

Poremećaji spavanja i budnosti i njihovo liječenje

Disturbances of Sleep and Wakefulness and Their Treatment

Danilo Hodoba

Klinički odjel psihofiziologije

Psihijatrijska bolnica Vrapče

10090 Zagreb, Bolnička cesta 32

Sažetak Poremećaji spavanja i budnosti učestalošću, etiologijom i kliničkom slikom, kao i utjecajima na druga medicinska stanja te načinima liječenja, prelaze okvir nužnog poznavanja većine medicinskih stručnjaka. Stoga su u radu ukratko opisani najvažniji entiteti u sklopu medicine spavanja, prikazani po skupinama sukladno internacionalnoj klasifikaciji kao: poremećaji uspavlivanja i održavanja spavanja s glavnim predstavnicima nesanicom i RLS-om/PLM-om (Restless Legs Syndrome i Periodic Leg Movements); poremećaji održavanja budnosti ili hipersomnije s glavnim predstavnicima narkolepsijom i apnejičkim sindromom u spavanju; poremećaji rasporeda budnost-spavanje s glavnim predstavnicima Jet lagom kod promjena vremenskih zona i smjenskim radom te poremećaji spavanja povezani s pojedinim stadijima spavanja i/ili parcijalnim buđenjem (parasomnije) s glavnim predstavnicima somnambulizmom, pavor nocturnusom i enuresis nocturnom. Istaknute su bitne etiopatogenetske činjenice povezane s poremećajima budnost-spavanje, uključujući i nove spoznaje, što u nekim slučajevima omogućuje kauzalni terapijski pristup. Principi farmakološkog liječenja obuhvatili su provjerena iskustva za indicirana stanja od primjene BDZ receptorskih agonista i pojedinih antidepresiva za nesanicu do dopaminergičnih agonista za RLS/PLM, melatonina za poremećaje bioritma, modafinila za liječenje pospanosti i tricikličkih antidepresiva za liječenje kataplektičkih ataka kod narkolepsije. Principi nefarmakološkog liječenja uputili su na kognitivno bihevioralne tehnike, ekskluzivno djelotvornu primjenu CPAP-a kod opstruktivnog apnejičkog sindroma te moguću iskoristivost kronofarmakološkog pristupa u liječenju nesaničnosti. Terapija svjetlom prikazana je kao metoda za resinkronizaciju poremećenog bioritma, ali i kao protumjera za pospanost u noćnom radu smjenaša. Od drugih priznatih protumjera za pospanost noćnih smjenaša istaknuti su noćni nap i vekaminska pića, a upozoreno je i na optimalno vrijeme spavanja po danu noćnih smjenaša.

Cljučne riječi: poremećaji spavanja i budnosti, liječenje

Summary Disturbances of sleep and wakefulness by their incidence, etiology and clinical features, as well as by their influence on other medical conditions and ways of treatment, surpass the frame of essential knowledge of the majority of medical professionals. Thus, the most important entities within the sleep medicine are concisely presented in groups according to the international classification as: disturbances of initiating and maintaining sleep with the main representatives: insomnia, restless leg syndrome and periodic leg movements (RLS and PLM); disorders in maintaining wakefulness or hypersomnia with the main representatives: narcolepsy and apnea syndrome in sleep; disturbances in sleep-wake rhythm with representatives: Jet lag in crossing time zones and shift work; and sleep disturbances connected with particular phases of sleep and/or partial awakening (parasomnia) represented by sleepwalking, sleep terror and nocturnal enuresis. Accentuated are significant etiopathogenetic facts connected with sleep-wake disturbances, including new data, what in some cases enables causal therapeutic approach. The principles of pharmacological treatment comprehend confirmed experiences for indicated states, from the application of benzodiazepine receptor agonists and some antidepressants for insomnia, to dopaminergic agonists for RLS/PLM, melatonin for biorhythm disorders, modafinil for treating sleepiness, and tricyclic antidepressants for treating cataleptic attacks in narcolepsy. The principles of pharmacological treatment have led to cognitive behavioral techniques, exclusively efficacious use of CPAP in obstructive sleep apnea syndrome, as well as possible usability of chronopharmacological approach in treating insomnia. Light therapy is presented as a method of re-synchronization of a disturbed biorhythm, but also as a counter-measure for sleepiness during night shifts. Out of other accepted counter-measures for night shift sleepiness, a night nap and vecaminic drinks are stressed. The optimal time of sleep during the day in night shift workers is discussed as well.

Key words: disturbances of sleep and wakefulness, treatment

Spavanje je biološka nužnost. Sva živa bića spavaju, od jednostaničnih do najsloženijih. Dakako da za jednostanične organizme ne možemo reći da spavaju u doslovnome smislu, kao što za njih, ali i niz evolucijskih

ascendenata - jednostavnih tkivno ustrojenih organizama - ne možemo reći ni da su budni. Njihova je egzistencija biološki nesavršena, a varijabilnost njihove aktivnosti stoga manje uočljiva. Ipak, svi organizmi podliježu

bioritmičkim oscilacijama s izmjenama aktivnosti i mira, što je uvelike povezano s temeljnim sinkronizatorom za sveukupnu aktivnost žive tvari - rotacijom Zemlje i izmjenom dana i noći, ili izmjenom okolinskih prilika duljeg trajanja kao što su promjene godišnjih doba, gdje takvih promjena ima. Postoji niz ritmova koji su kraći ili znatno kraći od dnevno-noćnih ciklusa. Za oligostanične organizme, ali i za organizme stanično-tkivne strukture u složenim organskim sustavima, ovi kraći ritmovi su važniji ili makar češći nego dnevno-noćni. Ipak, dnevno-noćni ritam, koji ukupno traje oko 24 sata, temeljni je sinkronizator, tj. „davatelj vremena“ (Zeitgeber) svakoj biološkoj fluktuaciji. Znači, ovaj cirkadijarni ritam (circa dies - oko dana) koji je uglavnom povezan s izmjenom dana i noći, određuje ponajprije alteraciju aktivnosti i odmora. Kod životinja i ljudi noć i dan su povezani s posve očitim, a danas i egzaktno neurofiziološki dokumentiranim, fundamentalnim promjenama u funkcioniranju središnjega živčanog sustava tijekom spavanja i budnosti. Kod nižih životinja s nerazvijenim središnjim živčanim sustavom izmjene spavanja i budnosti nisu egzaktno dokazive. Ali primjenom etoloških kriterija (etologija - znanost o ponašanju) i kod njih su posve očita razdoblja smirivanja i aktivnosti koja odgovaraju izmjenama spavanja i budnosti, a sve je vrlo usklađeno s dnevno-noćnom fluktuacijom svjetla i tame, i to i u okružju gdje je to jasno prisutno i u okružju do kojeg ove promjene svjetla i tame nejasno dopiru ili uopće ne dopiru. Dakako da valja istaknuti da su se pojedine vrste različito prilagodile u dnevno-noćnim promjenama. Nekima je noć povoljnije razdoblje za skroviću ili grabežljivu vitalnu opskrbu, pa su po noći aktivni, a danju miruju, i obrnuto. Čovjek je predodređen za aktivnost po danu.

Fiziologija spavanja i budnosti

Neurofiziološku osnovu spavanja i budnosti čine neuronski sustavi suprotstavljenog i stoga međusobno isključivog aktiviteta. Neuronska tijela obih skupina neurona smještena su u tegmentumu ponsa ili razasuta po cijelome moždanom deblu i diencefalonu. U tegmentumu ponsa ova neuronska tijela grupirana su u neuroanatomski identificiranim zonama koje se međusobno presudno razlikuju po neurotransmitterskome biokemijskom profilu. Neuronska mreža koja tvori opsežno pretežno ascendentno neuronsko razgranjenje, što se sastoji od heterogene populacije neurona srednje linije od produžene moždine do mezencefalona i talamokortikalnih projekcija, a koja prima aferentni input od brojnih somatskih i visceralnih sistema i šalje ekscitatorne projekcije do supkorteksa, ponajprije hipotalamusa i talamusa te bazalnog telencefalona tvori aktivirajući retikularni sustav ili ARAS (1, 2). Stimulacija ovog sustava ima za posljedicu buđenje, a lezija ovog sustava ima za posljedicu pretjeranu pospanost ili komu. Usko povezani, zapravo isprepleteni s ovim neuronskim sustavom budnosti jesu serotoninergični neuroni medijalnog i dorzalnog ponsa, koji i sa svojim autohtonim projekcijama dopiru i do telencefalona i odgovorni su za ponašanje s jedne strane te za počinjanje spavanja s druge. Instrumentalnom

destrukcijom ovih rafealnih neurona u ponsu ili biokemijskim blokiranjem sinteze serotonina u njima uz primjenu PCPA (Para Clor Phenil Alanina), postiže se dugotrajna nemogućnost spavanja. Treba odmah reći da cjeloviti biokemijski slijed događaja nakon aktivacije 5-HT-rape neurona, što rezultira spavanjem, nije poznat. Upoznate su samo neke karike, od kojih je opisan 5-HT mehanizam vjerojatno na samom početku (3). Hipnogeni tvar na kraju tog lanca nije identificirana, premda je u pojedinim istraživačkim razdobljima bilo konkurentnih kandidata od polipeptidnih molekula, koje uštrcane u likvor ili čak i u krv uzrokuju pospanost kao što su arginin - vazotocin, VIP - vazoaktivni intestinalni polipeptid, DSIP - Delta Sleep Inducing Peptid (4), do dokazanih neuroprijenosnika s elektivnim receptorskim mjestom kao što je adenzin (5). U posljednje vrijeme pri pokušaju da se objasni fiziologija spavanja, velika se pozornost upućuje na potencijalni mehanizam protubudnosti, koji bi u ponekim situacijama presudno prouzročio spavanje, a uvijek bi mu po mutualnome modelu isključenja pridonosio. Ovaj se mehanizam svodi na stišavanje aktivnosti malih proteinskih neuroprijenosnika oreksin/hipokretin, koji su aktivni u sustavu budnosti, produciraju se u neuronima lateralnog hipotalamusa, a gusto inerviraju ekscitatorne aminergične neurone razbudujućeg sustava, i to na dokazanim receptorskim mjestima (6). Na sličan način poticajno na ARAS djeluju i NA neuroni iz LC-a (locus coeruleus). U lateralnim dijelovima tegmentuma ponsa, pretežno u gigantocelularnim neuronskim jezgrama, nalaze se REM neuroni (7), koji su u manjoj mjeri monoaminergični, a većinom su dominantno kolinergični; svojim neuronskim razgranjenjem izravno ili neizravno inerviraju cijeli telencefalon i aktivni su, a drži se i odgovorni, u REM spavanju. REM spavanje otkriveno je 1953. (8, 9), predstavlja osobit oblik spavanja, potpuno različit od ortodoksnog spavanja o kojem se do sada govorilo sinonimirajući sveukupno spavanje s njim. Razlika između REM i NREM spavanja tolika je kao i razlika između NREM spavanja i budnosti. Nije stoga neobično što sveukupnu svoju egzistenciju temeljno razlučujemo kao egzistenciju dok smo budni, dok spavamo u NREM-u i dok spavamo u REM-u. Za REM je vezana desinkronizacija moždane aktivnosti u EEG-u, koja više slični nekim oblicima te aktivnosti u budnome stanju ili posve površnom spavanju, dok je prag podražaja jednako ili gotovo jednako visok kao i u dubokom sporovalnom spavanju (SWS - Slow Wave Sleep). Stoga je ovaj oblik spavanja u REM-u nazvan i paradoksalnim spavanjem. U ovom obliku spavanja, dakle u paradoksalnom ili REM spavanju se sanja. Čak u 80% buđenja iz REM-a deklarira se neki san, dok je kod buđenja iz NREM-a san prilična rijetkost. Nasuprot Freudovoj psihoanalitičkoj teoriji, po kojoj je sanjanje kraljevski put do nespješnog („the royal road to unconscious“) i po kojoj su svi snovi engramirani, ali većinom potisnuti u nespješno (10), Hobsonova je teorija po kojoj su snovi iz REM-a, a to znači i velika većina sveukupnog sanjanja, posljedica slučajne aktivacije dijelova kore mozga u REM-u, stoga su ti snovi sadržajno anarhični, fragmentirano piktoralni i bizarni upravo zbog randomizirajuće i eratične aktivacije, koja potječe od telencefaličnog razgranjenja

REM neurona iz moždanoga debla (11, 12). Nepamćenje snova iz REM-a posljedica je inhibiranog mehanizma za engramiranje bilo kakvih kognitivnih sadržaja u spavanju, napose u REM-u. Tek kratkotrajno buđenje nakon sanjanja omogućuje pamćenje pojedinog sna.

Zaključno treba reći da specijalizirani neuroni za spavanje i budnost djeluju posredstvom sporih neurotransmiterskih sustava, kao uostalom i svi drugi neuroni ciljanog učinka. To znači da neovisno da li se radi o monoaminičnim, acetilkolinernim ili peptinernim neuronima, u njihovu neurotransmiterskom djelovanju posreduju složeni mehanizmi u postsinaptičkom neuronskom procesu, uključujući G protein i tzv. drugi glasnik, a ovisno o tome da li je aktivan mehanizam spavanja ili mehanizam budnosti, ovi neuroni utječu na inhibicijski GABA-ergički ili ekscitacijski glutaminički neurotransmiterski sustav. Ovaj u cijelom mozgu rasprostranjen neurotransmiterski sustav zasnovan na djelovanju GABA-e ili glutamata, izaziva ili influks klornih negativnih iona u živčanu stanicu s hiperpolariziranom, dakle nepodražljivom membranom, ili se zbog influksa pozitivnih natrijevih i kalcijevih iona posredovanog glutamatom događa depolarizacija stanične membrane s hiperpodražljivošću. Ovakva oscilacija neuronske podražljivosti čini osnovu svih moždanih funkcija s konzekvencijom prevage jednog ili drugog od opozitnih svojstava pojedinih neurona, specijaliziranih neuronskih skupina ili pretežnog neuronskog resursa. Spavanje i budnost fiziološki su ekstremi ove inhibicijsko-ekscitacijske ravnoteže u mozgu, a koma i epileptički paroksizmi patološki su ekstremi tog istog, u harmoniziranom ekvilibriju neprestanog bioelektričnog neuronskog procesa.

Uloga biološkog sata u reguliranju budnosti i spavanja

Kako to da normirano spavamo po noći, većinom u jednakom trajanju u sličnoj dobi i u jednako vrijeme u istim podnebljima? Otkriće SCN-a (suprachiasmatic nuclei) ili suprahijazmatične skupine stanica u prednjem hipotalamusu (13, 14) daje odgovor na to pitanje. Ove stanice bazično usklađuju budnost i spavanje s danom i noći. Njihov je glavni aferentni put retino-suprahijazmatički trakt, koji funkcionira čak i neovisno o sposobnosti vida, iako je intaktnost dijelova retine bitna za preciznost ove funkcionalnosti. No postoje i neki drugi receptorski sustavi za svjetlo, koji su manje osjetljivi i manje dokumentirano povezani sa suprahijazmatičkim jezgrama. Dugo se govori o parijetosuprahijazmatičkom traktu i spekulira o rudimentarnim receptorima parijetalnog oka. Znanstvenu javnost pobudilo je nedavno otkriće o fotosenzibilnoj reakciji poplitealnih jama (15). Eferentne veze SCN-a nisu egzaktno poznate, premda se čini vrlo plauzibilnom bar jedna od njih, a to je SCN-pinealni put. U pinealnoj se žlijezdi izlučuje melatonin. Nedugo nakon otkrića (16) nazvan je hormonom spavanja. Pokazuje recipročnost u izlučivanju s dnevnim svjetlom, pa se melatonin najjače izlučuje po noći, pri čemu korelira s porastom težnje za spavanjem, a inverzivno

korelira s tjelesnom temperaturom. Melatonin je odgovoran i za sezonsko ponašanje životinja. Kao lijek za spavanje nije se pokazao djelotvornim, osim u slučajevima poremećaja spavanja povezanim s desinkronizacijom bioloških ritmova kod promjene vremenskih zona ili smjenskog rada. Pa i u ovim stanjima djelotvornost mu je podbacila spram očekivanja. Ponajbolji mu je učinak kod „sleep advanced“ sindroma starih i „sleep delayed“ sindroma mladih osoba. Efektorni utjecaji suprahijazmatičkih jezgara s mehanizmima budnosti i spavanja svojevrstni su „pace maker“ budnosti i spavanja i genetski su određeni (17). Fenotipska ekspresija ovih još neidentificiranih gena za biološke ritmove nije posve stabilna, vrlo je podložna okolinskim modifikacijama. Najbolji primjer za okolinsku modifikaciju za prirodenu ekspresiju izmjenjivača dispozicije za spavanje i budnost jest činjenica da je ljudima svojstvena sinkronizacija stabilnih izmjena budnosti i spavanja u 25-satnim, a ne u 24-satnim ciklusima. Noćno aktivnim životinjama svojstvena je izmjenjivost budnosti i spavanja u ritmovima kraćim od 24 sata. To sve pokazuju eksperimenti s tzv. „free running“ ritmom, kada se životinje ili ljudi uklone od uobičajenih davatelja vremena kroz dan i noć. Stoga je uistinu opravdano govoriti da je endogeni ritam budnost-spavanje cirkadijarni, „oko dana“, a ne dijarni dnevni ritam. Prilagodba na 24-satni georitam okolinski je uvijek tovana smjenom dana i noći.

Struktura spavanja

Ubrzo nakon Bergerova otkrića EEG-a 1928. (18), cjelonoćni elektroencefalogram omogućio je uvid u strukturu spavanja. Kasnih 1930-ih Harvey, Hobart i Davis postavljaju EEG obrazac spavanja. Nakon što su Azerinsky i Kleitman 1953. otkrili REM, Dement i Kleitman su 1957. opisali stadije i cikluse spavanja (19). Ovu strukturu spavanja prihvaćamo i danas, standardizirajući pojedine stadije spavanja po međunarodno prihvaćenim pravilima Rechtschaffen i Kalesa iz 1968. (20). Temeljem poligrafskih kriterija zasnovanih na polisomnografskom snimanju koje sadržava najmanje 1-2 odvoda za EEG (raspored elektroda A2-C3 i O2-A1) jednog submentalno postavljenog EMG odvoda, dva EOG (elektrookulograma) s epikantalnim, supraorbitalnim i infraorbitalnim razmještajem elektroda, spavanje ocjenjujemo u ovisnosti o količini sporih valova u EEG-u, specifičnim grafoelementima ortodoksnog spavanja kao što su vretena spavanja i K-kompleksi, zatim temeljem tonusa muskulature te prisutnosti ili odsutnosti brzih očnih pokreta (REM - Rapid Eye Movements). Razlučujemo I. i II. fazu u površnom spavanju, III. i IV. fazu u dubokom spavanju te REM. Dominantna razlika između površnog i dubokog spavanja je u tome što je u dubokom spavanju izrazito usporenje moždanog ritma s visokovoltažnim delta-valovima frekvencije 0,5-3,5 Hz. Zbog toga se duboko spavanje kod ljudi naziva i sporovalno spavanje, tj. SWS (Slow Wave Sleep). Kod životinja pojmom sporovalnog spavanja obuhvaćaju se svi oblici NREM spavanja, bez distinkcije za dubinu, za razliku od desinkroniziranog, paradoksalnog ili REM spavanja. REM spavanje

kod ljudi obilježeno je desinkroniziranom moždanom aktivnošću, koja spektrom frekvencija ponajprije odgovara fazi I/II površnog spavanja. U REM-u nema mišićnog tonusa zbog neizostavne paralize sveg poprečnog mišićja osim vanjskih očnih mišića i interkostalnih respiratornih mišića. Potonja mišićna paraliza i brzi očni pokreti koji se javljaju u klasterima temeljno su obilježje REM-a. K-kompleksi kao visokovoltazni bifazični valovi i vertekсни potencijali kao oštri monofazični šiljci iznad centralnih regija vide se u fazi II, a vretena spavanja kao nizovi vretenastih alfoidnih valova frekvencije 12-14 Hz i trajanja 0,5-1 s vide se u fazama II i III. U REM-u nikada nema vretena spavanja. U REM-u nema nikakvih bihemisferalno sinkronih aktivnosti ni fizioloških ni patoloških. Ovo posljednje posljedica je inaktivacije corpus callosa, što je također jedna od osebujnih fizioloških posljedica REM-a.

Noćno spavanje je oscilirajućeg vigiliteta, što podrazumijeva fluktuaciju dubine s izmjenama pojedinih faza spavanja organiziranih u cikluse. Cikluse omeđuju dvije razmaknute REM epizode. U prosjeku ciklusi traju oko 90 minuta. S tom čestoćom se, znači, opetovano javlja i REM, koji je u početku kratak, a zatim sve dulji te je pred jutro najdulji. U prvoj trećini noći dominira duboko spavanje. U drugoj trećini podjednako je zastupljeno duboko, površno i REM spavanje, a u trećoj trećini gotovo se isključivo izmjenjuju površno spavanje i REM u približno podjednakom udjelu. Raspored noćne strukture spavanja određuje biološki sinkronizator u suprahijazmatskoj jezgri (SCN). Stare osobe imaju tendenciju pomaka sveukupnog spavanja prema naprijed, tj. tendiraju „sleep advanced phase“ pa rano liježu navečer i rano se bude izjutra. Nasuprot tomu, mlade osobe imaju tendenciju odgađanja spavanja, tj. naginju „sleep delayed phase“ s kasnim liježanjem navečer i pospanošću izjutra.

Odrasle osobe prosječno spavaju 7,5-8 sati svake noći s oko 30% dubokog spavanja, 20-25% REM spavanja i 40-45% površnog spavanja. Nakon potpune deprivacije spavanja redosljed nadoknađivanja je takav da se prvo ispava esencijalno spavanje („core sleep“), i to prije duboki stadiji pa REM. Površno spavanje, koje neki nazivaju i „optional sleep“, nadoknađuje se posljednje. Deprivacija površnog spavanja može potrajati dugo, za razliku od deprivacije dubokog spavanja i REM-a, ali pogrešno je vjerovati da je ta, većinom kumulativna deprivacija površnog spavanja, bez posljedica na psihomotoričke performance, raspoloženje i opću tjelesnu vitalnost.

Dnevna budnost

Koliko god endogeni ritam iz SCN-a određuje raspored noćnog spavanja i njegovu strukturu, tako isto određuje i dnevni raspon budnosti s promjenjivom razinom njezine kvalitete i spremnosti na fazno pojačanje budnosti, što nazivamo alertnošću. Intenzitet budnosti u prijedodnevni satima najveći je oko dva sata nakon jutarnjeg buđenja, što je najčešće oko osam sati izjutra. Visoka razina budnosti održava se tijekom cijelog prijedodneva, a u ranim poslijepodnevni satima između 14 i 16 sati

dolazi do naglog pada budnosti s osjećajem pospanosti ili tromosti. Ovo je najpovoljnije razdoblje za poslijepodnevno spavanje ili nap, a u nekim podnebljima letargična tromost u to vrijeme posve je socijalno prihvatljiva. Nakon 16 sati poslijepodne kvaliteta budnosti se poboljšava i najvišu razinu postiže rano navečer između 19 i 21 sat. Slijedi postupna pospanost, koja se u slučaju zapriječnog spavanja preko noći pojačava s odmakom noći i najizrazitija je pred jutro između 6 i 7 sati. Nema sveopćeg konsenzusa kada treba spavati u slučaju profesionalne izloženosti noćnoj budnosti. Sigurno je da spavanje neposredno nakon noćne smjene, tj. prijedodne nije optimalan izbor, jer se tada spava u vrijeme kada biološki ritam određuje visoki profil vigiliteta, pa je u tim uvjetima teže dosegnuti duboko spavanje. Sve je više suglasnosti da spavanje nakon noćne smjene treba odgoditi, početi ga pred prirodni dnevni pad vigiliteta rano poslijepodne, a završiti ga oko večernjeg porasta vigiliteta, što se većinom i poklapa s odlaskom u iduću noćnu smjenu.

Poremećaji spavanja

Kao i kod svake relativno mlade medicinske discipline tako su i u medicini spavanja akumulirane mnoge znanstvene i praktične spoznaje koje tu disciplinu naširoko i detaljno predstavljaju, no to je većinom zanimljivo samo užem krugu poznavatelja. Sistematizacija ovih opširnih znanja o spavanju i poremećajima spavanja i budnosti vodi detaljnim klasifikacijama, koje, kada bi u svakoj prigodi bile isticane, više izazivaju odbojnost i previd nego što pridonose usvajanju novog znanja. Stoga je dobro kloniti se suhoparnih detalja i ograničiti se na pregledni prikaz najvažnijih poremećaja budnosti i spavanja, ponajčešće sindroma i posve rijetkih nozoloških entiteta. Osnovna podjela poremećaja spavanja i budnosti je ova:

- I. Poremećaji uspavlivanja i održavanja spavanja - glavni predstavnik su nesanice. U poremećaj uspavlivanja i održavanja spavanja spadaju i stanja prouzročena periodičnim pokretima ekstremiteta (PLM - Periodic Leg Movements) i nemirne noge u spavanju (Restless Legs Syndrome), što je čest, lječiv i stoga praktičnomedicinski važan poremećaj.
- II. Poremećaj održavanja dnevne budnosti - glavni predstavnik su hipersomnije zbog smetnji disanja u spavanju i narkolepsija.
- III. Poremećaji rasporeda budnost-spavanje s glavnim predstavnikom Jet lag sindromom, tj. sindromom „zaostajanja za mlažnjakom“, kod brzih promjena vremenskih zona te poremećajem budnosti i spavanja zbog smjenskog rada.
- IV. Poremećaji spavanja povezani s pojedinim stadijima spavanja i/ili djelomičnim buđenjem s glavnim predstavnicima parasomnijama, što uključuje somnambulizam ili mjesečarenje, pavor nocturnus ili noćni strah i noćno mokrenje.

Od ostalih disfunkcija povezanih sa spavanjem treba istaknuti noćne more, epileptičke napadaje povezane sa spavanjem, bruksizam (škripanje zubima) povezan sa spavanjem, noćni oblik klasterške glavobolje, gastroezofagealni refluks povezan sa spavanjem i noćnu paralizu.

Nesanica

To je subjektivna teškoća uspavlivanja, održavanja spavanja, doživljaj loše kvalitete spavanja ili nedovoljnog spavanja, sve unatoč dobrim uvjetima za spavanje. Objektivizirana nesanica, tj. insomnijski sindrom podrazumijeva gornje subjektivne teškoće, specifičnu kliničku sliku s dnevnim umorom i pospanošću, smetnjama koncentracije i nestabilnim raspoloženjem na jednoj strani te s podložnosti infekciji, kostobolji, želučanom kataru pa i vrijedu želuca, kao i drugim kroničnim bolestima tihog tijeka. Da bi se postavila dijagnoza nesanice, treba isključiti čimbenike koji realno ometaju spavanje, primjerice noćnu buku, pregrijanost prostora za spavanje, loš ležaj.

Epidemiologija

U SAD-u, Europi i Australiji učestalost nesanice je 10-49%. Teža kronična nesanica ima učestalost 10-20%, a vrlo teška nesanica javlja se u 3-9% opće populacije. Od nesanice češće pate žene i starije osobe.

Diferencijalna dijagnoza nesanice:

- a) sekundarna (simptomatska) nesanica zbog drugih razloga
 - zbog psihijatrijskih poremećaja
 - zbog tjelesnih/neuroloških bolesti
 - zbog medikacije ili adicije

- b) nesanica u sklopu drugih poremećaja spavanja
 - zbog apneje u spavanju
 - zbog „restless legs“ sindroma i/ili Periodic Limb Movements (PLM) tj. zbog sindroma nemirnih nogu ili periodičnih nevoljnih pokreta svih ekstremiteta
 - zbog poremeća cirkadijarnog ritma
- c) primarna nesanica (psihofiziološka, idiopatska, obiteljna).

Simptomatska nesanica zbog psihijatrijskih stanja u prvom redu prati afektivne poremećaje: maniju, depresiju i distimiju, česta je kod anksioznih stanja - generaliziranog anksioznog poremećaja, paničnog poremećaja, opsesivno-kompulzivnog poremećaja i posttraumatskog stresnog poremećaja, zatim kod raznih oblika ovisnosti.

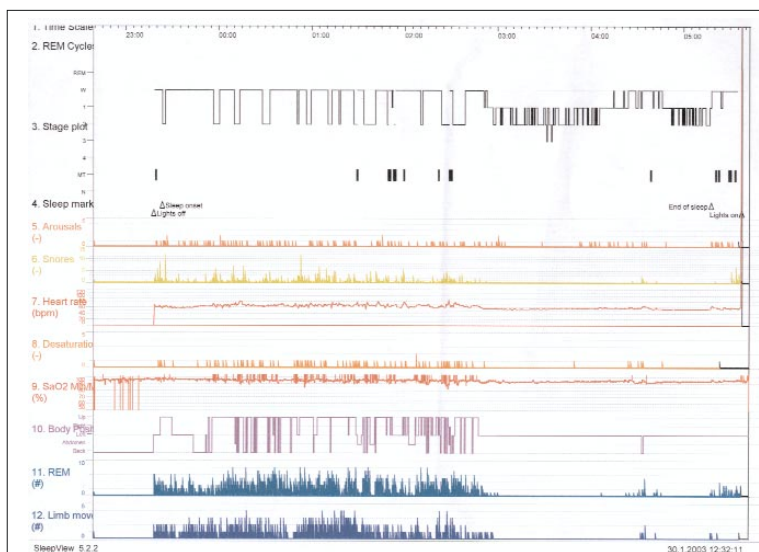
Od tjelesno/neuroloških stanja nesanica se najčešće javlja kod: artritisa i drugih kroničnih bolnih sindroma, kongestivne srčane bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, plućne bolesti, renalne insuficijencije, Parkinsonove bolesti, gastroezofagealnog refluksa, demencija i hipertiroidizma.

Od farmakoloških tvari nesanicu mogu prouzročiti stimulatori SŽS-a, beta-blokatori, bronhodilatatori, kortikosteroidi, kofein, dekonjestivi, stimulirajući antidepresivi, tiroidni hormon, nikotin.

Dijagnoza nesanice

Postavlja se temeljem anamneze, heteropodataka („bedpartner“), specijaliziranih upitnika, dnevnika budnost-spavanje, aktigrafije i polisomnografije.

Polisomnografija po noći (slika 1) i po danu (MSLT - Multiple Sleep Latency Test) egzakti su načini potvrđivanja ili opovrgavanja anamneze, daju uvid u kvalitetu noćnog spavanja i/ili eventualnu dnevnu pospanost. Kad god se potvrdi dnevna pospanost, možemo biti sigurni da sa



Slika 1. Hipnogram (struktura i organizacija noćnog spavanja) kod pacijenta s teškim oblikom nesanice. Upadljiva je fragmentiranost spavanja s puno noćne budnosti, kao i nemogućnost postizanja dubokih stadija spavanja i REM-a. Poligrafске derivacije pokazuju česte promjene položaja tijela i micanje ekstremiteta.

Nalaz je dobiven rutinskom polisomnografskom metodom s automatskom obradom podataka uz vizualnu korekciju u Centru za poremećaje spavanja Kliničkog odjela psihofiziologije PB Vrapče.

spavanjem nešto nije u redu. Kad nesanicu prati pospanost preko dana taj poremećaj treba shvatiti ozbiljno.

Terapija nesanice

Simptomatska nesanica liječi se uzročno kad je to moguće. Ako se uzročnim liječenjem ne može poboljšati nesanica, postupak je kao i kod primarne insomnije, tj. principi liječenja su tada i za simptomatsku i za primarnu nesanicu jednaki.

Liječenje nesanice je nemedikamentno i medikamentno. Svakako treba početi s jednostavnijim nemedikamentnim tehnikama, a ako one same ne daju rezultate, treba ih kombinirati s medikacijom.

Osnovni bihevioralni model u liječenju nesanice svodi se na: ograničavanje boravka u krevetu, uspostavljanje regularnog jutarnjeg ustajanja neovisno o tome kako se prospavala prethodna noć, izbjegavanje dnevnog spavanja, odlazak na počinak navečer samo kada se javi pospanost, ostanak u krevetu navečer i po noći samo dok se osjeća pospanost. Ako se kod lijegeanja u krevet ne zaspi za nekoliko minuta, treba ustati i ponovno se vratiti u krevet kod idućeg osjećaja pospanosti, što valja ponavljati koliko god je potrebno tijekom iste noći. Svakako se moraju izbjeći stimulativna pića: kava, čaj i Cola. Ova su pića dopustiva tek u ranim poslijepodnevni satima. Alkohol navečer također treba izbjeći, a tjelesni zamor završiti 4-6 sati prije spavanja, budući da toliko vremena treba da se tjelesna temperatura povišena mišićnim radom normalizira. Tjelesna temperatura i spremnost za spavanje u recipročnom su odnosu. Isto je i s izlučivanjem melatonina po noći i tjelesnom temperaturom, što drugim riječima znači da je razina melatonina u pozitivnoj korelaciji sa spremnosti za spavanje. Umjeren fizički napor u pravo vrijeme poboljšava spavanje.

Kad jednostavne bihevioralne preporuke ne pomažu, a zakazala je i pravilna primjena lijekova za spavanje, indicirane su druge, kompliciranije nemedikamentne metode: kognitivno-bihevioralna tehnika, relaksacijske tehnike, kronoterapija, terapija svjetlom.

Kronoterapija podrazumijeva aktigrafsko i polisomnografsko identificiranje najpogodnijeg vremena za spavanje i iskorištavanje toga razdoblja za relaksacijsku tehniku i pravodobnu primjenu lijekova za spavanje. Terapija svjetlom pomaže kod sindroma preuranjenog ili odgođenog spavanja, djelotvornija je jutarnja primjena u oba slučaja, uz izloženost dvosatnu svjetlu kojemu je optimalna jačina oko 1100 luksa.

Farmakološko liječenje nesanice

Za razumno farmakološko liječenje nesanice danas su iskoristive tri skupine lijekova:

- agonisti benzodiazepinskih (BDZ) receptora,
- antidepresivi sa sedativno-hipnotskim svojstvima,
- melatonin.

Samo u nuždi, znači bezizlaznoj situaciji, kada su ovi lijekovi zakazali, može se prolazno pokušati s nekim antihistaminikom ili antipsihotikom te pojedinim antiepilepticima.

Agonisti benzodiazepinskih receptora u liječenju nesanice

Ovi lijekovi razvrstavaju se u dvije skupine: benzodiazepinska skupina, tj. lijekovi benzodiazepinske strukture i nebenzodiazepinska skupina, tj. lijekovi koji nemaju benzodiazepinsku strukturu, premda djeluju na benzodiazepinske receptore. BDZ receptori su: GABA_A, ligandni receptori inhibitornih svojstava jer djeluju na klorni ionoforni kompleks. Razlikujemo tip 1 i tip 2 ovih receptora. Na tip 2 djeluju BDZ agonisti benzodiazepinske strukture, a na tip 1 BDZ agonisti nebenzodiazepinske strukture. Svi agonisti BDZ receptora koji djeluju na GABA_A receptorskom kompleksu (GABA_B receptori nisu povezani s BDZ receptorskom agonističnom farmakologijom) imaju hipnotska, anksiolitička, antikonvulzivna i miorelaksantna svojstva, no s tim da je tip 1 BDZ receptorskih agonista specifičniji za hipnotski učinak jer su mu ostala djelovanja manje izražena, pa su stoga i nuspojave koje prate BDZ receptorske agoniste benzodiazepinske strukture slabije. To znači da BDZ receptorski agonisti tip 1 imaju znatno manje izraženu sedaciju, mišićnu hipotoniju, antegradnu amneziju što uobičajeno prati BDZ receptorske agoniste tipa 2, tj. lijekove benzodiazepinske strukture. No i lijekovi benzodiazepinske strukture koji djeluju na BDZ receptorske agoniste tip 2 povoljni su za liječenje nesanice ako se brzo resorbiraju, ako su umjerenom kratkog poluvremena eliminacije, ako nemaju aktivnog metabolita i ako se relativno malo vežu na proteine plazme. U ovome farmakokinetском pogledu postoje znatne razlike među pojedinim predstavnicima benzodiazepina. Peroralna resorpcija podjednako im je dobra. U farmakodinamičkom smislu razlike među pojedinim predstavnicima ove skupine lijekova nisu upadljive, iako neki od njih imaju bolji afinitet za BDZ receptore u korteksu i moždanom deblu, a drugi za BDZ receptore na periferiji i na BDZ receptore na glija-stanicama (klonazepam). Lorazepam i oksazepam čine se ponajboljim predstavnicima benzodiazepinskih hipnotika. Flurazepam, koji se primarno deklarira kao hipnotik, ima predugo poluvrijeme eliminacije, a triazolam prekratko. Optimalna hipnotska doza za lorazepam je 1-2,5 mg, za oksazepam 10-20 mg, za flurazepam 15-30 mg i za triazolam 0,5-1 mg. Diazepam, a osobito nitrazepam, zbog aktivnih metabolita i vrlo dugotrajne eliminacije s T/2 dužim od 100 sati, nisu preporučljivi za liječenje insomnije. Svi spomenuti benzodiazepini izazivaju toleranciju, a u manjoj mjeri i naviku. To je razlog za njihovu vremenski ograničenu primjenu. Drugi razlog za ograničenu ili, ako je nužno davati ih na dulji rok, diskontinuiranu primjenu ovih hipnotika jest njihovo svojstvo da skraćuju trajanje dubokog spavanja i REM-a, pa unatoč brzu

uspavljanju, poboljšanu kontinuitetu spavanja i produženu trajanju sveukupnog spavanja ovi lijekovi remete strukturu spavanja, zbog čega ono gubi restitutivna svojstva makar i uz subjektivni dojam dobro prospavanih noći. Tip 1 BDZ receptorskih agonista, tj. lijekovi nebenzodiazepinske strukture koji djeluju na BDZ receptore, zolpidem i zaleplon, farmakodinamički gledano imaju povoljniji ciljano hipnotski učinak, a supresija dubokih stadija spavanja i REM-a kod ovih lijekova je manje izražena nego kod tipa 2 BDZ receptorskih agonista. Kod tipa 1 BDZ receptorskih agonista zaleplon je kraćeg poluvremena eliminacije nego zolpidem, kojemu je, iako u prosjeku dvostruko veća nego zaleplonu, brza eliminacija također katkad manjkavost ako insomnija nije isključivo povezana s teškoćama uspavlivanja pa je hipnotik potreban samo za počinjanje spavanja (zaleplon $T/2 = 1$ h, doza 5-20 mg; zolpidem $T/2$ 1,5-2,4 h, doza 5-10 mg).

Većina recentnih izvješća o hipnoticima ističe komparativne prednosti zolpidema.

Indikacija za primjenu BDZ receptorskih agonista u hipnotske svrhe jesu svi oblici primarnih insomnija, od psihofiziološki uvjetovanih do idiopatskih, zatim akutna insomnija zbog vanjskih uzroka i insomnija zbog tjelesnih ili psihijatrijskih bolesti, insomnija zbog „restless legs“ sindroma ili PLM (ako zakaže kauzalna terapija), pa insomnija zbog cirkadijarnih poremećaja. U svakom slučaju ove lijekove treba davati diskontinuirano s tjednim pauzama nakon tri, a najviše četiri tjedna kontinuirane primjene. Ako se radi o samo jednoj epizodi insomnije, s pretpostavkom da bi lijek trebalo eliminirati nakon dvotjednog ili trojednog davanja, valja predvidjeti postepenu eliminaciju tijekom 10-14 dana s progresivnim produljivanjem izostanka lijeka, ili eliminaciju sniženjem doze za pola tijekom tri-četiri dana. Kada pacijent ne može podnijeti razdoblje bez hipnotika, diskontinuirani, dugotrajni tretman treba olakšati tako da se u vrijeme pauze za BDZ receptorski agonistični hipnotik primijeni antidepresiv s povoljnim hipnotskim svojstvima.

Antidepresivi u liječenju nesаницe

Svi psihotropni lijekovi sedativnih svojstava mogu djelovati i kao hipnotik ako se primijene navečer kada biološki ritam određuje prirodnu težnju za spavanjem. Nasuprot tomu, kronobiološki utjecaj u prvom će redu hipnotiku umanjiti djelotvornost u prijedodnevnoj ili ranovečernjoj primjeni, pa će neki BDZ receptorski agonisti, u prvom redu lijekovi benzodiazepinske strukture koji nemaju jak inicijalni učinak, u dnevno vrijeme visokog tonusa budnosti djelovati kao umirujući lijek, a ne kao hipnotik. To se odnosi i na, u hipnotskome smislu povoljne benzodiazepine, oksazepam (Praxiten 15, PLIVA) i lorazepam, koji su već prethodno istaknuti. Antidepresivi sedativnih ili makar nestimulativnih svojstava mogu se primijeniti kao odlični hipnotici ako je poremećaj spavanja u nekoj mjeri povezan s depresijom. Zatim, mogu poslužiti kao alternativni lijekovi u

Tablica 1. Prikaz djelovanja skupine tricikličkih antidepresiva i SSRI, kao i pojedinih antidepresiva novije generacije na spavanje (21)

Antidepresivi	Kontinuitet spavanja	Duboko spavanje (SWS)	REM spavanje
Triciklički	↓ ↑	→ do ↓	↓ do ↓↓↓
SSRI	→ do ↑	→ do ↓	↓ do ↓↓↓
venlafaksin trazodon (nefazodon)	↑	→ do ↑	→ do ↓
bupropion	↓	→ do ↑	↑

Legenda: → nema promjena ↑ povećanje ↓ smanjenje

slučajevima kada treba prekinuti BDZ receptorski agonist hipnotik na neko vrijeme. Konačno, mogu se istodobno primijeniti s benzodiazepinskim receptorskim agonistima kratka djelovanja za održavanje spavanja. U cjelini gledano, svi antidepresivi koji su preporučljivi kao hipnotici imaju manje izraženo svojstvo za naviku i u manjoj mjeri suprimiraju duboko spavanje nego hipnotici iz skupine BDZ receptorskih agonista benzodiazepinske strukture. Između brojnih skupina antidepresiva od MAO inhibitora, preko tricikličkih, tetracikličkih i ciklički atipičnih lijekova, do fluoksetina i drugih SSRI ascendenata koji su se razvili kasnije od fluoksetina, posebno je vrijedno istaknuti doksepin i trazodon (nefazodon) kao lijekove dobrog učinka na spavanje. Dok se trazodon još nije pojavio, učinak doksepina na spavanje bio je evaluiran kao vrlo povoljan. Pojava trazodona promaknula je taj antidepresiv kao prvi izbor s obrazloženjem da ima od svih lijekova koji se primjenjuju za liječenje poremećaja spavanja ponajbolji omjer hipnotske djelotvornosti i očuvanja strukture spavanja. Danas ovaj eufemizam za trazodon ponešto opada, budući da su tzv. metaanalize o hipnotskom djelovanju trazodona pokazale da su dobri rezultati o njemu kao lijeku za spavanje zasnovani na relativno malim uzorcima. Taj podatak nikako ne govori nešto loše o trazodonu, ali je usmjerio i pogled unatrag, pa se doksepinu ponovno daje mjesto koje po mišljenju autora nije trebao ni izgubiti kada je u pitanju njegova učinkovitost na spavanje. Brojni antidepresivi mogu biti primijenjeni kao hipnotici u skladu s već istaknutim indikacijskim razlozima. Najvažniji od ovih lijekova s povoljnim učinkom na spavanje osim spomenutih su kod tricikličkih antidepresiva: amitriptilin, imipramin i trimipramin, a kod SSRI: fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, paroksetin i citaloprom. Potonji SSRI lijekovi imaju relativno slab hipnotski učinak, čak mogu i razbuđivati, ali mogu i poboljšati spavanje. Uvijek se nameće pitanje nije li djelovanje ovih lijekova na spavanje posljedica njihova primarnog antidepresivnog učinka.

Elektivna hipnogeno svojstva tricikličkih antidepresiva i antidepresiva SSRI skupine te pojedinih ciljano somnološki evoluiranih lijekova antidepresivnih svojstava prikazana su na tablici 1 (21).

Melatonin

Nasuprot očekivanju kod otkrića korelacije izlučivanja melatonina s odmakom noći i supresije izlučivanja preko dana, melatonin se nije pokazao kao neprijeporno djelotvoran hipnotik. Ipak, u ciljanim slučajevima može se primijeniti kao lijek izbora za spavanje. To su ove situacije:

- kada je druga hipnotska medikacija zakazala
- kod starijih osoba
- u slučaju kontraindikacije za BDZ receptorske agoniste ili antidepresive
- kod poremećaja cirkadijarnog ritma s nesanicom u konvencionalno vrijeme.

U slučajevima kada je u pitanju poremećaj spavanja povezan s poremećajem biološkog ritma, melatonin se najbolje pokazao u „sleep advanced“ sindromu s pomakom faze spavanja prema ranim večernjim satima i s ranim jutarnjim buđenjem, te kod „sleep delayed“ sindroma sa suprotnim pomakom ciklusa spavanja prema kasnom noćnom uspjavanju i kasnom jutarnjem buđenju. Prvi je poremećaj svojstven starim osobama i u ovom slučaju melatonin se primjenjuje u kasno poslijepodne ili navečer. Drugi poremećaj, tj. „sleep delayed“ sindrom svojstven je mladim osobama, a melatonin se u tom poremećaju spavanja primjenjuje ujutro. Mehanizam djelovanja melatonina nije poznat. Vjeruje se da on djeluje posredstvom melatoninskih receptora u SCN-u u hipotalamusu blokirajući signal za budnost. Melatonin se primjenjuje u dozi 0,1-10 mg, poluvrijeme (T/2) mu je 0,5-3 sata, ali je moguća i produljena eliminacija. Najvažnije nuspojave su mu potencijalne, relativno su rijetke. To su: vazokonstrikcija s mogućim kardiovaskularnim posljedicama, sedacija i neki nepovoljni reproduktivni učinci.

Ostali lijekovi

Antipsihotici fenotijazinskog reda alifatskog lanca određeni imaju sedativno svojstvo, u većerjoj primjeni mogu u individualno prilagođenoj dozi prolazno poslužiti kao hipnotici po cijenu poznatih nuspojava, koje su u nepsihotičnih bolesnika obično jače izražene. Kod novih antipsihotika povoljan učinak na spavanje pokazao je olanzapin, ne toliko u smislu olakšavanja spavanja koliko kao lijek koji relativno povoljno djeluje na strukturu spavanja u slučajevima kada je ona poremećena.

Neki antiepileptici kao što su gabapentin i tiagabin izdvajaju se kao lijekovi s iskoristivim hipnotskim učinkom. Na samom početku evaluacije hipnotskog učinka je i antiepileptik topiramet.

U prekomorskoj uporabi je za liječenje nesanice i difenilhidramid, blokator H1-receptora u bazalnom telencefalonu, preoptičkoj areji i hipotalamusu. Budući da ovaj lijek ima i druga farmakodinamička svojstva kao što su blokiranje kolinergičnih, serotoninergičnih i adrenergičnih receptora, nuspojave su mu prilično brojne.

Mnogi ljudi naginju uporabi tzv. biljnih preparata za spavanje. Do sada je polisomnografski pouzdano evaluiran učinak valerijane, koja u večernjoj dozi 400-900 mg ima povoljan učinak na spavanje.

Sindrom nemirnih nogu i periodični pokreti nogu

Ovo su česti uzroci nesanice. Radi se o neugodnim stanjima, koja se osobito teško podnose u slučajevima Restless Legs (RLS). RLS - nemirne noge obilježava neizdrživa potreba pokretanja nogu. Pokreti su malih amplituda, javljaju se u svim položajima, katkad ih prate grčevi potkoljenica i parestezije, a potreba za pokretima pojačava se kod fiksacije i, obrnuto, olakšava kod realizacije. Nemirne noge pokazuju jaku dnevno-noćnu fluktaciju u intenzitetu i najjače su navečer. Zbog toga pacijenti ne mogu zaspati, ali se i bude nakon što zaspe. Ovi pokreti prestaju u REM-u. Sindrom nemirnih nogu može se javiti već u dječjoj dobi, kada pokazuje jasnu familiarnost. Prevalencija raste s dobi, pa se u dobnoj skupini 30-70 godina RLS javlja kod 10% populacije, a u dobi iznad 80 godina kod 19% populacije. RLS i PLM (Periodic Leg/Limb Movements) mogu biti simptomatska pojava kod renalne insuficijencije, deficita željeza, a prolazno se vide u trudnoći. Diferencijalno-dijagnostički za „restless legs“ sindrom je na prvom mjestu akatizija, zatim periferna neuropatija, konverzivni poremećaji i „drug seeking syndrome“ kod ovisnika. Razlikovanje od akatizije je najteže. Međutim, RLS nepovezan je s uzimanjem blokatora dopaminergičnih receptora, a pokazuje i jaku cirkadijarnu varijaciju, čega kod akatizije nema.

PLM ili Periodic Leg Movements razlikuje se od RLS po tome što su amplitude kretnja nogama veće, pokreti su stereotipizirani i većinom pojedinačni, a partner u krevetu ih opisuje kao povremene udarce nogom koje pacijent ne može kontrolirati. 60-90% pacijenata s RLS-om ima i PLM, a kod većine onih koji imaju samo PLM kasnije se razvije i RLS. Dijagnoza se egzaktno postavlja aplikacijom EMG-a za n. tibialis anterior u sklopu dnevne i noćne poligrafije.

Funkcionalni magnetnorezonantni imaging (fMRI) pokazuje aktivaciju u moždanom deblu u 70%, u nucleus ruber u i cerebelumu u 80% i u talamusu u 50% slučajeva za vrijeme nemirnih nogu zbog RLS.

Liječenje

RLS i PLM se odlično liječe dopaminergičnim agonistima („miracle effectiveness“). Primjenjuju se pramipeksol 0.25-1.00 mg; ropinorol 0.25-2.00 mg; pergolid 0.1-0.5

mg. L-dopa ima prolazni učinak. Gabapentin može pridonijeti liječenju, a morfijski agonisti dolaze u obzir samo kod iznimno teških i tvrdokornih stanja. Za nesanicu se u ovim stanjima daju BDZ receptorski agonisti.

Poremećaji spavanja s ekscitivnom dnevnom pospanošću

Narkolepsija

To je bolest spavanja ili bolest održavanja budnosti. Od ove bolesti boluje oko 1:2000 populacije u SAD-u. Kod nas je broj oboljelih od narkolepsije nepoznat. Svugdje po svijetu mnogi oboljeli od lakšeg oblika ove bolesti ostaju nedijagnosticirani.

Neurobiologija ove bolesti je disregulacija u ascendentnom aktivacijskom sustavu. Ovaj sustav sastoji se od mreže neuronskih sistema različite biokemijske pripadnosti: kolinergičnih, noradrenergičnih, serotoninergičnih, histaminergičnih i oreksin/hipokretin peptidergičnih neurona, koji u stalnoj međusobnoj ravnoteži inhibicije i ekscitacije održavaju budnost i spavanje te kontrolirano i programirano reguliraju prijelaze iz jednog stanja u drugo. Upravo nagla i nekontrolirana prevaga jednog od specifičnih sistema vigiliteta temeljni je problem kod narkolepsije. Ovu bolest, osim nagle i nekontrolirane pospanosti, obilježava i protruzija pojedinih komponenta REM spavanja u budnost, što rezultira specifičnim simptomima narkolepsije. Kod trećine oboljelih genski je faktor glavni uzrok ekspresije bolesti, a u čak 90% oboljelih dokaziv je HLA DQB10602 alel naspram 25% ovog alela u normalnoj populaciji. Kako bolest zahvaća različite neuronske sustave uključene u proces budnosti i spavanja, čija su tijela razmještena uzduž cijelog moždanog debla i diencefalona, simptomatska narkolepsija može biti posljedica tumora, traume, infekcije, vaskularnih inzulta u svim navedenim regijama, ali napose ondje gdje oreksin/hipokretinski neuroni, koji su glavni stabilizator budnosti i spavanja (6), imaju presudan utjecaj - u stražnjem hipotalamusu, mezencefalonu i ponsu.

Klinička slika narkolepsije

Kod narkolepsije razlikujemo glavne i akcesorne simptome. Glavni simptomi čine tzv. narkoleptičku tetradu i to su:

1. Imperativne atake spavanja, tj. naleti neizdržive pospanosti koja potraje 10-15 minuta, nakon čega se pacijent budi osvježen, ali se stanje patološke pospanosti ponavlja tijekom dana. Ovaj simptom tetrade javlja se u 100% oboljelih.
2. Katapleksija - časovit gubitak mišićnog tonusa s klecanjem koljena, ispadanjem predmeta iz ruku pa i atoničkim padovima. Ovaj simptom se javlja u oko

70% oboljelih i može biti izazvan emocionalnim uzbuđenjima, češće radosnim nego tužnim.

3. Paraliza spavanja se javlja u 20-30% oboljelih, neugodan je osjećaj potpune oduzetosti tijekom noćnih buđenja.
4. Hipnagogne halucinacije također se javljaju u 20-30% oboljelih, a opisuju se kao slikovito sanjanje u relaksiranoj budnosti prije uspjavanja.

Svi simptomi narkoleptičke tetrade javljaju se u samo 10% slučajeva. Tri od četiri ovih simptoma tetrade posljedica su patološke protruzije pojedinih komponenta REM-a: prolazna paraliza mišića kod katapleksije i kod noćne paralize te prodor snova u budnost kod hipnagognih halucinacija.

Akcesorni simptomi narkolepsije su varijabilno prisutni. Najčešće se radi o emocionalnoj preosjetljivosti osoba koje su u ponašanju tople i pomalo sjetne, zatim često se javlja nesаница, i to s obilježjima smetnja održavanja kontinuiteta noćnog spavanja, a javlja se i pretilost kao, po čestoći, treći akcesorni narkoleptički simptom.

Bolest većinom počinje u adolescenciji.

Dijagnoza narkolepsije

Uz kliničku sliku, za dijagnozu narkolepsije presudna su polisomnografska snimanja, i dnevna i noćna. Patognomonična je pojava inicijalnog REM-a, tj. REM-a koji uslijedi unutar 15 minuta nakon početka spavanja (normalna REM latencija je oko 90 minuta). Počinjanje spavanja s REM-om, osim u ranoj dojenačkoj dobi ili kod selektivne REM deprivacije, uvijek je patološki znak. Ovaj je znak presudan za dijagnozu narkolepsije, kada se poligrafskim snimanjima preko dana (MSLT - Multiple Sleep Latency Test) potvrdi i patološka dnevna pospanost.

Liječenje narkolepsije

Za imperativno spavanje preko dana daju se vekamini: deksamfetamin 5-30 mg/dan, metilfenidat 10-20 mg/dan. Ovi su lijekovi podložni zlorabi kod ovisnika i pod strogom su kontrolom. Učinkovitost kod narkolepsije im je varijabilna, a kod bolesnika se razvija tolerancija. Posljednjih godina dobar se rezultat postiže modafinilom. Lijek također ima vekaminska svojstva, no jednostavnije je dozaže i ne iscrpljuje mu se djelotvornost, s manje je nuspojava. Uobičajena dnevna doza je 200-400 mg. Kod nas modafinil nije registriran, a budući da također podliježe dodatnoj kontroli propisivanja, pacijenti ga u inozemstvu teško dobivaju.

Za katapleksiju rabe se triciklički antidepresivi (amitriptilin, imipramin, klomipramin), fluoksetin i gama-hidroksibutirat. Amitriptilin u dozi 25-75 mg na dan pokazao se najučinkovitijim. Ovaj se lijek kod pacijenata koji ga dugo uzimaju i kod kojih su kataplektičke atake prestale ne smije naglo obustaviti jer to može izazvati kataplektički status. Amitriptilin i drugi od prethodno navedenih tricikličkih antidepresiva korisni su i za liječenje paralize spavanja

i hipnagognih halucinacija, iako se u nekim izvješćima navodi da za ove poremećaje tretman nije ni potreban. Prema iskustvu autora ovog rada, paraliza spavanja se teško podnosi i pacijenti s težim oblikom ovog poremećaja tragaju za lijekom koji će im pomoći. Za izoliranu paralizu spavanja, u jednom slučaju kada se radilo o teškom i tvrdokornom obliku, neprijeporni učinak postignut je topiramatom. Topiramat se prema iskustvu autora pokazao dobrim i za liječenje epilepsije kod pacijenata s narkolepsijom. Osim što je većina drugih antiepileptika dodatno pogoršavala pospanost, kod ovih pacijenata topiramat je imao čak suprotan učinak subjektivnog poboljšanja alertnosti, premda nije djelovao na fiziološku pospanost, koja je prema pokazateljima u MSLT-u i uz topiramat bila gotovo nepromijenjena.

Sindrom apneja u spavanju

Apneja se definira kao prestanak strujanja zraka u respiratornom sustavu dulje od 10 sekunda. Pritom je desaturacija kisika na periferiji varijabilna, no svakako veća od 4%. Smanjenje strujanja zraka za 50% s desaturacijom kisika do 4% u trajanju više od 10 sekunda je hipopneja. O patološkim apnejama govori se kada ih je više od pet u jednom satu (Indeks apneje - AI >5) ili ako je zbroj apneja i hipopneja u jednom satu veći od deset (Indeks apneje-hipopneje - AHI ili Respirator Disturbance Index - RDI >10). Normalno u jednom satu može se imati manje od pet apneja ili manje od deset svih gornjih poremećaja disanja u spavanju.

Apnejički sindrom može biti opstruktivni, centralni i miješani. U odrasloj populaciji opstruktivni apnejički sindrom (OSAS - Obstructive Sleep Apnea Syndrome) mnogo je češći od centralnog apnejičkog sindroma. Ovaj opstruktivni sindrom izrazito preteže kod muškaraca, prevalencija mu raste s dobi, važan faktor rizika je debljina. Računa se da je do 5% odrasle muške populacije pogođeno OSAS-om, a specifično liječenje nužno je za oko 1% opće populacije. U osnovi patofiziologije ovog stanja je kolaps gornjeg respiratornog puta u spavanju za vrijeme inspirija, najčešće u regiji iza mekog nepca i uvule, ali i distalniji kolaps gornjeg respiratornog puta je moguć. Brojne su strukture, fiziološke i patološke, u podlozi opstruktivnog apnejičkog sindroma. Najvažnije je, međutim, zakazivanje dilatatornih mišića gornjeg farinksa, u prvom planu m. genioglossus. Zakazuje također neuromuskularna kontrola u spavanju, normalno poticana negativnim tlakom u respiratornom putu za vrijeme inspirija. U podlozi centralno uvjetovanog apnejičkog sindroma u spavanju kod stečenih stanja presudna je neregularnost respiratornog podražaja kod opstruktivnog apnejičkog sindroma sa slabljenjem automatizma disanja i refleksa za disanje. Primarno uvjetovan centralni apnejički sindrom kod odraslih znatno je rjeđi od opstruktivnog i miješanog apnejičkog sindroma u spavanju, a patofiziološki je nerazjašnjen. U ovom slučaju zakazuje višestruka centralna kontrola disanja, koja je kortikalna, supkortikalna i bulbarna, s tim što treba imati u vidu da i lezija kortikospinalnog trakta

i ventrosipinalnog puta, kao i lezija cervikalnog donjeg motornog neurona može imati za posljedicu centralni oblik apnejičkog sindroma koji se pojačava u spavanju. Ipak, temeljno pitanje centralne kontrole automatizma disanja iz moždanog debla još je nerazjašnjeno.

Klinička slika opstruktivnog apnejičkog sindroma u spavanju

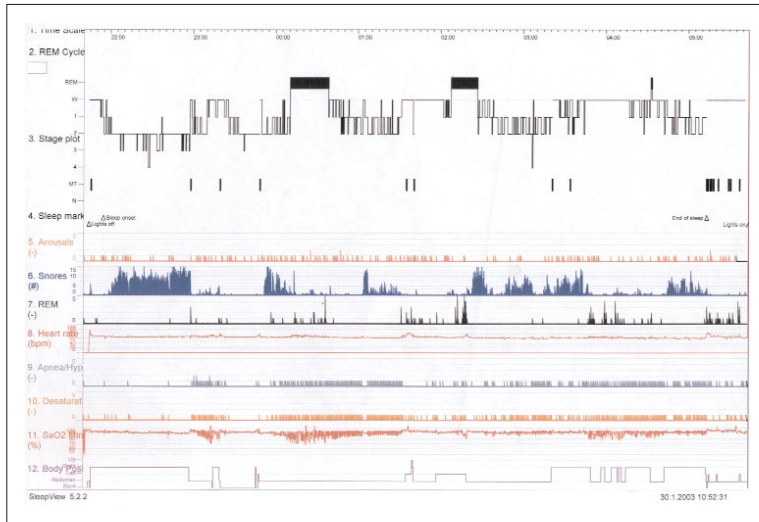
Slabljenje disanja kod opstruktivnog apnejičkog sindroma progresivno je s dubinom spavanja ili s pojavom REM-a. Uz opću mišićnu relaksaciju koja umanjuje i tonus gornjeg respiratornog puta, zakazuje i dilatacijska aktivnost relevantnih faringalnih mišića. Respiratorni pokreti s općim nemirom pojačani su zbog pokušaja da se prodiše, a spavanje je zbog toga obilježeno čestim razbudivanjem i/ili nemogućnošću postizanja dubokih stadija i REM-a. Dnevna pospanost varijabilnog stupnja dominantan je simptom, uz to kognitivno funkcioniranje je oslabljeno, psihomotoričke sposobnosti, napose brzina reakcije, usporeni su. Ovi pacijenti zbog pospanosti i usporenih reakcija uvjetovanih noćnim apnejičkim sindromom izazivaju prometne nesreće 4-7 puta češće od dobno/spolno odgovarajuće populacije. Kardiovaskularne posljedice OSAS-a neizostavno prate trajanje apnejičkog sindroma. Najizraženije od ovih posljedica su bradikardije, hipertenzija, javljaju se miokardijalni infarkti, pulmonalna hipertenzija, a rizik od moždanog udara je također povećan. Najčešći uzroci smrti kod oboljelih od OSAS-a su kardiopulmonalne prirode.

Dijagnoza opstruktivnog apnejičkog sindroma

Tipična klinička slika s pospanošću, debljinom i noćnim hrkanjem često je dovoljna da se postavi dijagnoza OSAS-a. No, presudna je polisomnografija. Ovom metodom po noći se pokazuje tipično poremećeno noćno spavanje: nema dubokih stadija i REM-a ili su ovi oblici restitutivnog spavanja jako skraćeni. Mnogo je noćnih buđenja, mnogo je polisomnografskih artefakata zbog nemirnog spavanja. Poligrafske derivacije pokazuju apneje varijabilnog trajanja s prekidom struje zraka unatoč respiratornim pokretima. Ovo prati desaturacija kisika na periferiji različitog stupnja, a srčana frekvencija je vrlo nestabilna (slika 2). MSLT pokazuje jaku dnevnu pospanost, a to potvrđuje i subjektivni dojam u ocjenskim ljestvicama.

Liječenje opstruktivnog apnejičkog sindroma

CPAP - Continuous Positive Airway Pressure - metoda je izbora za liječenje opstruktivnog apnejičkog sindroma. Specifičan učinak ove metode na OSAS ustanovljen je 1980-ih (22) i od tada se život ovih bolesnika potpuno normalizira, osim što je potrebno naviknuti se na redovito spavanje s maskom, koja katkad izaziva odbojnost, napose u početku tretmana. Princip je metode da pacijent



Slika 2. Hipnogram (struktura i organizacija noćnog spavanja) kod bolesnika s osrednje izraženim opstruktivnim apnejičkim sindromom u spavanju (OSAS). Vidljiva je gotovo potpuna supresija dubokog spavanja, umjerena supresija REM-a. Poligrafске derivacije pokazale su česta buđenja, izraženo hrkanje, česte apneje praćene desaturacijom O_2 . Tipično je da bolesnik izbjegava ležni položaj u krevetu.

Nalaz je dobiven rutinskom polisomnografskom metodom s automatskom obradom podataka uz vizualnu korekciju u Centru za poremećaje spavanja Kliničkog odjela psihofiziologije PB Vrapče.

udiše sobni zrak, koji uz pomoć aparata struji pod tlakom 6-15 milibara, što nije neugodno. Neugodu može pričiniti samo pritisak nosne maske dok se na njega bolesnika ne privikne. Ne zna se točan mehanizam izvanredne djelotvornosti CPAP-a, no vjerojatno se radi o kombiniranom utjecaju neutralizacije negativnog tlaka u dišnom putu kod inspirija i djelovanja na refleks disanja. Rezultati liječenja su dojmivi, normalizira se noćna oksigenacija, posve stabilizira srčana frekvencija, a pospanost preko dana s vremenom nestaje. Slika specifičnog psihoorganskog stanja apnejičara također se poboljšava, i zbog općeg porasta dnevne alertnosti, i zbog normalizacije noćne oksigenacije. Ova je metoda pokazala da je psihoorganizacija apnejičara, koji uvelike pokazuje specifičnu kliničku sliku, primjer reverzibilnog moždanog sindroma, makar i u slučajevima kada se psihijatrijska simptomatika doimala kroničnom. Poboljšanju liječenja opstruktivnih apneja u spavanju pridonosi i prilagodba položaja spavanja s izbjegavanjem lednog, redukcija tjelesne težine, izbjegavanje nikotina i alkohola (osobito piva) navečer i izbjegavanje hipnotika.

Od ostalih oblika liječenja apnejičkog sindroma, koji tek katkad mogu samostalno zadovoljiti, a češće se kombiniraju s primjenom CPAP-a, treba istaknuti kirurški tretman, u prvom redu uvuloplastiku, uvulofaringoplastiku i mandibularnu resekciju u posebnim slučajevima mikrognačije. Primjenjuju se i radiofrekventna redukcija palatinalnog tkiva i različite dentalne procedure.

Liječenje centralnih apneja u spavanju

CPAP je u ovim slučajevima posve ograničena učinka, premda ga vrijedi primijeniti, napose kod sumnje da je posrijedi centralno uvjetovan apnejički sindrom kombiniran s opstruktivnim. U ovim slučajevima CPAP s dva tlaka, tzv. „bilevel“, daje bolje rezultate nego CPAP s jednim tlakom („monolevel“). Od lijekova se za centralnu apneju primjenjuju oni što stimuliraju ventilaciju: acetazolamid, teofilin, doksaprim i progesteron.

Poremećaji rasporeda (ritma) budnost-spavanje

Problem održavanja regularnog ritma spavanja u noćno vrijeme široko je rasprostranjen. Forsirano uvjetovana desinkronizacija bioloških ritmova događi se kod naglih promjena vremenskih zona (Jet lag) ili zbog profesionalne izloženosti smjenskom radu po noći, a endogeno uvjetovana neusklađenost težnja za spavanjem u noćno vrijeme vidi se kod pomaka faze spavanja unaprijed kod starijih osoba („sleep advance“) ili kod odgođenog spavanja mladih („sleep delayed“). Endogeno usklađivanje svih bioloških dnevno-noćnih ritmova, a napose najočitijeg među njima - spavanja i budnosti - počinje nakon šestog mjeseca života. Neposredno nakon rođenja u velikoj se mjeri prenosi majčina dispozicija za biološke ritmove, no ta prirodna ritmičnost brzo se gubi. Od prvih znakova sinkronizacije spavanja i budnosti s danom i noći u sedmom mjesecu, ova se sinkronizacija s vremenom poboljšava i u adultnoj dobi je posve stabilna. U starosti ponovno dolazi do lakše ili teže desinkronizacije ritma budnosti i spavanja s izmjenama dana i noći. Kao što je već prethodno istaknuto, suprahijazmatske jezgre prednjeg hipotalamusa (SCN) imaju presudnu važnost za usklađivanje svih bioloških ritmova, a melatonin iz epifize ima ulogu jednog od značajnih efektora koji usklađuje spavanje s noćnim razdobljem. U starosti, a počne to već i u involuciji, pinealna žlijezda funkcionalno slabi, nerijetko posve propada i kalcificira, pa je nestabilnost budnosti i spavanja spram dana i noći razumljivija. U demenciji starijih osoba ova je nestabilnost još izraženija, što govori da su i drugi cerebralni procesi, a ne samo epifiza i melatonin, funkcionalno odgovorni za usklađenje endogenog ritma s vanjskim davateljima vremena (Zeitgebera).

Promjena vremenskih zona - Jet lag

Kada se brzo promijeni nekoliko vremenskih zona, u pravilu više od tri, nastaje Jet lag. U tim situacijama unutarnji

sat zaostaje na kućnom vremenu. Najčešći simptomi Jet laga su dnevni umor, glavobolja, iregularna pasaža crijeva, gubitak apetita, smetnje koncentracije, loše socijalno funkcioniranje te noćna nesanica. Simptomi Jet laga su najizraženiji u vremenu kada je unutarnja potreba za spavanjem najjača, a u novim putničkim situacijama ona pada u dnevno vrijeme. Kako se prva noć nakon dolaska može prospavati dobro zbog prethodne deprivacije spavanja, simptomi Jet laga su idućeg dana putniku još nerazumljiviji. Jet lag u prosjeku traje u punom intenzitetu tri do četiri dana, prilagodba na novo vrijeme je sporija kod dalekih putovanja na istok, a obilježava ga „sleep delayed“ sindrom; put na zapad, obilježava „sleep advanced“ sindrom.

Tretman

Treba pokušati s prilagodbom na novo vrijeme što je moguće prije, anticipirati put i pokušati prilagođavati spavanje novim okolnostima. Nekoliko dana uoči puta rabiti kratko djelujući hipnotik na putu i prve noći na odredištu, izbjeći složene aktivnosti prvog dana nakon dolaska.

Smjenski rad

Veliki broj ljudi industrijskih zemalja redovito radi po noći. Još je veći broj onih kojima se rad u smjenama izmjenjuje pa povremeno rade po danu, a povremeno po noći. Više od polovice onih koji rade u noćnim smjenama priznaje da katkad zaspe na poslu. Još više njih zamjećuje da griješe u poslu u noćnoj smjeni. To je posve razumljivo, jer koliko god bili naviknuti na noćni rad, u vremenu između 02 i 07 sati biološki ritam i kumulirana pospanost presudno ometaju razinu budnosti (23). Drži se da su neke poznate nesreće katastrofalnih razmjera u nuklearnim elektranama (npr. „Otok tri milje“) izazvane poremećenom budnosti u noćnoj smjeni (24). Kod osoba u rotirajućim smjenama problem može biti još i veći, jer u noćnom radu ne postižu dnevnu točnost i produktivnost, a dnevni rad ometen je zbog kumuliranog deficita noćnog spavanja, jer prelaskom u dnevnu smjenu pate od noćne nesanice, koja je posljedica desinkroniziranog bioritma. Dugogodišnja izloženost smjenskom radu s posljedičnim poremećajem spavanja i po danu i po noći ima za posljedicu i slabljenje psihomotoričkih performanca, emocionalne poremećaje, sklonost kroničnim, osobito psihosomatskim bolestima. Čak i deset godina nakon prestanka smjenskog rada zaostaju smetnje noćnog spavanja. Dugogodišnja izloženost smjenskom radu vodi povećanom mortalitetu zbog kardiovaskularnih i gastrointestinalnih bolesti.

Protumjere

Kada se radi o poremećajima budnosti i spavanja uvjetovanim smjenskim radom, ne možemo govoriti o njihovu liječenju, već o protumjerama kako sačuvati budnost ili

makar suzbiti tešku pospanost u noćnoj smjeni i kako spavati preko dana da bi osoba noćnu smjenu počela odmorena i ispavana. Usuglašeno je da jako svjetlo u noćnoj smjeni ima povoljan učinak na budnost (25, 26). Vekaminska pića, u prvom redu crna kava, poboljšavaju budnost, no s potencijalnim vegetativnim nuspojavama i ometanjem spavanja u raspoloživo vrijeme. Noćni nap (27), ako je moguć, može biti koristan, ali treba potrajati bar jedan cijeli ciklus spavanja, što znači 90-120 minuta. Učinak noćnog napa umanjuje inercija spavanja nakon buđenja iz napa, koja može potrajati i do dva sata (28). Povremena fizička aktivnost po noći nije se pokazala uvjerljivo korisnom. Povoljan učinak na olakšanje pospanosti ima žvakanje žvakaće gume, što je pokazao autor ovog rada (29). Tu su metodu nadopunili žvakanjem žvakaće gume koja sadržava kofein (30), što svakako sinergistički pojačava budnost, ali s nuspojavom kofeina, koja je već istaknuta. Kod rotirajućih smjena, spavanje po danu treba početi rano poslijepodne, a završiti ga prije odlaska u noćni smjenu. Insomniju navečer za vrijeme dnevnih smjena treba regulirati kratkodjelujućim hipnoticima, agonistima BDZ receptora. Melatonin se nije pokazao osobito djelotvornim za reguliranje večernje insomnije smjenaša, ali zbog nepobitnih teorijskih činjenica vrijedi ga prokušati pa ga u slučaju djelotvornosti pretpostaviti agonistima BDZ receptora.

Uvijek treba imati u vidu da je alertnost nakon noćne smjene snižena. Jednako tako svaka kumulirana deprivacija noćnog spavanja uvjetuje slabljenje psihomotoričkih performanca (31). U svim slučajevima neispavanosti do izražaja dolazi ponašanje koje ima obilježja hipofrontalnosti s precjenjivanjem vlastitih sposobnosti i podcjenjivanjem potencijalnih rizika. Precjenjivanju vlastitih sposobnosti izjutra nakon neprospavane noći pridonosi i činjenica da se može početi funkcionirati relativno dobro, a pad kognitivnih i psihomotoričkih sposobnosti uslijedi naglo, subjektivno može biti neprepoznat dulje vrijeme (32). Radi toga, nakon noćne smjene u prijednevnom razdoblju kada je korisno ostati budan da bi se sačekalo povoljnije vrijeme za spavanje u poslijepodnevnom satima, treba izbjeći svaku zahtjevnu ili rizičnu okolnost pa cijeli socijalni aktivitet uskladiti u ovisnosti o tome da li se radi po noći ili po danu.

Poremećaji spavanja povezani s pojedinim stadijima spavanja - parasomnije

Parasomnije su fiziološke pojave ili patološki poremećaji koji se javljaju samo u vrijeme spavanja ili su spavanjem pojačani. Parasomnije pokazuju da su spavanje i budnost prožeta stanja, često i fiziološki neoštro ograničena, što ima za posljedicu povremena atipična iskustva ili atipična ponašanja u lakšim slučajevima. Teži oblici parasomnije su redovitijeg javljanja i pokazuju familijarnost.

Od uobičajenih parasomnija koje nemaju patološkog značenja treba spomenuti hipnagogne vizije, često povezane s trzajevima ekstremiteta i tijela kod uspavlivanja ili na samom početku NREM spavanja. To su općepoznata iskustva iluzije propadanja ili spoticanja na početku spavanja, kada uslijedi trzanje tijela i naglo buđenje, a posljedica su desinkronizacije procesa uspavlivanja i mišićne relaksacije, kod čega mišićna relaksacija uslijedi preuranjeno. Česta parasomnija bez patološkog značenja je i bruksizam ili škripanje zubima u spavanju, javlja se kod 22% opće populacije. Somnolokvija ili govor u vrijeme spavanja i iactatio capitis nocturna, tj. noćno klimanje glave također su benigne pojave, koje se javljaju u prijelazima budnosti u spavanje. Od uobičajenih fenomena povezanih s REM-om treba istaknuti noćne more (incubus, succubus), tj. teške snove koji su nerijetko praćeni strahom i osjećajem opresije, koja ostavlja dojam teškog disanja. Noćne more mogu biti pojačane lijekovima i nerijetko se javljaju u vrijeme dugogodišnje primjene lijekova koji suprimiraju REM spavanje, kada kompenzatorni REM rebound nadvlada medikamentno prouzročenu REM supresiju. Slična pojava obilnog i zabrinjavajućeg sanjanja, no bez patoloških interpretacija, javlja se za vrijeme uzimanja nekih lijekova, koji imaju baš to svojstvo da pojačaju sanjanje, osobito u početku tretmana. Najčešće se radi o lipofilnim beta-blokatorima, antiparkinsonicima i antihipertenzivima.

Teži i klinički relevantni oblici parasomnija presudno su povezani s poremećenim razbuđivanjem, tj. pripadaju skupini poremećaja „arousala“. Od NREM patoloških parasomnija značajne su: somnambulizam ili mjesečarenje („hodanje u spavanju“), noćni strah ili pavor nocturnus (sleep terror) i enuresis nocturna ili noćno mokrenje. Od patoloških parasomnija povezanih s REM-om treba prvo istaknuti patološko ponašanje u REM-u (RBD - Rem Behavior Disorder), pa zatim već opisane fenomene koji se mogu javiti u sklopu narkoleptičke tetrade ili izolirano kao što su katapleksija, paraliza spavanja i hipnagogne halucinacije.

Somnambulizam ili mjesečarenje („hodanje u spavanju“ - sleep walking) pretežno se javlja u djetinjstvu s prevalencijom do 17%, ali i u odrasloj dobi s prevalencijom do 10%. Najčešći je do 12. godine. Radi se o parcijalnom buđenju s automatiziranim motoričkim ponašanjem bez svjesne kontrole.

Noćni strah ili pavor nocturnus najdramatičniji je od svih poremećaja „arousala“. Karakterizira ga intenzivni, ponekad i ekstremni, neutješni strah s paničnim ponašanjem, plačem, lupanjem rukama, trčanjem po sobi, naknadnim cmizdrenjem. Cijeli incident može potrajati do 45 minuta i može imati forenzičku važnost, jer ovakvo ponašanje, premda je ustrašeno, može biti i violentno.

Amnezija za događaj je gotovo redovita. Pavor nocturnus najčešće se javlja u djetinjstvu, ali nerijetko se zadržava i u odrasloj dobi, a može i početi tek u odraslosti. Pavor nocturnus je većinom pogoršan kod uzimanja alkohola, emocionalnog stresa, prethodne deprivacije spavanja, a pogoršavaju ga i neki lijekovi.

Noćno mokrenje ili enuresis nocturna može imati genetsku, bihevioralnu ili psihološku podlogu. Pretežno, ali ne i isključivo, ovaj je poremećaj povezan s parcijalnim buđenjem i SWS, tj. s buđenjem iz dubokih stadija. Cjelovita etiopatogeneza noćnog mokrenja nije razjašnjena, češća je u djetinjstvu, ali se protegne i u odraslu dob. Patološko REM ponašanje ili RBD (Rem Behavior Disorder) posljedica je rijetkog izostanka mišićne paralize u REM spavanju, kada se pod utjecajem snova javljaju onirička ponašanja. RBD je češći kod ostarjelih muškaraca i kod oboljelih od nekih neuroloških bolesti, osobito kod Parkinsonove bolesti i narkolepsije. Neuroimaging je pokazao dopaminergičnu abnormalnost u strijatumu.

Sekundarni fenomeni povezani sa spavanjem

Najvažnije su noćne epileptičke atake. Parcijalne se javljaju u površnom spavanju i u REM-u. Generalizirane se javljaju u površnom spavanju, REM ih potpuno suprimira, a u dubokim stadijima spavanja su generalizirane atake rijetke. Noćna paroksizmalna distonija obilježena je ponavljanjem, grubim, katkad i violentnim trzajima ekstremiteta, što je nerijetko praćeno glasnim i nerazumljivim riječima. S REM spavanjem mogu biti povezane neke glavobolje: klasterška glavobolja, kronična paroksizmalna hemikranija, neki oblici migrene. Ove glavobolje mogu biti pogoršane kod obustavljanja medikacije koja suprimira REM spavanje, zbog nadoknađivanja REM-a, tj. REM rebounda.

Liječenje parasomnija

Noćni strah, enureza i somnambulizam liječe se benzodiazepinima i tricikličkim antidepresivima s primjenom navečer. Uspjeh nije zagarantiran. Psihološko-bihevioralne metode uvijek su korisna potpora medikamentnom liječenju ovih poremećaja, pogotovo ako medikacija zakaže. Elektivno djelujućeg lijeka nema. Znatno broj parasomnija prolazi spontano.

Noćne epileptičke atake i noćna glavobolja liječe se po odgovarajućim kriterijima za ta stanja, ali uz kronofarmakološki pristup usmjeren na prilagodbu noćnih koncentracija lijeka. U slučajevima REM glavobolja indicirani su i triciklički antidepresivi navečer.

Literatura

1. MORUZZI G, MAGOUN HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1949; 1:455-73.
2. SIEGEL JM, MCGINTY DJ. Pontine reticular formation neurons: Relationship of discharge to motor activity. *Science* 1977; 196:678-80.
3. JOUVET M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 1969; 163:32-41.
4. DRUCKER-COLIN R. The sleep peptides: The current status. In: Nemeroff C, Dunn D, eds. *Peptides, hormones and behavior*. New York: Spectrum, 1984: 497-531.
5. RADULOVACKI M. Role of adenosine in sleep in rats. *Rev Clin Basic Pharmacol* 1985; 5:327-39.
6. TAHERI S, ZEITZER JM, MIGNOT E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25:283-313.
7. JONES EB. Elimination of paradoxical sleep by lesion of the pontine gigantocellular tegmental field in the cat. *Neurosci Lett* 1979; 13:285-93.
8. ASERINSKY E, KLEITMAN N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953; 118:273-4.
9. ASERINSKY E. The discovery of REM sleep. *J Hist Neurosci* 1996; 5:1-15.
10. FREUD S. The interpretation of dreams. Standard Edition, Vols. 4 and 5. London: Hogarth Press, 1900.
11. HOBSON JA. *The Dreaming Brain*. New York: Basic Books, 1988.
12. HOBSON JA. The new neuropsychology of sleep: implications for psychoanalysis with commentaries by M Solms, A Braun, M Reiser and reply by JA Hobson, E Pace-Schott. *Neuro-Psychoanalysis* 1999, 1:157-225.
13. MOORE RY, EICHLER VB. Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 1972; 42:201-6.
14. MOORE RY. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Annu Rev Med* 1997; 48:253-66.
15. WRIGHT KP Jr, CZEISLER CA. Absence of circadian phase resetting in response to bright light behind the knees. *Science* 2002; 297:505.
16. WURTMAN RJ, AXELROD J, PHILLIPS LS. Melatonin synthesis in the pineal gland: control by light. *Science* 1963; 142:1071-3.
17. DUNLOP JC. Genetic and molecular analysis of circadian rhythms. *Annu Rev Genet* 1996; 30:579-601.
18. BERGER H. Über das Elektroenkefalogramm des Menschen. *J Psychol Neurol* 1930; 40:160-79.
19. DEMENT W, KLEITMAN N. Cyclical variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body mobility and dreaming. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1957; 9:673-90.
20. RECHTSCHAFFEN A, KALES A. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Brain information service, UCLA, Los Angeles: Brain Research Institute 1968.
21. BUYSSE DJ, DORSEY MC. Current and experimental therapeutics of insomnia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff CB, eds. *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 1931-43.
22. SULLIVAN CE, ISSA FG, BERTHON-JONES M, EVES L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through nares. *Lancet* 1981; 1:862-5.
23. AKERSTEDT T. Work hours, sleepiness and the underlying mechanisms. *J Sleep Res* 1995; 4(Suppl 2):15-22.
24. MITLER MM, CARSKADON MA, CZEISLER CA, DEMENT WC, DINGES DF, CURTIS GRAEBER R. Catastrophes, sleep and public policy: consensus report. *Sleep* 1988; 11(1):100-9.
25. CZEISLER CA, JOHNSON MP, DUFFY JF, BROWN EN, RONDA JM, KRONAUER RE. Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. *N Engl J Med* 1990; 322:1253-9.
26. CZEISLER CA, DIJK DJ. Use of bright light to treat maladaptation to night shift work and circadian rhythm sleep disorders. *J Sleep Res* 1995; 4(Suppl 2):70-3.
27. BONNET MH. The effect of varying prophylactic naps on performance, alertness and mood throughout a 52-hour continuous operation. *Sleep* 1994; 4:307-15.
28. DINGES D. Adult napping and its effects on the ability to function. In: Stampi C, ed. *Why We Nap*. Boston: Birkhauser, 1992:118-34.
29. HODOBA D. Chewing can relieve sleepiness in a night of sleep deprivation. *Sleep Research Online* 1999; 2(4):101-5.
30. KAMIMORI GH, KARYEKAR CS, OTTERSTETTER R, COX DS, BALKIN TJ, BELENKY GL, EDDINGTON ND. The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteers. *Int J Pharmaceutics* 2002; 234:159-67.
31. PILCHER JJ, HUFFICUTT A. Effects of sleep deprivation on performance: A meta-analysis. *Sleep* 1996; 19(4):318-26.
32. DEMENT WC, CARSKADON MA. Current perspectives on daytime sleepiness: The issues. *Sleep* 1982; 5:56-66.