CRITICAL CARE NURSING
DIRECTION: CLINICAL NURSING

**CIRCADIAN RHYTHMS
IN CRITICAL CARE PATIENTS**

ANGELIKI DOUROU
REGISTERED NURSE

ABSTRACT

Introduction: Human behavior and physiology present repetitive 24-hour cycles, circadian rhythms. A critical care illness, that requires hospitalization at the Intensive Care Unit (ICU), affects the homeostasis of the patient's organism, which in combination with the inhospitable ICU environment can lead to disturbance of their circadian rhythms. The disturbances of circadian rhythms in critical ill patients, treated in the ICU, can lead to negative outcome of their disease. Aim: This review aims to analyze, from the existing literature, some of the factors contributing to circadian rhythms disorders in ICU patients and how these disorders are expressed in patients. Methodology: PubMed, Scopus, ScienceDirect and Google Scholar online databases were searched to identify relevant studies that were published in English until October 2018. Results: This review looked at how factors such as light, noise, feeding, cause disorders in the circadian rhythms of patients hospitalized in the ICU, but also how these disorders are expressed in patients, for example with sleep fragmentation and disorders of the secretion of melatonin. Conclusions: The ICU structure does not enhance circadian rhythmicity of hospitalized patients, but with the appropriate actions, both environmental and interventional, can lead to enhancement and improvement of critical care patients' circadian rhythms. Key words: Circadian rhythms, circadian dysrhythmias, Intensive Care Unit, light, noise, mechanical ventilation, feeding, medication, sleep, sleep disorders, melatonin, immune system, memory, cognitive disorders, growth hormone, melatonin uses, growth hormone uses.