

The new england journal of medicine ✨

n engl j med 363;27 nejm.org 2638 december 30, 2010

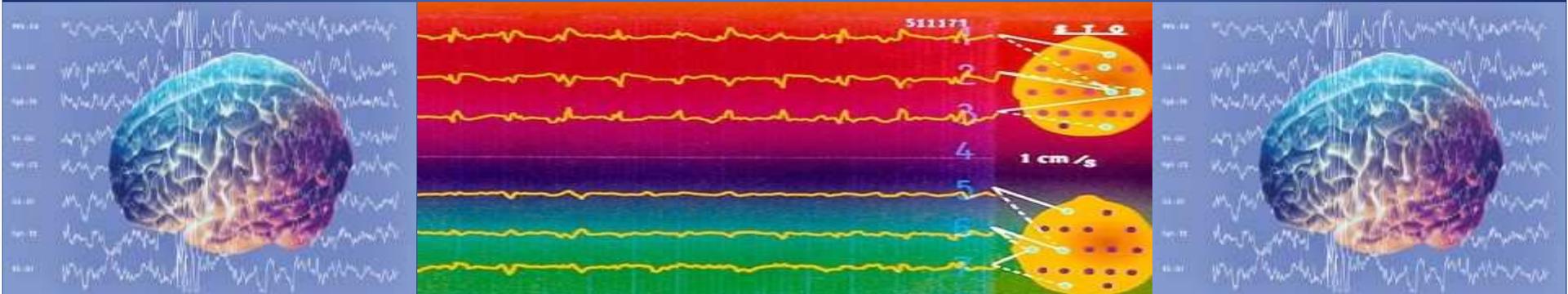
review article

Mechanisms of Disease

Robert S. Schwartz, M.D., *Editor*

General Anesthesia, Sleep, and Coma

Emery N. Brown, M.D., Ph.D., Ralph Lydic, Ph.D.,
and Nicholas D. Schiff, M.D.



SONNO

*“Stato dell'organismo caratterizzato da una ridotta reattività agli stimoli ambientali che comporta una sospensione dell'attività relazionale (rapporti con l'ambiente) e modificazioni dello stato di coscienza: esso si instaura autonomamente e periodicamente, **si autolimita nel tempo** ed è **reversibile**”.*

SONNO

NON E' UN PROCESSO PASSIVO



non è semplicemente l'assenza di veglia
(cioè un fenomeno passivo) ma uno STATO
ATTIVO



- Governati da due sistemi cerebrali antagonisti
- L'inibizione attiva reciproca di questi due sistemi crea il ritmo nictemerale

SIST. RETICOLARE
ASCENDENTE
MESENCEFALO-
PONTINO

- ATTIVANTE
(desincronizzante l'EEG)
- PRODUCE IL RISVEGLIO,
MANTIENE LA VEGLIA

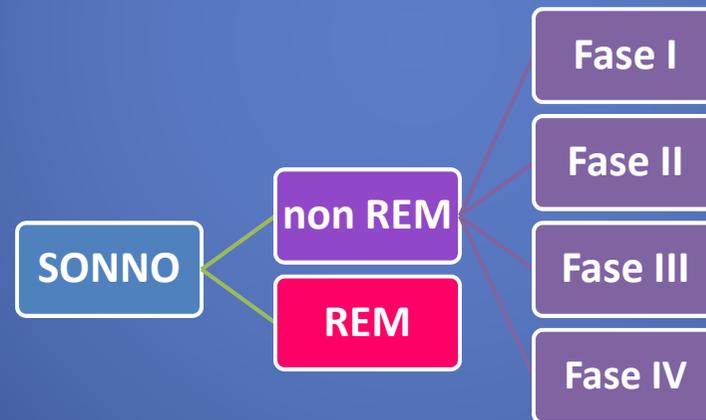
SIST.
ANTAGONISTA
BULBARE

- IPNOGENO
- sincronizzante l'EEG

Esistono anche centri della veglia localizzati nell'ipotalamo posteriore, centri del sonno localizzati nell'ipotalamo anteriore e neuroni ponto-bulbari laterali (locus coeruleus e subcoeruleus) “specifici” per il sonno REM.

SONNO

- L'uomo trascorre 1/3 della sua vita dormendo
- Il sonno di una notte non è uniforme ma è costituito da un PERIODICO SUCCEDERSI DI CICLI (composti di quattro fasi) che si ripetono 4-5 volte in una notte



- Ciascuna fase del sonno è caratterizzata da specifici patterns EEG

FASE I dell'addormentamento

transizione dallo stato di veglia al sonno, dura diversi minuti. TRACCIATO EEG CON RITMO ALFA, 10 Hz (attività di basso voltaggio con frequenza mista)

FASE II

presenza dei "FUSI" (spindles) 12-14Hz e "ONDE K" (onde bifasiche ad elevato voltaggio) che compaiono in modo episodico su un ritmo EEG di fondo a basso voltaggio (RITMO THETA)

FASE III del grande sonno lento

RITMO DELTA con onde lente 0,5-2Hz di grande ampiezza

FASE IV

fase del sonno più profonda, dura brevi periodi e si verifica nel primo terzo della notte, all'EEG predomina un ritmo ad onde lente

FASE REM *rapid eye movements*

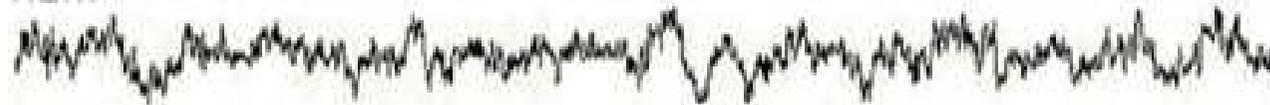
FASE DEL SONNO PARADOSSO

FASE DELL'ATTIVITÀ ONIRICA

- Segue alla III e IV fase del ciclo del sonno
- TRACCIATO EEG DESINCRONIZZATO simile allo stato di veglia
(la maggior parte dei neuroni scarica in modo simile alla veglia attiva. Aumento dell'attività neuronale e dell'attività metabolica cerebrale).
- Movimenti oculari e delle estremità, irregolarità del ritmo cardiaco e respiratorio
- Attività onirica con modificazioni vegetative

SONNO patterns EEG

REM



Non-REM stage 1



Non-REM stage 2 (vegetative state)



Non-REM stage 3, or slow-wave (vegetative state, coma)



COMA

“Disturbo della coscienza dovuto a sofferenze metaboliche, tossiche e strutturali dell'encefalo con modificazioni del comportamento di veglia, non reversibile sotto l'influenza delle stimolazioni psicosensoriali esterne”.

COMA

eziologia

Si distinguono:

EZIOLOGIE TOSSICO-METABOLICHE

- alterano il metabolismo energetico delle cellule nervose

EZIOLOGIE STRUTTURALI

- interessano direttamente la struttura anatomica del cervello

Le prime possono indurre disturbi funzionali dello stato di coscienza in alcuni casi reversibili, meno facilmente le seconde.

COMA

semeiotica strumentale

Si avvale di EEG, TC cranio e RMN dell'encefalo

EEG

COMA METABOLICO

- rallentamento globale del tracciato tanto maggiore quanto più grave è la lesione tossica o metabolica

COMA LESIONALE

- il tracciato denuncia segni focali o emisferici

COMA

IV gradi clinici

- **I GRADO**

Ipersionia con possibilità di risveglio, occhi chiusi (riaperti allo stimolo), alimentazione spontanea, incompleta o insufficiente comprensione e collaborazione. I globi oculari appaiono divergenti, deviati verso l'alto (come nel sonno fisiologico). I riflessi pupillare, corneale, di deglutizione e di ammiccamento sono conservati

EEG RALLENTAMENTO DEL RITMO DI FONDO, RITMO DELTA SULLE REGIONI FRONTALI sotto forma di lunghi treni, ALTA REATTIVITA'

- **II GRADO**

Il pz non risponde, non esegue ordini e non si alimenta. Gli stimoli dolorosi provocano movimenti automatici di difesa. Respirazione rallentata e russante. Globi oculari in posizione diretta. Riflessi pupillare, corneale e di ammiccamento indeboliti.

EEG

APPIATTIMENTO DEL RITMO DI FONDO CON DELTA MONOMORFO ANTERIORE, REATTIVITA' ANCORA CONSERVATA

- **III GRADO**

Mancanza completa di risposta anche alle stimolazioni dolorose più intense , manifestazioni patologiche vegetative (ipertermia, polipnea, tachicardia). I globi oculari sono immobili o animati da movimenti pendolari, areflessia pupillare bilaterale.

EEG

MONOTONO (APPIATTITO O GRAVEMENTE RALLENTATO), SENZA PERIODICITA' O REATTIVITA'

- **IV GRADO**

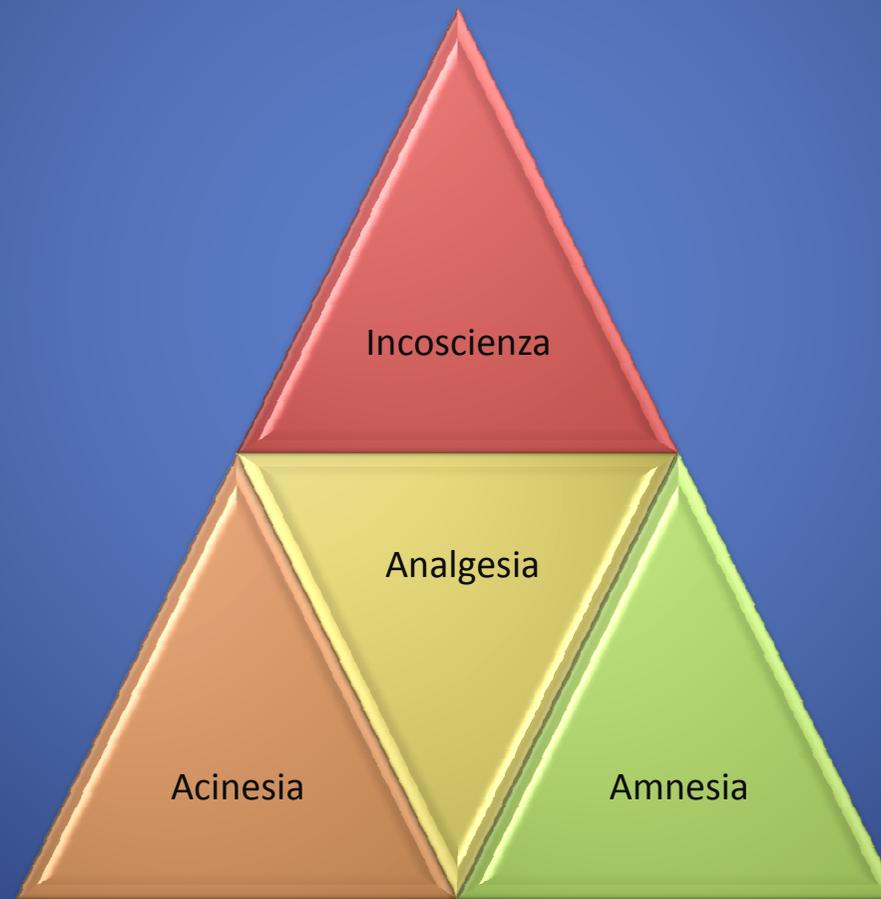
Drammatica abolizione delle funzioni vitali, arresto della respirazione spontanea, caduta pressoria, ipotermia, persistenza del ritmo cardiaco. Il coma è irreversibile.

EEG

SILENZIO ELETTRICO CEREBRALE

ANESTESIA GENERALE

Depressione reversibile del SNC farmaco-indotta



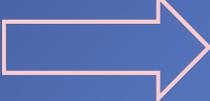
ANESTESIA GENERALE

segni clinici e patterns EEG

Vengono descritti in base alle diverse fasi in cui si verificano:

- ✓ Induzione
- ✓ **Mantenimento**
- ✓ Risveglio

Induzione

- Pz sveglio  EEG ritmo alfa (occhi chiusi)
- Dopo somministrazione di farmaci che interagiscono con il GABA_A (propofol, barbiturici).....

 sedazione, pz facilmente risvegliabile

..... aumentando lentamente la dose

 eccitazione paradossa (euforia, disforia)

 EEG aumento attività beta

- Somministrando boli di ipnotico



APNEA, PERDITA TONO MUSCOLARE, PERDITA DI RISPOSTA AI COMANDI, ABOLIZIONE DEI RIFLESSI OCULOCILIARE E CORNEALE. RIFLESSO PUPILLARE PRESENTE



FC



o



PA

Alla fine di questa fase è possibile l'intubazione
(generalmente dopo la somministrazione di un miorilassante)

Mantenimento

- AG  mantenuta somministrando in combinazione agenti ipnotici, anestetici inalatori, oppioidi, bloccanti neuromuscolari, sedativi.
- FC e PA indicatori del livello di anestesia (quando il piano anestetico non è sufficientemente profondo rispetto alla stimolazione chirurgica questi due valori aumentano significativamente)
SUDORAZIONE, LACRIMAZIONE, MOVIMENTI, VARIAZIONI DEL DIAMETRO PUPILLARE, ALTERAZIONI EEG sono altri indicatori di un piano anestetico inadeguato.



Mantenimento

IV patterns EEG

- **FASE I** piano leggero di AG
RIDUZIONE ATTIVITA' BETA, AUMENTO ATTIVITA' ALFA E DELTA
- **FASE II** stadio intermedio "ANTERIORIZZAZIONE"
AUMENTO ATTIVITA' ALFA E DELTA soprattutto nelle derivazioni anteriori del cervello
- **FASE III** "BURST SUPPRESSION"
IL TRACCIATO EEG OSCILLA TRA MOMENTI IN CUI E' PIATTO E MOMENTI DOVE E' PRESENTE UN RITMO DI TIPO ALFA-DELTA
- **FASE IV** piano più profondo di AG
EEG ISOELETTRICO, tracciato piatto

Risveglio

Processo passivo:

- Quantità di farmaci somministrata
- Potenza e sito d'azione dei farmaci impiegati
- Durata e tipo di chirurgia
- Caratteristiche fisiologiche del paziente

SEGNI CLINICI RITORNO DELLA RESPIRAZIONE SPONTANEA

▲ FC e PA

SALIVAZIONE, LACRIMAZIONE, TOSSE

RISPOSTA allo STIMOLO NOCICETTIVO

Quando ci si accerta del ritorno dei riflessi di tronco e dei riflessi protettivi delle vie aeree il paziente può essere estubato.

Risveglio patterns EEG

Durante la fase del risveglio i quadri EEG procedono in maniera inversa passando dalla fase III alla fase II del mantenimento fino al tracciato “attivo” caratteristico dello stato di veglia.

ANESTESIA GENERALE

patterns EEG

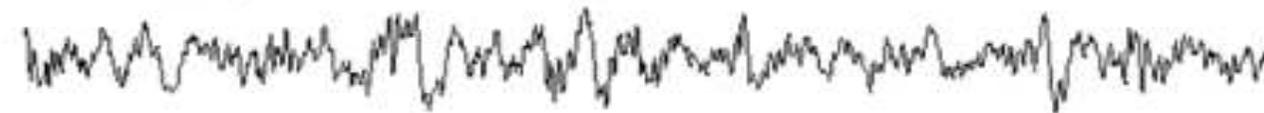
Paradoxical excitation (minimally conscious state)



Phase 1



Phase 2 (vegetative state, coma)



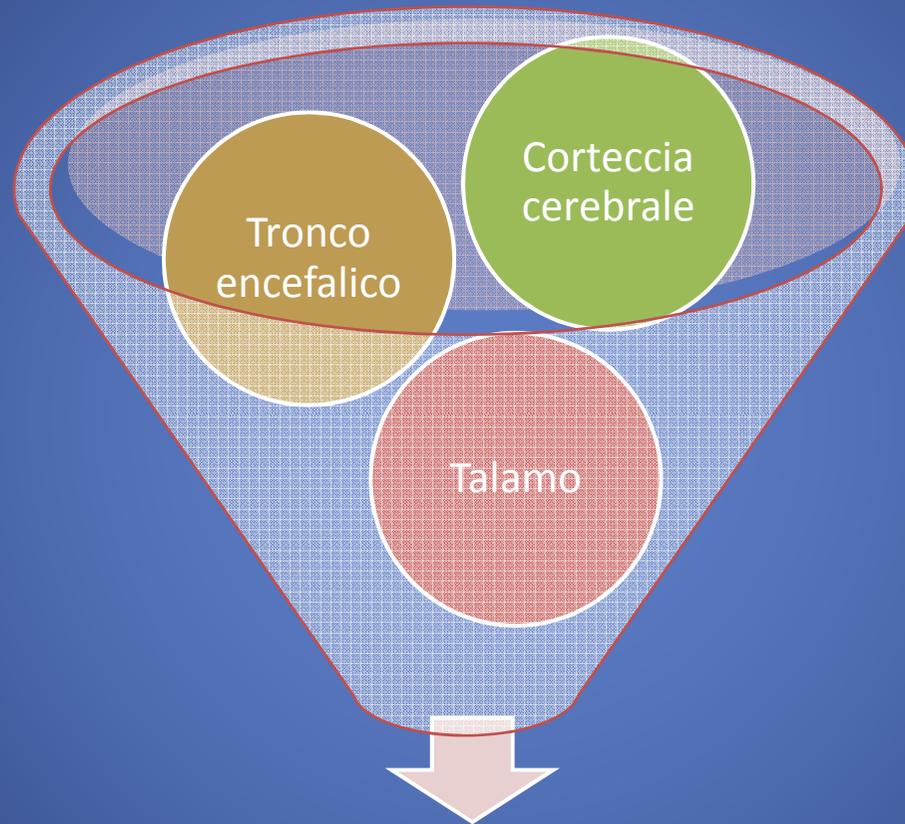
Phase 3: Burst suppression (coma)



Phase 4: Isoelectric (coma, brain death)

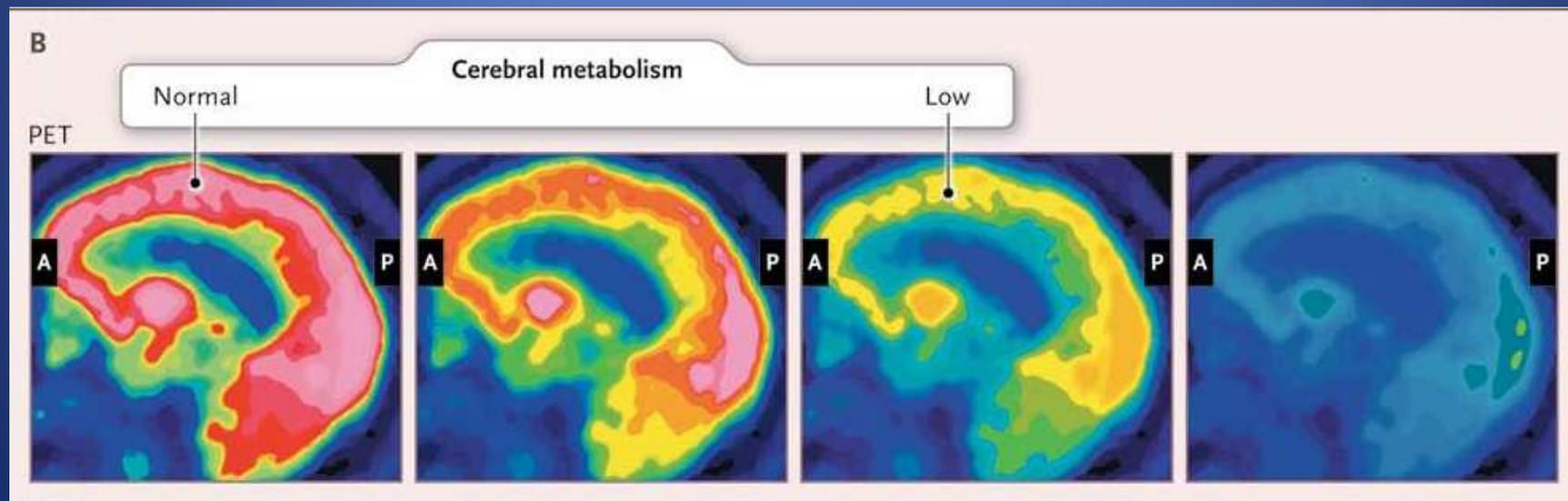


Meccanismi dell'incoscienza indotta dall'anestesia generale



I farmaci anestetici inducono incoscienza alterando la neurotrasmissione a livello di molteplici siti nelle aree sopraindicate

- Studi PET eseguiti su pz in AG dimostrano un evidente riduzione dell'attività metabolica della corteccia cerebrale
- Riduzione del metabolismo cellulare cerebrale durante AG è dimostrata anche da studi di RMN funzionale e dalla registrazione dei potenziali corticali somatosensoriali



- I RECETTORI GABA_A e NMDA LOCALIZZATI A LIVELLO DELLA CORTECCIA CEREBRALE, DEL TRONCO ENCEFALICO, DEL TALAMO E DELLO STRIATO SONO DUE DEI TARGET PRINCIPALI DEI FARMACI ANESTETICI

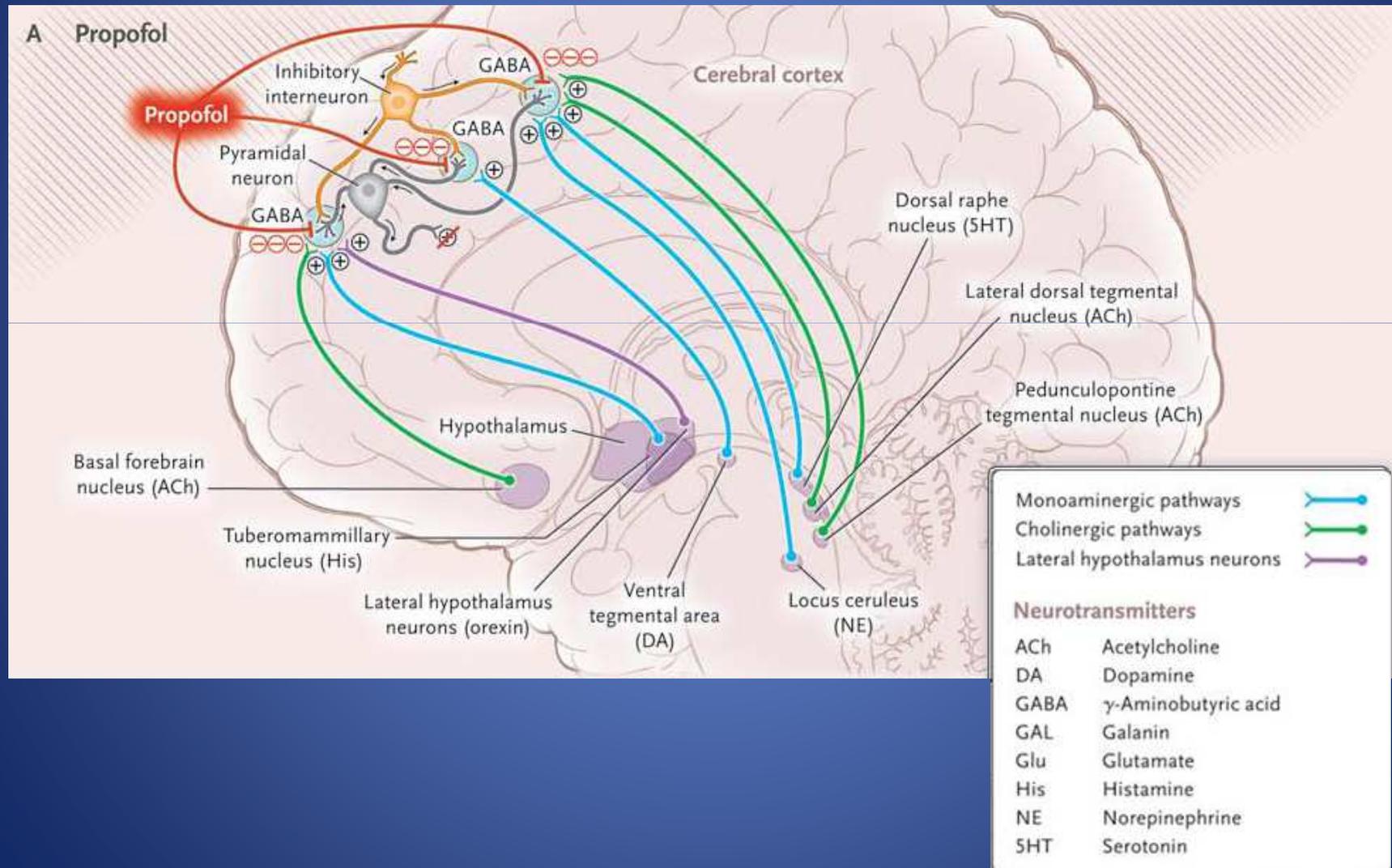
(poiché un piccolo numero di interneuroni inibitori controlla un gran numero di neuroni piramidali eccitatori, l'inibizione GABA_A indotta dall'anestesia generale può inattivare efficacemente grandi regioni del cervello e contribuire, così, alla perdita di coscienza)

Propofol

- Dopo somministrazione in bolo durante l'induzione dell'AG (1,5-2,5 mg/kg e.v.) raggiunge rapidamente i centri della veglia situati nel tronco encefalico provocando una perdita di coscienza (entro 25-40s) che raggiunge il massimo entro 90s e termina mediamente in 4-8min
- Agendo sui recettori GABA_A degli interneuroni situati nei circuiti di controllo della respirazione a livello del midollo ventrale e del ponte provoca apnea
- L'azione a livello del midollo spinale e dei nuclei reticolari del midollo e del ponte che controllano i muscoli anti-gravitari provoca atonia

Propofol

meccanismo d'azione



- Studi clinici hanno dimostrato che lo stato di incoscienza promosso dal Propofol può essere antagonizzato mediante la somministrazione di un parasimpaticomimetico (colinergico) come la FISOSTIGMINA
- L'azione del Propofol si esplica, infatti, in parte anche promuovendo l'inibizione GABA_A mediata da neuroni piramidali corticali e sottocorticali. La fisostigmina contrasta questi effetti potenziando l'attività colinergica in tutta la corteccia

DIVERSAMENTE DALL' ATONIA FARMACO-INDOTTA
PRIMA DESCRITTA DURANTE L'INDUZIONE DELL' AG,
NEI PAZIENTI CHE SONO IN COMA O IN STATO
VEGETATIVO GENERALMENTE E' PRESENTE RIGIDITA' E
SPASTICITA'.

IL TONO MUSCOLARE, INOLTRE, E' PRESERVATO ANCHE
NELLA FASE DEL SONNO AD ONDE LENTE

- I PATTERNS EEG CARATTERISTICI DELL' AG DIFFERISCONO DA QUELLI RILEVATI NEL SONNO.
- LO STATO ESTREMAMENTE ATTIVO DELLA CORTECCIA DURANTE LA FASE DI SONNO REM E' SOSTENUTA DA FIBRE COLINERGICHE PROVENIENTI DAI NUCLEI DEL TEGMENTO LATERO DORSALE E PEDUNCOLO-PONTINI CHE, PASSANDO DALLA FORMAZIONE RETICOLARE MEDIALE PONTINA E DAL TALAMO, ARRIVANO ALLA CORTECCIA

VI SONO ANALOGIE TRA I PATTERNS EEG DEL SONNO AD ONDE LENTE E QUELLO DELLA FASE II DEL PERIODO DI MANTENIMENTO DELL' AG

(fase sufficientemente profonda per eseguire un intervento chirurgico) DURANTE IL SONNO LA MINORE PERCEZIONE DEL DOLORE SI HA NELLA FASE AD ONDE LENTE. IN QUESTA FASE IL RISVEGLIO E' POSSIBILE MA CON UNA STIMOLAZIONE MOLTO PIU' INTENSA RISPETTO ALLE ALTRE FASI DEL SONNO.

IL SONNO AD ONDE LENTE RAPPRESENTA IL MOMENTO DI PASSAGGIO DEL TALAMO DA UNO STATO "TONICO" IN CUI LE INFORMAZIONI SOMATOSENSORIALI PASSANO ATTRAVERSO DI ESSO AD UNO STATO IN "MODALITA' BURSTING" QUANDO LA TRASMISSIONE DI INFORMAZIONI ATTRAVERSO IL TALAMO STESSO E' INIBITA.

LA FASE II DEL MANTENIMENTO DELL' AG E IL SONNO AD ONDE LENTE RAPPRESENTANO LE FASI PIU' PROFONDE DI DEPRESSIONE DELL' ATTIVITA' CORTICALE FARMACO-INDOTTE E FISIOLOGICHE RISPETTIVAMENTE

- GRAN PARTE DELLA CORTECCIA CEREBRALE E' INATTIVA DURANTE LA "BURST SUPPRESSION" NELLA FASE II DELL' ANESTESIA GENERALE O NEL SONNO AD ONDE LENTE
- LA " BURST SUPPRESSION" E' PRESENTE ANCHE NEL COMA CONSEGUENTE A DIFFUSO DANNO ANOSSICO CEREBRALE, IN CORSO DI IPOTERMIA ED EPILESSIA
- L'ASSENZA DI "BURST SUPPRESSION" DURANTE IL SONNO E' UN' IMPORTANTE DISTINZIONE ELETTROFISIOLOGICA TRA IL SONNO E L' ANESTESIA GENERALE

STATO CEREBRALE ATTIVO E INCOSCENZA

- L'incoscienza prodotta dalla maggior parte dei farmaci anestetici è caratterizzata da ritmi lenti all'EEG
- Esiste, però, un tipo di incoscienza caratterizzata da un EEG attivo



KETAMINA

KETAMINA

- Derivato della fenciclidina (allucinogeno)
- Effetti completamente diversi rispetto a tutti gli altri anestetici e.v.
- Produce un' “ANESTESIA DISSOCIATIVA” creando una dissociazione tra il sistema talamo-corticale e il sistema limbico
- Si lega ai recettori NMDA (sottotipo del recettore del glutammato) esercitando sul recettore un' inibizione non competitiva del neurotrasmettitore eccitatorio glutammato

KETAMINA

- Dose di induzione 1-2 mg/kg e.v.
- Dopo 20-60s dall' iniezione e.v. il pz perde conoscenza, spalanca gli occhi ed insorge un nistagmo orizzontale e verticale. Dopo alcuni secondi gli occhi si fermano. I riflessi palpebrale, corneale e laringeo sono per lo più depressi mentre il tono muscolare è aumentato
- GLI STIMOLI PERCEPITI DAGLI ORGANI DI SENSO VENGONO TRASMESSI INVARIATI MA NON VENGONO ADEGUATAMENTE ELABORATI NEL CERVELLO
- MANCANO I CLASSICI SEGNI DELL' ANESTESIA

KETAMINA

EEG

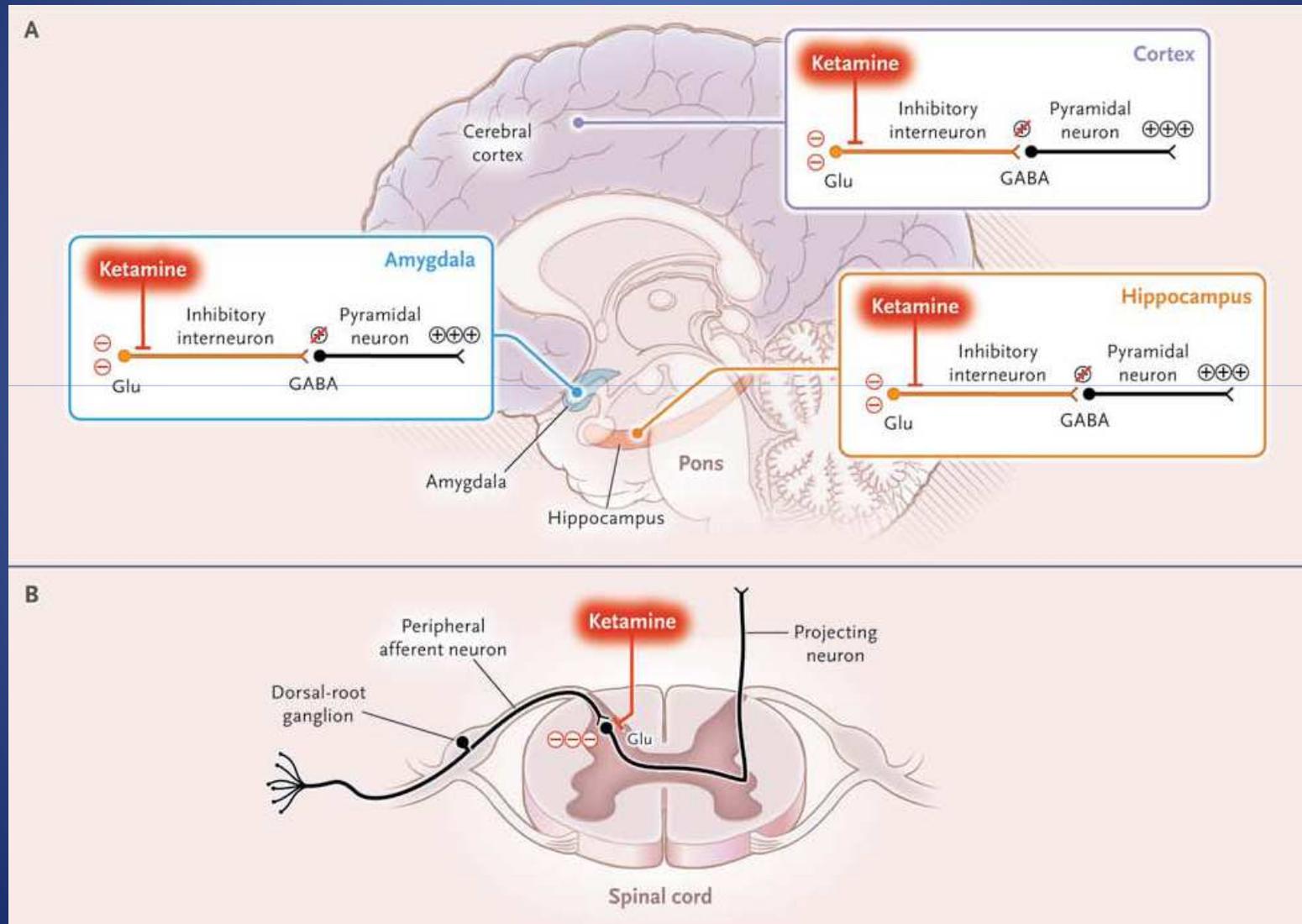
caratterizzato da ABOLIZIONE DEL RITMO ALFA e
dominanza di ONDE THETA.

La comparsa di ATTIVITA' DELTA coincide con la
perdita di coscienza

La ketamina, agendo anche a livello dei recettori NMDA nel
midollo spinale, possiede anche un potente effetto analgesico

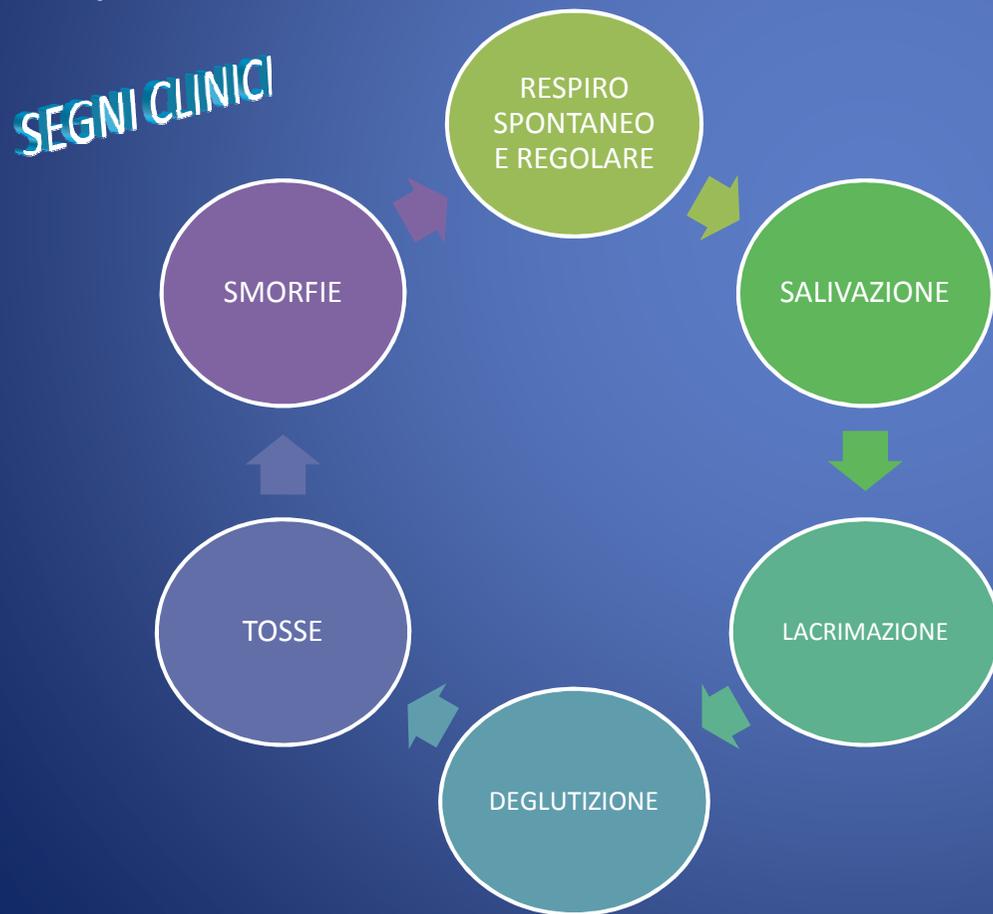
KETAMINA

meccanismo d'azione



Risveglio dall'anestesia generale e dal coma

- Il risveglio dal coma, qualora si verifichi, può richiedere ore od anni
- Il risveglio dall'anestesia generale, invece, richiede generalmente pochi minuti



Rappresentano la progressione caudo-rostrale nel tronco encefalico del ritorno della sensibilità, della motilità e delle funzioni autonome

Un SEGNO TARDIVO è la RISPOSTA AI COMANDI VERBALI, segno del ripristino della funzione corticale

Risveglio dall'anestesia generale e dal coma

- I parametri neurocomportamentali usati per valutare il risveglio dal coma possono essere usati per monitorare il risveglio dall'anestesia generale (stato funzionale che può essere paragonato alla morte del tronco cerebrale, allo stato vegetativo e allo stato di minima coscienza)
- Il fatto che l'AG può essere funzionalmente equivalente alla morte del tronco cerebrale indica quanto profondamente l'anestesia generale può deprimere la funzione del cervello e ciò probabilmente spiega perché alcuni pazienti non recuperano completamente la coscienza per diverse ore dopo essere stati sottoposti ad AG e perché una disfunzione cognitiva post-operatoria può persistere in pazienti anziani anche per diversi mesi.

Patterns EEG durante lo STATO DI VEGLIA, L'ANESTESIA GENERALE e il SONNO

