



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ & ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ



**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Η εγκυρότητα μιας κορομετρικής δοκιμασίας ως αντικειμενικού τεστ αξιολόγησης της υποκειμενικής ημερήσιας υπνηλίας**



**ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΙΟΥΛΙΟΣ 2009**

*Περισσότερο από οτιδήποτε άλλο, ο χαρακτήρας ενός ανθρώπου  
φαίνεται απ' αυτό που θεωρεί αστείο.  
Βόλφγκανγκ Γκαίτε, 1749-1832, Γερμανός Ποιητής και Φιλόσοφος*

Το 1976, ο χαρακτήρας της Mafalda επιλέχθηκε από την UNICEF για τη διαφημιστική της καμπάνια για τα Δικαιώματα του Παιδιού.



### Επταμελής επιτροπή :

1. (επιβλέπων) Παναγιώτης Μπίτσιος
2. (μέλος 3μελούς) Νικόλαος Σιαφάκας
3. (μέλος 3μελούς) Κυριακή Θερμού
4. Σοφία Σχίζα
5. Μανώλης Κογεβίνας
6. Ιωάννης Παλλήκαρης
7. Ανδρέας Πλαϊτάκης

Γ' ΚΟΙΝΟΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΣΤΗΡΙΞΗΣ  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ



**ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ**



ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΝΩΣΗ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### A. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΓΓΡΗΓΟΡΣΗΣ

<b>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΥΠΟΜΕΛΑΙΝΑ ΤΟΠΟΥ.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Το νοραδρενεργικό σύστημα του υπομέλαινος τύπου.....</b>	<b>3</b>
1.1 Ανατομική οργάνωση του νοραδρενεργικού συστήματος του LC.....	5
1.2 Κατανομή των νοραδρενεργικών ιών.....	5
1.3 Η κατανομή των αδρενεργικών υποδοχέων.....	6
1.4 Τοπογραφία των απαγωγών προβολών του LC.....	8
1.5 Η ρύθμιση των προσαγωγών ιών προς τον LC.....	11
1.6 Νευροχημική σύνθεση και οργάνωση του LC.....	13
1.7 Αλληλεπιδράσεις πεπτιδίων – νοραδρεναλίνης μέσα στους στόχους των απαγωγών ιών του LC.....	15
1.8 Κυτταρικές ιδιότητες των LC νευρώνων.....	16
1.9 Οι LC νευρώνες εμφανίζουν τονικά και φασικά μοτίβα εκφόρτισης.....	17
1.10 Η σχέση μεταξύ των ρυθμών εκροής της νοραδρεναλίνης και των ρυθμών της δραστηριότητας εκφόρτισης του LC.....	20
1.11 Η ευαισθησία του νοραδρενεργικού συστήματος του LC στους στρεσογόνους παράγοντες.....	21
1.12 Πλαστικότητα του νοραδρενεργικού συστήματος του LC.....	24
1.13 Τροποποιητικές δράσεις των απαγωγών ιών του LC πάνω στην προσεγκεφαλική νευρωνική δραστηριότητα και τις συμπεριφορικές καταστάσεις.....	27
1.13.1 Εισαγωγή.....	27
1.13.2 Η νοραδρενεργική τροποποίηση της φλοιικής και θαλαμικής νευρωνικής δραστηριότητας, <i>in vitro</i> .....	29
1.13.3 Τα αποτελέσματα του χειρισμού της νοραδρενεργικής νευροδιαβίβασης του LC πάνω στο EEG και τους συμπεριφορικούς δείκτες της εγρήγορσης.....	30
1.13.4 Η επαυξημένη εκφόρτιση του LC συνεισφέρει στην επαγόμενη από το στρες ενεργοποίηση του EEG του πρόσθιου εγκεφάλου.....	32
1.13.5 Η νοραδρεναλίνη δρα μέσα στον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο για την τροποποίηση του προσεγκεφαλικού EEG και της συμπεριφορικής δραστηριότητας.....	32
1.14 Συνεργικές δράσεις του αποκλεισμού των $\alpha_1$ - και $\beta$ -υποδοχέων.....	37
1.15 Τροποποιητικές δράσεις του νοραδρενεργικού συστήματος του LC πάνω στην επεξεργασία της αισθητικής πληροφορίας μέσα στα φλοιικά και θαλαμικά κυκλώματα.....	39

## Περιεχόμενα

1.16 Η νοραδρεναλίνη προκαλεί μακροπρόθεσμες αλλαγές στη συναπτική αποτελεσματικότητα μέσα σε νευρωνικά σύνολα.....	40
1.17 Δράσεις του LC-νοραδρενεργικού συστήματος στις εξαρτώμενες από την κατάσταση (state-dependent) γνωσιακές διαδικασίες.....	42
1.18 Διαταραχές ύπνου – εγρήγορσης και LC.....	50
<b>2. Άλλα συστήματα που εμπλέκονται στον μηχανισμό της εγρήγορσης.....</b>	<b>53</b>
2.1 Σεροτονινεργικά κύτταρα των πυρήνων της ραφής.....	53
2.2 Χολινεργικά κύτταρα της σκελαιογεφυρικής καλύπτρας.....	54
2.3 Μεσεγκεφαλικός δικτυωτός σχηματισμός (MRF : midbrain reticular formation).....	56
2.4 Ντοπαμινεργικά κύτταρα στην μέλαινα ουσία και την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή.....	57
2.5 Ισταμινεργικά κύτταρα στον οπίσθιο υποθάλαμο.....	58
2.6 Υποκρετινεργικά κύτταρα στον πλάγιο υποθάλαμο.....	60
2.7 Χολινεργικά κύτταρα στον βασικό προσεγκέφαλο.....	61
2.8 Κύτταρα στον υπερχιασματικό πυρήνα.....	62
2.9 Ο προμετωπιαίος φλοιός στα πρωτεύοντα και ο έσω προμετωπιαίος φλοιός στα τρωκτικά.....	62
<b>B. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΝΟΥ.....</b>	<b>65</b>
<b>1. Εγκεφαλικές περιοχές που εμπλέκονται στη δημιουργία του ύπνου.....</b>	<b>65</b>
1.1 Υπερχιασματικός πυρήνας.....	65
1.2 Πλάγιος υποθάλαμος.....	68
1.3 Ο κοιλιακός-πλάγιος πυρήνας (VLPO).....	69
1.4 Φυματομαστιαίος πυρήνας.....	70
1.5 Επίφυση.....	70
1.6 Εγκεφαλικό στέλεχος.....	70
<b>2. Φυσιολογικά χαρακτηριστικά της εγρήγορσης, του NREM και του REM ύπνου.....</b>	<b>71</b>
<b>3. Έναρξη του ύπνου.....</b>	<b>73</b>
3.1 Αδενοσίνη.....	76
3.2 Ανασταλτικά αμινοξέα.....	77
3.3 Προσταγλανδίνες.....	79
3.4 Κυτταροκίνες.....	80

<b>4. Μηχανισμοί γένεσης και διατήρησης του SWS.....</b>	<b>82</b>
<b>5. Μηχανισμοί δημιουργίας και διατήρησης του REM ύπνου.....</b>	<b>88</b>
5.1 Το CMN μοντέλο της ρύθμισης του REM ύπνου.....	88
5.2 Περιοχές που προκαλούν τη φλοιική EEG ενεργοποίηση.....	91
5.3 Περιοχές που δημιουργούν την μυική ατονία.....	92
5.4 Περιοχές που δημιουργούν τις γρήγορες οφθαλμικές κινήσεις (REMs)....	94
5.5 Περιοχές που δημιουργούν τα ιπποκαμπικά θήτα κύματα.....	96
5.6 Διακυμάνσεις στα αυτόνομα συστήματα.....	98
5.7 Περιοχές που δημιουργούν τα PGO/P-κύματα.....	99
<b>6. Η ρύθμιση του χολινεργικού τόνου που εξαρτάται από την κατάσταση στις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου.....</b>	<b>101</b>
<b>7. Η τροποποίηση του μονοαμινεργικού τόνου στις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου.....</b>	<b>110</b>
7.1 Σεροτονινεργικά κύτταρα στους πυρήνες της ραφής (RN).....	110
7.2 Νοραδρενεργικά κύτταρα στον υπομέλαινα τόπο (LC).....	112
<b>8. Μηχανισμοί ρύθμισης της δραστηριότητας των νοραδρενεργικών και σεροτονινεργικών REM-off κυττάρων.....</b>	<b>114</b>
8.1 GABAεργικός μηχανισμός.....	114
8.2 Μηχανισμός βηματοδότη	116
8.3 Η απόσυρση του ισταμινεργικού και υποκρετινεργικού διεγερτικού τόνου.....	116
8.4 Θεωρούμενα REM-off κύτταρα στην κοιλιακή-πλάγια περιυδραγωγό φαιά ουσία (vlPAG) και την πλάγια γεφυρική καλύπτρα (LPT : lateral pontine tegmentum).....	117
<b>9. Βασικά μοντέλα υπνηλίας.....</b>	<b>118</b>
9.1 Το στοιχείο της εγρήγορσης στο μοντέλο υπνηλίας – επαγρύπνησης.....	121
9.2 Υπνηλία κατάστασης (state sleepiness) και ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία (trait sleepiness).....	124
<b>Γ. Η ΚΟΡΗ.....</b>	<b>127</b>
<b>1. Αυθόρμητες αλλαγές της κόρης στο σκοτάδι</b>	
<b>Διακυμάνσεις της ισορροπίας του A.N.Σ.....</b>	<b>127</b>
<b>2. Το αντανεκλαστικό του φωτός</b>	
<b>Αμφιβληστροειδικοί μηχανισμοί στα ανώτερα είδη.....</b>	<b>129</b>
2.1 Ραβδία και κωνία.....	129

## Περιεχόμενα

2.2 Αμφιβληστροειδικά γαγγλιακά κύτταρα.....	130
2.3 Πλεονεκτήματα μιας κινούμενης κόρης για την όραση.....	132
<b>3. Χαρακτηριστικά των αντανακλαστικών της κόρης.....</b>	<b>132</b>
3.1 Ένταση του ερεθίσματος.....	132
3.2 Διάρκεια του ερεθίσματος.....	133
3.3 Κυματομορφή και συχνότητα του ερεθίσματος.....	134
3.4 Λανθάνουσες περίοδοι.....	135
<b>4. Μονοπάτια του αντανακλαστικού του φωτός.....</b>	<b>136</b>
<b>5. Μηχανισμός των ταλαντώσεων της κόρης που επάγονται από το σταθερό φως: «αστάθεια της κόρης».....</b>	<b>139</b>
<b>6. Το επικουρικό οπτικό σύστημα (Accessory optic system).....</b>	<b>140</b>
<b>7. Αντιδράσεις στο σκοτάδι.....</b>	<b>142</b>
<b>8. Το αντανακλαστικό του σκότους.....</b>	<b>143</b>
<b>9. Η αντίδραση στην κοντινή όραση.....</b>	<b>145</b>
<b>10. Αντανακλαστική Διαστολή.....</b>	<b>147</b>
10.1 Η φυσιολογική όραση.....	147
10.2 Το προσαγωγό μονοπάτι.....	148
10.3 Το συμπαθητικό απαγωγό μονοπάτι.....	148
10.4 Παρασυμπαθητική αναστολή.....	151
10.5 Το κέντρο του αντανακλαστικού.....	152
10.6 Χυμικοί μηχανισμοί.....	153
10.7 Διπλή εννεύρωση των ενδοφθalmικών μυών.....	153
<b>11. Κλινικές εφαρμογές της κορομετρίας.....</b>	<b>154</b>
11.1 Η διάμετρος της κόρης στη διαθλαστική χειρουργική.....	154
11.2 Αντικειμενική αξιολόγηση της οπτικής λειτουργίας.....	154
11.3 Βλάβη του προσαγωγού μονοπατιού της κόρης.....	155
11.4 Βλάβες οπτικού πεδίου.....	155
11.5 Σύνδρομο Horner.....	156
11.6 Υπνηλία.....	156
11.7 Επιδράσεις φαρμάκων στο Α.Ν.Σ.....	158

## Περιεχόμενα

11.8 Ψυχιατρικές Διαταραχές.....	158
11.9 Νόσος του Alzheimer.....	159
11.10 Αυτόνομη νευροπάθεια στο σακχαρώδη διαβήτη.....	159
<b>Δ. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ</b>	
<b>Η ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ.....</b>	160
<b>1. Αποφρακτική υπνική άπνοια.....</b>	160
1.1 Ανατομία του άνω αεραγωγού.....	160
1.2 Η δραστηριότητα του διαστολέα μυός του άνω αεραγωγού.....	161
1.3 Πνευμονικός όγκος.....	162
1.4 Σταθερότητα του ελέγχου του αερισμού.....	163
<b>2. Μηχανισμοί υπνικής άπνοιας κεντρικού τύπου.....</b>	167
2.1 Ρύθμιση της αναπνοής κατά την εγρήγορση και τον ύπνο.....	168
<b>3. Άλλες Διαταραχές Ύπνου.....</b>	169
<b>E. ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΝΗΛΙΑΣ.....</b>	173
<b>1. Ηλεκτροεγκεφαλική (EEG) παρακολούθηση του ύπνου.....</b>	173
<b>2. Κλίμακες αυτο-αναφοράς.....</b>	175
<b>3. Τεχνικές που βασίζονται στο EEG.....</b>	179
<b>4. Συνεχόμενες και 24ωρες μετρήσεις.....</b>	179
<b>5. MSLT.....</b>	180
<b>6. MWT.....</b>	183
<b>7. Πολυπνογραφία.....</b>	185
<b>8. Υπολογιστικές EEG μελέτες.....</b>	187
<b>9. Συμπεριφορική μέτρηση της υπνηλίας.....</b>	187
<b>10. Λειτουργικά τεστ.....</b>	188
<b>11. Κορομετρία.....</b>	190
<b>ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>ΜΕΛΕΤΗ 1.....</b>	201
<b>1. Σκοπός.....</b>	201
<b>2. Μέθοδοι.....</b>	203
2.1 Ασθενείς.....	203
2.2 Φάρμακα, σχεδιασμός και διαδικασίες.....	205



## Περιεχόμενα

2.3 PSG.....	205
2.4 Το 5-min PAT.....	205
2.5 Το αντανακλαστικό του φωτός.....	206
2.6 Ψυχοφυσιολογικές μετρήσεις.....	207
2.7 Στατιστική ανάλυση.....	207
<b>3. Αποτελέσματα.....</b>	<b>208</b>
3.1 Ψυχολογικές και καρδιαγγειακές μετρήσεις.....	208
3.2 Το 5-min PAT.....	209
3.3 Το αντανακλαστικό του φωτός.....	212
<b>4. Συζήτηση.....</b>	<b>214</b>
<b>ΜΕΛΕΤΗ 2.....</b>	<b>219</b>
<b>1. Σκοπός.....</b>	<b>219</b>
<b>2. Μέθοδοι.....</b>	<b>221</b>
2.1 Ασθενείς.....	221
2.2 PSG.....	222
2.3 MSLT.....	222
2.4 5-min PAT.....	223
2.5 Κλίμακες αυτοαναφοράς / ερωτηματολόγια.....	223
2.6 Σχεδιασμός μελέτης.....	224
2.7 Στατιστική ανάλυση.....	224
<b>3. Αποτελέσματα.....</b>	<b>224</b>
<b>4. Συζήτηση.....</b>	<b>230</b>
<b>ΜΕΛΕΤΗ 3.....</b>	<b>232</b>
<b>1. Σκοπός.....</b>	<b>232</b>
<b>2. Μέθοδοι.....</b>	<b>234</b>
2.1 Συμμετέχοντες.....	234
2.2 Χαρακτηριστικά της OSA.....	234
2.3 Εργαλεία.....	235
2.4 Στατιστική ανάλυση.....	237
<b>3. Αποτελέσματα.....</b>	<b>239</b>

4. Συζήτηση.....	243
<b>ΜΕΛΕΤΗ 4</b> .....	247
1. Σκοπός.....	247
2. Μέθοδοι.....	248
2.1 Υποκείμενα.....	248
2.2 Νευροψυχολογικά τεστ.....	248
2.3 Ερωτηματολόγια.....	251
2.4 Στατιστική ανάλυση.....	252
3. Αποτελέσματα.....	252
4. Συζήτηση.....	261
<b>ΜΕΛΕΤΗ 5</b> .....	265
1. Σκοπός.....	265
2. Μέθοδοι.....	266
2.1 Συμμετέχοντες.....	266
2.2 Χαρακτηριστικά της OSA.....	267
2.3 Εργαλεία.....	267
2.4 Στατιστική ανάλυση.....	269
3. Αποτελέσματα.....	269
4. Συζήτηση.....	272
<b>ΓΕΝΙΚΗ ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	
1. Σύνοψη των αποτελεσμάτων.....	277
2. Συμπερασματικά σχόλια, περιορισμοί και μελλοντικές κατευθύνσεις.....	283
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	
1. Διαδικτυακές πηγές.....	287
2. Άρθρα και βιβλία.....	287
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	
1. Στην ελληνική γλώσσα.....	411
2. Στην αγγλική γλώσσα.....	412
2. Δημοσιεύσεις.....	413

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ



# A

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΓΡΗΓΟΡΣΗΣ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΥΠΟΜΕΛΑΙΝΑ ΤΟΠΟΥ

---

### 1. Το νοραδρενεργικό σύστημα του υπομέλαινος τόπου

Η υπερβολική υπνηλία, τα ανώμαλα μοτίβα ύπνου, ο μη αναπληρωτικός ύπνος, η κόπωση και η εξασθενημένη εγρήγορση κυριαρχούν ολοένα και περισσότερο στην κοινωνία μας. Η ταυτοποίηση των μηχανισμών που τροποποιούν τον ύπνο και την εγρήγορση, έχει ιδιαίτερη σημασία στην ανάπτυξη τεχνικών παρέμβασης για την πρόληψη ή την ανακούφιση αυτών των προβλημάτων. Είναι σήμερα παραδεκτό ότι οι μεταβάσεις μεταξύ ύπνου και εγρήγορσης ρυθμίζονται από σύνθετους νευροβιολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι τελικώς μπορούν να σκιαγραφηθούν ως ταλαντώσεις μεταξύ δύο αντίθετων διαδικασιών – μιας που προάγει τον ύπνο και μιας άλλης που προάγει την εγρήγορση. Ο κύριος κερκαδικός μηχανισμός που ρυθμίζει το συγχρονισμό και τη σταθεροποίηση του κύκλου ύπνου – εγρήγορσης στα θηλαστικά βρίσκεται σε μεμονωμένους νευρώνες των υπερχιασματικών πυρήνων οι οποίοι εντοπίζονται στον υποθάλαμο (Easton et al, 2004). Οι υπερχιασματικοί πυρήνες (SCN : suprachiasmatic nuclei) παρέχουν χρονική οργάνωση στον κύκλο ύπνου – εγρήγορσης μέσω μηχανισμών εγρήγορσης που αντιτίθενται στην ομοιοστατική ώθηση για ύπνο. Αυτό το βιολογικό ρολόι δρα πάνω σε νευρικά και ενδοκρινικά μονοπάτια για τη ρύθμιση μεμονωμένων κερκαδικών ρυθμών έτσι ώστε η εσωτερική κατάσταση να ποικίλει προβλέψιμα κατά τη διάρκεια των 24 ωρών (Saper et al, 2001). Αρκετοί νευροδιαβιβαστές του εγκεφάλου ή νευροτροποποιητικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένων του νοραδρενεργικού, σεροτονινεργικού, χολινεργικού, αδενοσινεργικού, ισταμινεργικού συστήματος καθώς και του συστήματος υποκρετίνης / ορεξίνης, έχουν εμπλακεί ισχυρά σε τέτοιες διαδικασίες (Boutrel and Koob, 2004). Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι ο νοραδρενεργικός υπομέλαινας τόπος (LC : locus coeruleus) παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κερκαδικού κύκλου ύπνου – εγρήγορσης (Aston – Jones, et al, 2001).

Οι άξονες που περιέχουν νορεπινεφρίνη κατανέμονται ευρέως σε ολόκληρο το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), γεγονός που υποδηλώνει έναν προεξάρχοντα ρόλο αυτού του νευροδιαβιβαστή στη λειτουργία του ΚΝΣ και τη συμπεριφορά. Η

πλειοψηφία των εγκεφαλικών νοραδρενεργικών νευρώνων είναι συγκεντρωμένη στον πυρήνα του εγκεφαλικού στελέχους locus coeruleus. Αυτός ο πυρήνας είναι η πρωταρχική πηγή μιας εκτεταμένης, αλλά περιοχικώς εξειδικευμένης, νοραδρενεργικής νεύρωσης του πρόσθιου εγκεφάλου. Ο LC παρέχει την μοναδική πηγή νοραδρεναλίνης προς τον ιππόκαμπο και το νεοφλοιό, περιοχές κρίσιμες για ανώτερες γνωσιακές και συναισθηματικές διαδικασίες. Τα τελευταία 40 χρόνια, ένας μεγάλος όγκος πληροφοριών έχει συγκεντρωθεί σχετικά με τη βασική νευροβιολογία του νοραδρενεργικού συστήματος του LC, όπως ανασκοπείται σε πολλές εξαιρετικές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις (Amaral and Sinnamon, 1977 ; Harley , 1991 ; Foote and Aston-Jones, 1995 ; Foote et al, 1983 ; Valentino and Aston-Jones, 1995). Η πρόσφατη έρευνα έχει παράσχει αδιαμφισβήτητα δεδομένα ότι μέσω μιας ποικιλίας δράσεων, το νοραδρενεργικό σύστημα του LC ασκεί μια ευρεία επίδραση πάνω σε νευρωνικά κυκλώματα που είναι βασικά υποστρώματα των διαδικασιών εγρήγορης και αφύπνισης καθώς και των γνωσιακών διαδικασιών που εξαρτώνται από μια κατάσταση. Μαζί με προηγούμενα ανατομικά, ηλεκτροφυσιολογικά και συμπεριφορικά δεδομένα, αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι ο LC, και πιθανώς άλλα νοραδρενεργικά μονοπάτια, υπηρετεί τουλάχιστον δύο γενικές συμπεριφορικές λειτουργίες. Πρώτον, αυτό το σύστημα συνεισφέρει στην επαγωγή και τη διατήρηση κατάλληλων επιπέδων προσεγκεφαλικής νευρωνικής δραστηριότητας για την απόκτηση αισθητικών πληροφοριών. Δεύτερον, μέσα στην κατάσταση της εγρήγορης, η νοραδρεναλίνη επαυξάνει και / ή τροποποιεί τη συλλογή και την επεξεργασία σημαινουσών αισθητικών πληροφοριών μέσω δράσεων πάνω σε αισθητικές, κινητικές, μνημονικές διαδικασίες καθώς και σε διαδικασίες προσοχής. Οι δράσεις εδώ μπορεί να είναι τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες στη φύση τους, και μπορούν να συμβούν μέσα σε συστήματα αντίληψης, προσοχής και μνήμης. Θεωρείται λοιπόν ως δεδομένο ότι η απορρύθμιση του νοραδρενεργικού συστήματος του LC μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα βλάβες σε ποικιλία γνωσιακών και συναισθηματικών διαδικασιών, οι οποίες με τη σειρά τους σχετίζονται με πολλές γνωσιακές και συναισθηματικές διαταραχές όπως είναι η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής / υπερδραστηριότητας, η ναρκοληψία, και διαταραχές που σχετίζονται με το στρες.

## 1.1 Ανατομική οργάνωση του νοραδρενεργικού συστήματος του LC

Τα βασικά ανατομικά χαρακτηριστικά του νοραδρενεργικού συστήματος του LC έχουν καθοριστεί σε μεγάλη λεπτομέρεια από πολλούς ερευνητές (Harley , 1991). Ο LC πυρήνας είναι μια καλώς περιγραμμένη ομάδα νοραδρενεργικών νευρώνων, που εντοπίζεται πλησίον της 4<sup>ης</sup> κοιλίας στο γεφυρικό εγκεφαλικό στέλεχος. Αποτελείται από έναν μικρό αριθμό νευρώνων : ~1500 ανά πυρήνα στον αρουραίο, αρκετές εκατοντάδες στον πίθηκο και 10000-15000 στον άνθρωπο. Ωστόσο, αυτοί οι νευρώνες έχουν εντόνως διακλαδιζόμενους άξονες έτσι ώστε ο πυρήνας να προβάλλει ευρέως σε όλο το νευράξονα, από τη σπονδυλική στήλη μέχρι το νεοφλοιό (Foote et al, 1983 ; Lewis, 2001 ; Swanson and Hartman, 1975).

## 1.2 Κατανομή των νοραδρενεργικών ινών

Παρά το ευρύ σύστημα των απαγωγών προβολών, τα δεδομένα προτείνουν σημαντική περιοχική ειδικότητα της κατανομής των νοραδρενεργικών ινών μέσα και κατά μήκος των φλοιικών και υποφλοιικών δομών. Για παράδειγμα, μέσα στο νεοφλοιό, υπάρχει τόσο περιοχική όσο και στιβαδική ποικιλότητα στην πυκνότητα των νοραδρενεργικών ινών (Lewis, 2001 ; Lewis et al, 1987 ; Morrison and Foote, 1986). Γενικά, οι φλοιικές στιβάδες III και IV δέχονται την πυκνότερη εννεύρωση, ενώ η στιβάδα I δέχεται αραιή εννεύρωση, με την πλειοψηφία των ινών που περιέχονται μέσα σε αυτή τη στιβάδα να προσανατολίζονται οριζοντίως παρά τυχαία. Αυτή η στιβαδική εξειδίκευση είναι εμφανής στα πρωτεύοντα αλλά λιγότερο εμφανής ή και απύσα στα τρωκτικά (Lewis, 2001 ; Foote and Morrison, 1987).

Κατά μήκος λειτουργικώς ξεχωριστών αποληκτικών πεδίων, οι απαγωγές ίνες του LC εμφανίζουν περιοχικές αποκλίσεις στην πυκνότητα των νοραδρενεργικών ινών (Morrison and Foote, 1986). Για παράδειγμα, μέσα στο οπτικό σύστημα των πρωτεύοντων, οι νοραδρενεργικές ίνες αντιπροσωπεύονται πιο έντονα σε καλυπτρο-προσεγκεφαλο-παραραβδωτές δομές σε αντίθεση με τις γοωτο-ραβδωτές και κάτω κροταφικές δομές. Βάσει αυτής της διάκρισης, οι Morrison και Foote (Morrison and Foote, 1986) πρότειναν ότι, μέσα στο οπτικό σύστημα, οι νοραδρενεργικές ίνες προνομιακά εννευρώνουν περιοχές που εμπλέκονται στη χωρική ανάλυση και τις οπτικοκινητικές αποκρίσεις παρά περιοχές που εμπλέκονται στην εξαγωγή

χαρακτηριστικών και την ανάλυση του μοτίβου. Έτσι, βάσει της κατανομής των ινών, το νοραδρενεργικό σύστημα του LC μπορεί δυνητικά να έχει επιλεκτική επίδραση πάνω σε συγκεκριμένες διαστάσεις της επεξεργασίας του οπτικού σήματος. Αν και παρόμοιες παρατηρήσεις δεν υπάρχουν για άλλα αισθητικά συστήματα, αναμένεται ότι αυτό το μοτίβο κατανομής των νοραδρενεργικών ινών αναπαριστά ένα γενικό χαρακτηριστικό των απαγωγών προβολών του LC στα ακουστικά και σωματοαισθητικά δίκτυα.

Παρότι το νοραδρενεργικό σύστημα του LC εννευρώνει στην πραγματικότητα ολόκληρο το ΚΝΣ, μια εξαίρεση σε αυτό είναι τα βασικά γάγγλια (ραβδωτό σώμα, ωχρά σφαίρα), τα οποία σχεδόν στερούνται νοραδρενεργικής εισόδου. Προσφάτως, έχει καθοριστεί ότι ο επικλινής πυρήνας μπορεί να διαιρεθεί σε ξεχωριστά υποπεδία, βάσει ιστοχημικών δεικτών και μοτίβων απαγωγών και προσαγωγών προβολών. Η υποπεριοχή του κελύφους έχει αμοιβαίες συνδέσεις με μια ποικιλία αυτόνομων δομών του μεταιχμιακού συστήματος και του εγκεφαλικού στελέχους. Έτσι, είναι ενδιαφέρον το ότι η υποπεριοχή του κελύφους του επικλινούς πυρήνα είναι η μόνη ραβδωτή υποπεριοχή που δέχεται μια μετρίως πυκνή νοραδρενεργική εννεύρωση (Berridge et al, 1997), αν και η πλειοψηφία αυτής προέρχεται από μη-LC νοραδρενεργικές πηγές (Delfs et al, 1998).

### 1.3 Η κατανομή των αδρενεργικών υποδοχέων

Ομοίως με άλλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, η νοραδρεναλίνη δρα σε πολλαπλούς υποδοχείς στους ιστούς-στόχους. Έχουν αναγνωρισθεί 3 υπότυποι νοραδρενεργικών υποδοχέων :  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  και  $\beta$ . Οι  $\alpha_1$  και  $\beta$ - υποδοχείς θεωρείται ότι υπάρχουν κυρίως στις μετασυναπτικές θέσεις, ενώ οι  $\alpha_2$  υποδοχείς υπάρχουν τόσο προ- όσο και μετασυναπτικά. Η κατανομή αυτών των υποτύπων και η σύζευξη με  $2^{ου}$ σ αγγελιαφόρους ποικίλει στις διάφορες εγκεφαλικές περιοχές. Για παράδειγμα, μέσα στο νεοφλοιό, οι  $\beta$  υποδοχείς φαίνεται ότι κατανέμονται ευρύτερα κατά μήκος των στιβάδων και ότι συζευγνύονται θετικά με το Gs/cAMP σύστημα  $2^{ου}$ σ αγγελιαφόρου, ενώ οι  $\alpha_1$  και  $\alpha_2$  υποδοχείς συγκεντρώνονται στις επιφανειακές στιβάδες και συζευγνύονται με τα συστήματα φωσφοϊνοσιτόλης και Gi/cAMP, αντίστοιχα (Dohlman et al, 1991). Πρόσφατα, φαρμακολογικές μελέτες και μελέτες μοριακής βιολογίας αποκάλυψαν μια ακόμη μεγαλύτερη ποικιλία αδρενεργικών υποδοχέων,

ταυτοποιώντας πολλαπλούς υποτύπους για κάθε  $\beta$ ,  $\alpha_1$  και  $\alpha_2$  υποδοχέα (Boyajian and Leslie, 1987 ; Bylund et al, 1992; Jones and Palacios, 1991). Αναγνωρίστηκαν 3  $\beta_1$  υπότυποι ( $\beta_{1-3}$ ), 3  $\alpha_1$  υπότυποι ( $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{1b}$ ,  $\alpha_{1d}$ ) και 4  $\alpha_2$  υπότυποι ( $\alpha_{2A-D}$ ). Πρόσφατες παρατηρήσεις πρότειναν μια εξαίρεση στον κανόνα ότι οι  $\beta$ -υποδοχείς υπάρχουν κυρίως μετασυναπτικά δείχνοντας ότι  $\beta_2$  υποδοχείς δρουν προσυναπτικά για να διευκολύνουν την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης (Murugaiah and O'Donnell, 1994, 1995 ; O'Donnell, 1993).

Οι ξεχωριστές κυτταρικές και συμπεριφορικές λειτουργίες που διαμεσολαβούνται από κάθε υπότυπο υποδοχέα, κατά μήκος των πολλαπλών υποδεκτικών πεδίων και των διαφορετικών τάξεων νευρώνων, έχουν διαφωτισθεί μόνο εν μέρει. Για παράδειγμα, παρά την απανταχού παρούσα φύση της νοραδρενεργικής εννεύρωσης στις 6 στιβάδες του νεοφλοιού στον αρουραίο, αυτός ο ετερογενής πληθυσμός φλοιικών νευρώνων μπορεί να ποικίλει στην απαντητικότητα του ως προς τη νοραδρεναλίνη που απελευθερώνεται συναπτικά λόγω ξεχωριστής λειτουργίας του κάθε αδρενεργικού υποδοχέα. Αυτό υποστηρίζεται από τον αυξανόμενο όγκο δεδομένων που υποδηλώνει ότι μέσα σε έναν ετερογενή πληθυσμό νευρώνων, όπως αυτόν που υπάρχει στον εγκεφαλικό φλοιό, υπάρχουν νευρωνικοί υπότυποι με διαφορετικές ενδογενείς μεμβρανικές ιδιότητες και διαφορετικά συμπληρώματα μεμβρανικών υποδοχέων, μηχανισμών μεταγωγής του σήματος και ιοντικών καναλιών (Connors and Gutnick, 1990 ; Connors et al, 1982 ; Larkman and Mason, 1990 ; Mason and Larkman, 1990 ; McCormick and Prince, 1985). Σε συμφωνία με αυτές τις παρατηρήσεις, έχει περιγραφεί διαφορετική κατανομή των  $\alpha$  και  $\beta$  αδρενεργικών υποδοχέων κατά μήκος των φλοιικών στιβάδων (Goldman-Rakic et al, 1990 ; Rainbow and Biegon , 1983 ; Rainbow et al, 1984 ; Young et al, 1980). Ομοίως, μελέτες εντόπισης του mRNA έχουν αποκαλύψει διαφορετικές κατανομές  $\alpha$  και  $\beta$  υποτύπων υποδοχέων σε ολόκληρο τον εγκέφαλο (McCune et al, 1993 ; Nicholas et al, 1993a,b ; Pieribone et al, 1994). Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι διαφορετικοί αδρενεργικοί υπότυποι διαμεσολαβούν ξεχωριστές δράσεις μέσα σε κυκλώματα που εννευρώνονται νοραδρενεργικά λόγω της διαφορετικής τους εντόπισης κατά μήκος νευρωνικών υποπληθυσμών και / ή νευρωνικών διαμερισμάτων. Πάλι, άλλοι έχουν δείξει ότι αδρενεργικοί υποδοχείς βρίσκονται πάνω σε γλοιακά κύτταρα, γεγονός που έχει ωθήσει τους ερευνητές να θεωρήσουν ότι υπάρχει επιρροή του νοραδρενεργικού συστήματος του LC πάνω στη γλοιακή λειτουργία και συνεπώς πάνω στη δράση γειτονικών νευρώνων (Aoki, 1992 ; Stone and Ariano, 1989 ; Stone



and John, 1991 ; Stone et al, 1990). Έτσι, μία πρόταση η οποία δεν έχει εξετασθεί πλήρως είναι ότι το καθαρό αποτέλεσμα της απελευθέρωσης της νοραδρεναλίνης στο νεοφλοιό ή οπουδήποτε αλλού στον πρόσθιο εγκέφαλο εξαρτάται κατά πολύ από το συμπλήρωμα του υποδοχέα όχι μόνο των νευρωνικών αλλά επίσης και των μη νευρωνικών στοιχείων μέσα σε αυτό το κύκλωμα.

Ένα επιπλέον ζήτημα που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η βραχυπρόθεσμη και η μακροπρόθεσμη πλαστικότητα της έκφρασης των υποδοχέων στις κυτταρικές μεμβράνες. Σημαντικά δεδομένα δείχνουν ότι ο αριθμός και η λειτουργική κατάσταση των συνδεδεμένων με την μεμβράνη β-αδρενεργικών υποδοχέων υπόκειται σε ρύθμιση μέσω πολλαπλών ενδοκυττάρων μηχανισμών (Sibley et al, 1986). Συμφώνως, η διαμεσολαβούμενη από τους β-υποδοχείς νευροδιαβίβαση θα υπαγορεύεται από το ν αριθμό των λειτουργικών β-υποδοχέων μέσα στην μετασυναπτική μεμβράνη. Η πλαστικότητα των υποδοχέων θα μπορούσε να είναι μια λειτουργία της αναπτυξιακής κατάστασης, των καρδιακών ρυθμών, των επιδράσεων των κυκλοφορικών ορμονών ή, όπως έχει ήδη δειχθεί (Sibley et al, 1986), της κατάστασης ενεργοποίησης των υποδοχέων.

#### 1.4 Τοπογραφία των απαγωγών προβολών του LC

Δεδομένα που υπάρχουν εδώ και καιρό από πολλές μελέτες ανάδρομου ανιχνευτή (retrograde tracer studies) υποδηλώνουν ότι ο LC επιδεικνύει μια αδρή τοπογραφική οργάνωση σε σχέση με το ιε στόχους των απαγωγών προβολών του (Loughlin et al, 1982, 1986 ; Mason and Fibiger, 1979 ; Waterhouse et al, 1983, 1993). Στο στεφανιαίο επίπεδο ο πυρήνας διαιρείται σε ραχιαίες και κοιλιακές ζώνες από κύτταρα του έσω αιθουσαίου πυρήνα (Swanson, 1976). Ομοίως, υπάρχει μια προεξέχουσα, αλλά αραιή ομάδα νοραδρενεργικών κυττάρων ακριβώς κοιλιακά και πλάγια του LC που αναφέρεται ως υπο-υπομέλαινας τύπος (sub-coeruleus) (Swanson, 1976). Μία πρώιμη μελέτη ανάδρομης ανίχνευσης στον αρουραίο (Mason and Fibiger, 1979) έδειξε μια εσωτερική οργάνωση μέσα στον πυρήνα του LC σύμφωνα με την οποία τα κύτταρα που προβάλλουν στον ιππόκαμπο και το διάφραγμα βρίσκονται συγκεντρωμένα στο ραχιαίο LC, τα κύτταρα που προβάλλουν στην παρεγκεφαλίδα τοποθετούνται τόσο στο ραχιαίο όσο και στον κοιλιακό LC, και τα κύτταρα που προβάλλουν στο θάλαμο και τον υποθάλαμο βρίσκονται στους ουραίους

και ρυγγαίους πόλους του πυρήνα, αντίστοιχα. Σε αυτήν την μελέτη, τα κύτταρα που προβάλλουν στο φλοιό και την αμυγδαλή βρίσκονταν διασκορπισμένα σε όλο τον πυρήνα. Μεταγενέστερη έρευνα έδειξε ότι οι νευρώνες του LC που προβάλλουν φλοιικά βρίσκονται κυρίως μέσα στο ουραίο τμήμα του πυρήνα και ότι αυτοί οι νευρώνες προβάλλουν ομόπλευρα κατά 95% (Warehouse et al, 1983).

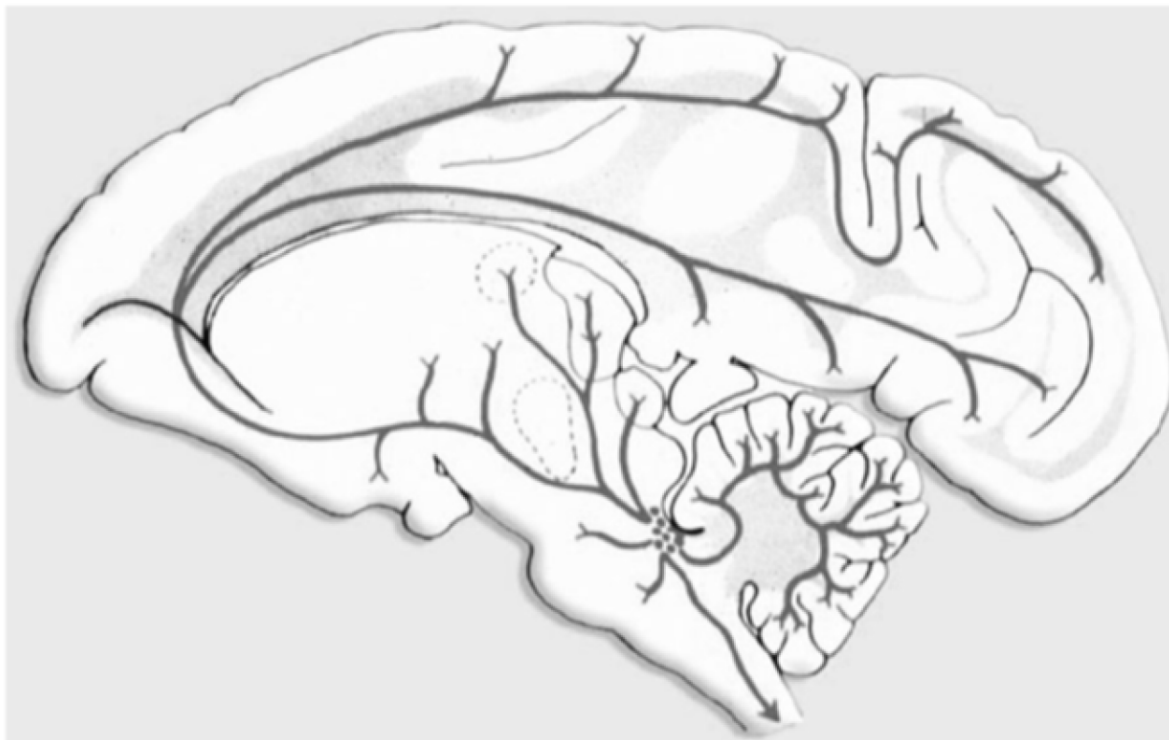
Επιπροσθέτως μιας προσθιο-ουραίας οργάνωσης, οι φλοικώς προβάλλοντες νευρώνες του LC επιδεικνύουν μια μέτρια ραχιαιοκοιλιακή οργάνωση, με τους νευρώνες που τοποθετούνται ραχιαίως μέσα στον πυρήνα να προβάλλουν στον ινιακό φλοιό και τους νευρώνες που τοποθετούνται κοιλιακώς να προβάλλουν στο ν προμετωπιαίο φλοιό (Warehouse et al, 1983). Σε αντίθεση με αυτό που παρατηρείται στο φλοιό, οι υποφλοιικές δομές δέχονται μια αμφίπλευρη εννεύρωση από τον LC η οποία παρουσιάζει μια πολύ μικρή προτίμηση ανάδυσης από το ουραίο μισό του LC. Αυτές οι υποφλοιικές προβολές μπορεί να παρουσιάζουν μία ο άπλευρη ή αντίπλευρη προδιάθεση, ανάλογα με τη δομή στόχο (Simpson et al, 1997). Για παράδειγμα, στην περίπτωση του τριδύμου σωματοαισθητικού μονοπατιού των τρωκτικών, η έξοδος από τον LC προς τις φλοιικές και υποφλοιικές θέσεις που σχετίζονται με τα μουστάκια είναι οργανωμένη έτσι ώστε η ενεργοποίηση ενός LC πυρήνα να μπορεί επιλεκτικά να προδιαθέτει την μετάδοση αισθητικής πληροφορίας από το αντίπλευρο τμήμα του σώματος. Αυτή η προδιαθετική επιρροή θα μπορούσε να είναι ένα βασικό στοιχείο της νευρικής διαδικασίας που καθιστά ένα ζώο ικανό να προσανατολίζεται ή να κατευθύνει την προσοχή του προς νέα ή σχετιζόμενα με ένα έργο περιβαλλοντικά ερεθίσματα.

Πρόσφατα δεδομένα επίσης υποδηλώνουν ότι μεμονωμένοι LC νευρώνες εννευρώνουν λειτουργικώς σχετιζόμενα, αλλά ξεχωριστά, στοιχεία μέσα σε ένα ανιόν αισθητικό μονοπάτι (Simpson et al, 1997 ; Steindler, 1981 ; Van Bockstaele et al, 1996). Για παράδειγμα, οι LC νευρώνες που προβάλλουν στο τριδυμικό σωματοαισθητικό φλοιό είναι πολύ πιθανό να συν-εννευρώνουν τον τριδυμικό σωματοαισθητικό θάλαμο παρά τις μη σωματοαισθητικές θαλαμικές περιοχές (πχ ραχιαίος πλάγιος γονατώδης πυρήνας (Simpson et al, 1997). Έτσι, οι μεμονωμένοι LC νευρώνες παρουσιάζουν μια τάση να στέλνουν παράπλευρους κλάδους σε πολλαπλούς στόχους που επεξεργάζονται την ίδια αισθητική πληροφορία. Αυτά τα ευρήματα παρέχουν τη βάση για την πρόταση ότι ο LC είναι οργανωμένος σύμφωνα με τις λειτουργικές ιδιότητες των στόχων των απαγωγών προβολών τους. λόγω των παράπλευρων προβολών τους, η εκφόρτιση ορισμένων LC νευρώνων θα έχει ως

αποτέλεσμα μια σχεδόν ταυτόχρονη απελευθέρωση νοραδρεναλίνης σε δύο ή πιθανώς περισσότερες θέσεις κατά μήκος του ανιόντος τριδυμικού σωματοαισθητικού μονοπατιού. Ως συνέπεια αυτής της ανατομικής διάταξης, υπο-ομάδες LC νευρώνων θα μπορούσαν να ασκούν συνδυασμένες επιδράσεις πάνω στην μεταβίβαση πληροφοριών ειδικών για μια αισθητηριακή οντότητα διαμέσου επιλεγμένων καναλιών σε ανιόντα αισθητικά δίκτυα.

Μαζί, ο LC και ο υπο-υπομέλας τύπος του αρουραίου παρέχουν νοραδρενεργική εννεύρωση στον πρόσθιο εγκέφαλο, την παρεγκεφαλίδα και το εγκεφαλικό στέλεχος καθώς και στα ραχιαία και κοιλιακά κέρατα του νωτιαίου μυελού (Clark and Proudfit, 1991 ; Grzanna and Fritschy, 1991 ; Holstege and Kuypers, 1987 ; Kwiat and Basbaum, 1992 ; Schuerger and Balaban, 1993 ; Sluka and Westlund, 1992). Οι περισσότερες από τις απαγωγές ίνες του υπο-υπομέλαινος κατευθύνονται προς το εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό, ενώ ο κύριος όγκος της εξόδου του LC είναι προς τις δομές του πρόσθιου εγκεφάλου. Στον πίθηκο και τον αρουραίο τόσο ο LC όσο και ο υπο-υπομέλας τύπος δίνουν κατιούσες προβολές προς όλα τα επίπεδα του νωτιαίου μυελού (Westlund et al, 1981, 1983, 1984 ; Westlund and Coulter, 1980). Στον αρουραίο, το κουνέλι και τον πίθηκο ο LC και ο υπο-υπομέλας έχουν προεξέχουσες προβολές προς το αιθουσαίο σύμπλεγμα και τον prepositus hypoglossus πυρήνα υποστηρίζοντας την πρόταση (Schuerger and Balaban, 1999) ότι οι νοραδρενεργικές ίνες από αυτές τις πηγές τροποποιούν αιθουσαιοφθαλμικές και αιθουσαιωνωτιαίες αποκρίσεις κατά τη διάρκεια αλλαγών στην εγρήγορη. Πιο πρόσφατες έρευνες που χρησιμοποίησαν στρατηγικές διανευρωνικής σήμανσης με *in vivo* ψευδολύσσα ταυτοποίησης πολυσυναπτικές συνδέσεις από τον LC και τον υπο-υπομέλαινα του αρουραίου προς την ουροδόχο κύστη, το σφιγκτήρα της ουρήθρας και το νεφρό μέσω αυτόνομων (συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών) μονοπατιών (Marson, 1997 ; Sly et al, 1999 ; Vizzard et al, 1995). Επιπλέον, η μικροένεση CRF μέσα στον LC και τον υπο-υπομέλαινα αρουραίου διέγειρε την μεταφορά από το κόλον και την κένωση του εντέρου (Monnikes et al, 1994) ενώ ανέστειλε τη γαστρική έκκριση (Monnikes et al, 1996). Αυτή η τελευταία επίδραση παρέμεινε μετά από αμφίπλευρη βαγοτομή, γεγονός που υποδηλώνει διαμεσολάβηση ενός νωτιαίου μονοπατιού. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις παρέχουν ενδείξεις για την ύπαρξη λειτουργικής διαμερισματοποίησης μέσα στον LC πυρήνα και προτείνουν την πιθανότητα ξεχωριστές υπο-ομάδες LC νευρώνων να

μπορούν να ρυθμίζουν ξεχωριστές προσεγκεφαλικές, νωτιαίες και αυτόνομες λειτουργίες.



**Εικόνα Β.1.** Ευρείες απαγωγές προβολές του υπομέλαινος τόπου.  
(Από Aston-Jones, 2005)

### 1.5 Η ρύθμιση των προσαγωγών ιών προς τον LC

Αρχικές μελέτες έδειξαν ότι ο LC δέχεται εισόδους από μια ευρεία σειρά δομών του ΚΝΣ (Cedarbaum and Aghajanian, 1978 ; Clavier, 1979). Σε αντίθεση, μεταγενέστερη έρευνα κατέδειξε ότι ο LC πυρήνας δέχεται μια σημαντικά πιο περιορισμένη ομάδα προσαγωγών ιών που αναδύονται από τον παραγιγαντοκυτταρικό πυρήνα (PGI : paragigantocellularis) και τον πυρήνα prepositus hypoglossus (PH) (Aston-Jones et al, 1986). Βάσει αυτών των ευρημάτων συνάχθηκε το συμπέρασμα ότι μια περιορισμένη ομάδα προσαγωγών ιών του εγκεφαλικού στελέχους ελέγχει την έξοδο του ευρέως προβάλλοντος δικτύου των νοραδρενεργικών ιών του LC. Οι παραγιγαντοκυτταρικοί νευρώνες αποκρίνονται σε ερεθίσματα που ενεργοποιούν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ενώ η νευρωνική δραστηριότητα του πυρήνα prepositus hypoglossus σχετίζεται με τον έλεγχο των

οφθαλμικών κινήσεων. Ως τέτοιες, οι πληροφορίες που παρέχονται από αυτές τις εισόδους θα μπορούσαν να δείχνουν μια μετατόπιση σε νέους στόχους στο οπτικό πεδίο ή να μεταφέρουν ένα σήμα εγρήγορης ή ανησυχίας προς τα κυκλώματα του πρόσθιου εγκεφάλου μέσω του LC.

Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ένα πυκνό πλέγμα LC νευρωνικών προβολών, κυρίως δενδριτών, που εκτείνονται πέρα των ορίων του nucleus proper (Shipley et al, 1996). Είναι σημαντικό ότι αυτή η περι-υπομέλαινα περιοχή είναι ο στόχος ενός μεγάλου αριθμού προσυναπτικών ινών από μια ποικιλία πηγών συμπεριλαμβανομένων του προμετωπιαίου φλοιού, του κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής, του πλάγιου υποθαλάμου, του βασικού πυρήνα της τελικής ταινίας και της ραχιαίας ραφής (Arnsten and Contant, 1992 ; Mignot, 2001 ; Pyron et al, 1998 ; Pickel et al, 1977 ; Van Bockstaele et al, 1996a, 1996b, 1998a, 1999a, 1999b). Οι Arnsten και Goldman-Rakic (1984) και αργότερα οι Jodo et al (1998) παρείχαν ανατομικά και ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα, αντίστοιχα, ότι ο προμετωπιαίος φλοιός είναι μια κύρια πηγή προσαγωγών ώσεων προς τον LC. Η ύπαρξη αυτής της σύνδεσης είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς συνδέει κυκλώματα που εμπλέκονται σε ανώτερες γνωσιακές και συναισθηματικές διαδικασίες με το απαγωγό μονοπάτι του LC. Επιπρόσθετη πρόσφατη έρευνα δείχνει ότι η ύπαρξη εισόδων από τον κοιλιακό προμήκη (PGI) προς τον LC είναι τοπογραφικώς κατανεμημένες στον αρουραίο ως προς τις κοιλιακές και ραχαιοπλάγιες ζώνες-στόχους του πυρήνα (Van Bockstaele et al, 1998b). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν την πιθανότητα ότι κάτω από συγκεκριμένες συμπεριφορικές ή φυσιολογικές συνθήκες υπο-ομάδες LC νευρώνων μπορεί να υπόκεινται σε επιλεκτική ενεργοποίηση μέσω ξεχωριστών, λειτουργικώς οργανωμένων ομάδων προσαγωγών ινών.

Ηλεκτροφυσιολογικές έρευνες δείχνουν ότι οι LC νευρώνες αποκρίνονται σε μικροϊοντοφορικές εφαρμογές ή εφαρμογές λουτρού μιας ποικιλίας νευροδιαβιβαστών, συμπεριλαμβανομένων των γλουταμινικού, ακετυλοχολίνης, σεροτονίνης, οπιοειδών πεπτιδίων και CRF. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι μια μεγάλη σειρά διαβιβαστών μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τα μονοπάτια εισόδου προς τον LC. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτότητα των διαβιβαστών που χρησιμοποιούνται από συγκεκριμένα προσαγωγά μονοπάτια είναι ήδη γνωστή. Για παράδειγμα, οι εισόδοι γλουταμινικού αναδύονται από την PGI περιοχή (Ennis and Aston-Jones, 1988), οι GABA εισόδοι αναδύονται από την PH περιοχή (Ennis and Aston-Jones, 1989a,b) και οι σεροτονινεργικές εισόδοι αναδύονται από το ραχιαίο

πυρήνα της ραφής (Pickel et al, 1977). Σε άλλες περιπτώσεις η αποσαφήνιση των ανατομικών μονοπατιών που σχετίζεται με έναν δεδομένο νευροδιαβιβαστή / νευροτροποποιητή παραμένει να γίνει.

Δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι είσοδοι προς τον LC της ορμόνης που διεγείρει την απελευθέρωση κορτικοτροπίνης (CRH : corticotropin releasing hormone) από τον PGI και τον πυρήνα του Barrington μπορεί να διαμεσολαβούν την ενεργοποίηση του LC μέσω φυσιολογικών (physiological) στρεσογόνων παραγόντων, ενώ οι CRF προβολές από το ν κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής προς το ν LC μπορεί να ενεργοποιούν τον LC εις απόκριση σε περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες (Valentino and Foote, 1987, 1988 ; Valentino et al, 1983, 1992 ; Van Bockstaele et al, 2001, 1996b, 1998a). Πιο πρόσφατα, ταυτοποιήθηκε μια άμεση σύνδεση από νευρώνες που περιέχουν υποκρετίνη (ορεξίνη) στον πλάγιο υποθάλαμο προς τον LC (Mignot, 2001 ; Peyron et al, 1998). Επιπλέον, το mRNA του υποδοχέα της υποκρετίνης αφθονεί στον LC αρουραίου και η υποκρετίνη αυξάνει την εκφόρτιση μεμονωμένων LC νευρώνων (Horvath et al, 1999 ; Kilduff and Peyron, 2000). Τόσο η CRH όσο και οι υποκρετίνες εμπλέκονται στις διαδικασίες στρες και εγρήγορης.

Η σύνδεση μεταξύ της ραχιαίας ραφής και του LC είναι ιδιαίτερος ενδιαφέρουσα μιας και απαγωγές προβολές αυτών των δύο μονοαμινεργικών συστημάτων εμφανίζουν σημαντική αλληλοκάλυψη στα προσεγκεφαλικά κυκλώματα. Επιπλέον, στον οπτικό φλοιό του αρουραίου η νοραδρεναλίνη και η σεροτονίνη ασκούν συμπληρωματικές τροποποιητικές δράσεις πάνω στις αποκρίσεις ενός νευρώνα ως προς τα οπτικά ερεθίσματα (Waterhouse et al, 1991). Η πρόβλεψη από αυτά τα ευρήματα είναι ότι τα νοραδρενεργικά και σεροτονινεργικά συστήματα αυξορυθμίζουν (upregulate) και μειωρυθμίζουν (downregulate), αντίστοιχα, την απαντητικότητα των αισθητικών νευρώνων στόχων προς τα προσαγωγά ερεθίσματα.

## 1.6 Νευροχημική σύνθεση και οργάνωση του LC

Πρώιμες μελέτες έδειξαν ότι σχεδόν όλοι οι νευρώνες μέσα στον nucleus proper του LC των τρωκτικών και των πρωτευόντων περιείχαν β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης, το απαραίτητο ένζυμο για την μετατροπή της ντοπαμίνης σε νοραδρεναλίνη (Grzanna and Moliver, 1980 ; Swanson, 1976). Είναι γενικά αποδεκτό

το ότι η νοραδρεναλίνη είναι ο πρωταρχικός διαβιβαστής που χρησιμοποιείται από το απαγωγό μονοπάτι του LC. Ωστόσο, η ταυτοποίηση πολλαπλών πεπτιδίων που συνεντοπίζονται μέσα στους LC νευρώνες προσθέτει επιπλέον περιπλοκότητα σε αυτό που αρχικά φαινόταν να είναι ένα αρκετά απλό σύστημα. Η αγγεοτενσίνη, η σωματοστατίνη, το νευροπεπτίδιο Y, η εγκεφαλίνη, η νευροτενσίνη, η CRH και η γαλανίνη βρίσκονται μεταξύ των πιθανών πεπτιδικών διαβιβαστών που βρίσκονται στους LC νευρώνες (Olpe and Steinmann, 1991). Η γαλανίνη παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφού έχει εκτιμηθεί ότι το 80% των LC νευρώνων συνεντοπίζουν γαλανίνη και νοραδρεναλίνη (Holets et al, 1988 ; Melander et al, 1986). Αρχικές έρευνες που χρησιμοποίησαν ανοσοϊστοχημικές τεχνικές παρείχαν λίγα δεδομένα για την ύπαρξη γαλανινεργικών ιών στον αισθητικό νεοφλοιό ή το  $\alpha$  αισθητικούς πυρήνες αναμετάδοσης του εγκεφαλικού στελέχους και του θαλάμου (Melander et al, 1986 ; Merchenthaler et al, 1991 ; Moore and Gustafson, 1989 ; Skofitsch and Jacobowitz, 1985). Παρά την ύπαρξη αυτών των ευρημάτων, βλάβες της πρόσθιας δέσμης νοραδρενεργικών ιών μειώνουν τις φλοιικές συγκεντρώσεις γαλανίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο LC είναι, στην πραγματικότητα, μια πηγή φλοιικής γαλανίνης (Gabriel et al, 1995). Χρησιμοποιώντας τροποποιημένες ανοσοϊστοχημικές διαδικασίες, πρόσφατες μελέτες έχουν σήμερα δείξει την ύπαρξη εκτενών δικτύων θετικών στη γαλανίνη ιών μέσα στα φλοιικά, ιπποκαμπικά, θαλαμικά αισθητικά κυκλώματα και τα αισθητικά κυκλώματα του εγκεφαλικού στελέχους του αρουραίου (Simpson and Waterhouse, 1999 ; Xu et al, 1998). Η πλειοψηφία αυτών των αξονικών προβολών που περιέχουν γαλανίνη συμπεριέχουν DBH, το ένζυμο δείκτη για την ταυτοποίηση των νευρώνων που περιέχουν νοραδρεναλίνη.

Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η γαλανίνη εκφράζεται διαφορετικά σε διαφορετικές υπο-ομάδες LC προβλητικών νευρώνων (Holets et al, 1988). Για παράδειγμα, μετά από ένεση ανάδρομου ανιχνευτή μέσα στον έσω θάλαμο 30% των οπισθοδρομικώς σεσημασμένων LC νευρώνων περιέχουν γαλανίνη. Σε αντίθεση, η έγχυση ανιχνευτή μέσα στον πλάγιο θάλαμο και την αβέβαιη ζώνη (μια στενή ταινία φαιάς ουσίας μεταξύ του υποθαλαμικού πυρήνα και της θαλαμικής δεσμίδας) αποκάλυψε την ύπαρξη θετικών στη γαλανίνη LC νευρώνων κατά 57% και 76% αντίστοιχα (Lechner et al, 1993). Μια τέτοια άνιση κατανομή των θετικών στη γαλανίνη νευρώνων μέσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς LC προβλητικών νευρώνων υποδηλώνει μια επιλεκτική, ίσως τοπογραφική, οργάνωση των γαλανινεργικών απαγωγών ιών από τον LC. Εις υποστήριξη αυτής της ιδέας, παρατηρήθηκε

πρόσφατα ότι αν και 80% των LC νευρώνων του αρουραίου συνεκφράζουν γαλανίνη και νοραδρεναλίνη, μόνον οι μισοί από τους LC νευρώνες που προβάλλουν είτε στα φλοιικά είτε στα υπο-φλοιικά σωματοαισθητικά κυκλώματα περιέχουν γαλανίνη (Simpson and Waterhouse, 1999).

### **1.7 Αλληλεπιδράσεις πεπτιδίων – νοραδρεναλίνης μέσα στους στόχους των απαγωγών ιών του LC**

Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η νοραδρεναλίνη και η γαλανίνη είναι συνδιαβιβαστές ή συντροποποιητές της νευρωνικής λειτουργίας. Ανάλογα με τις συνθήκες της νευρωνικής εκφόρτισης, απελευθερώνεται από τις LC αξονικές απολήξεις νοραδρεναλίνη, γαλανίνη ή ένας συνδυασμός νοραδρεναλίνης και γαλανίνης που ασκούν φυσιολογικές δράσεις πάνω σε προ- ή μετασυναπτικές μεμβράνες. Η γαλανίνη έχει δειχθεί ότι επηρεάζει μια ποικιλία κυτταρικών διαδικασιών σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές (Karelson et al, 1995 ; Kinney et al, 1998 ; Papas and Bourque, 1997 ; Pieribone et al, 1995). Όμως, η καθαρή επίδραση των αλληλεπιδράσεων γαλανίνης – νοραδρεναλίνης στις εγκεφαλικές περιοχές-στόχους του LC δεν είναι σήμερα γνωστή. Οι Simpson et al (1999) ανέφεραν εκπληκτικές διαφορές στην πυκνότητα των ανοσοαντιδραστικών στη γαλανίνη ιστών κατά μήκος των τριδυμικών σωματοαισθητικών θαλαμικών πυρήνων, των οπισθίων έσω (POm: posterior medial) και κοιλιακών βασικών (VB : ventral basal, ή κοιλιακών οπισθίων έσω –VPM : ventral posterior medial) πυρήνων. Ο οπίσθιος έσω πυρήνας θεωρείται μέρος του παραλημιστικού μονοπατιού, που μεταφέρει πιο ποιοτικά, δυναμικά στοιχεία στην κωδικοποίηση των ερεθισμάτων. Σε αντίθεση, ο κοιλιακός οπίσθιος έσω πυρήνας του μονοπατιού του λημνίσκου κωδικοποιεί τις ιδιότητες των ερεθισμάτων με μεγαλύτερη χωρική και χρονική πιστότητα. Οι διαφορές στα μοτίβα της γαλανινεργικής εννεύρωσης των POm και VPM θα μπορούσαν να σχετίζονται με τους λειτουργικούς ρόλους αυτών των πυρήνων στην τριδυμική σωματοαισθητική επεξεργασία του σήματος. Έτσι, η γαλανίνη μπορεί να παίζει ένα συγκεκριμένο ρόλο στη ρύθμιση των κυτταρικών διαδικασιών στα αισθητικά μονοπάτια των πρωτεύοντων που αποτελούν τη βάση της αισθητικής αντίληψης. Επιπρόσθετο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα ότι τα επίπεδα mRNA της γαλανίνης, αλλά όχι της υδροξυλάσης της τυροσίνης (περιοριστικό του ρυθμού της σύνθεσης της



νοραδρεναλίνης ενζύμου), είναι επιλεκτικά αυξημένα στους LC νευρώνες του αρουραίου μετά από άσκηση στον τροχό (O'Neil et al, 2001) ή μετά από αγωγή με οιστρογόνα (Tseng et al, 1997). Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν την ύπαρξη εσωτερικών μηχανισμών για την ανεξάρτητη, επιλεκτική ρύθμιση συνεντοπισμένων πιθανών νευροτροποποιητικών ουσιών στους LC νευρώνες.

Μια νέα λειτουργική αλληλεπίδραση έχει προταθεί για τη νοραδρεναλίνη και το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP : vasoactive intestinal peptide) μέσα στο φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Οι Magistretti και Morrison (Magistretti and Morrison, 1988 ; Morrison et al, 1984) έδειξαν ότι οι αξονικές προσεκβολές των ανοσοαντιδραστικών στο VIP ενδοφλοιικών νευρώνων προσανατολίζονται κάθετα προς τις νοραδρενεργικές υπομέλαινο-φλοιικές προβλητικές ίνες. Επιπλέον, το VIP και η νοραδρεναλίνη δρουν συνεργικά για να : (1) αυξάνουν τα επίπεδα cAMP σε ιστούς εγκεφαλικών ημισφαιρίων (Magistretti, 1986a, 1986b ; Magistretti and Schorderet, 1984) και (2) διευκολύνουν αποκρίσεις μεμονωμένων φλοιικών νευρώνων προς την τοπική εφαρμογή GABA και ακετυλοχολίνης (Sessler et al, 1991). Η πρόταση είναι ότι οι νοραδρενεργικές και VIPεργικές προσαγωγές ίνες προς το φλοιό μπορεί να ασκούν συγκλίνουσες επιδράσεις πάνω στις νευρωνικές αποκρίσεις ως προς τις προσαγωγές συναπτικές εισόδους έτσι ώστε οι συνδυασμένες τροποποιητικές δράσεις τους να εστιάζονται ανατομικά μέσα στο φλοιό. Ειδικότερα, η ενεργοποίηση των VIP νευρώνων θα μπορούσε να παρέχει τοπική ενίσχυση ενός κατά τα άλλα συνολικού τροποποιητικού αποτελέσματος της συναπτικής απελευθερούμενης νοραδρεναλίνης.

### 1.8 Κυτταρικές ιδιότητες των LC νευρώνων

Η συμπαγής και ομογενής φύση του LC τόσο του αρουραίου όσο και των πρωτεύοντων διευκολύνει την καταγραφή της νευρωνικής δραστηριότητας εκφόρτισης σε αυτούς τους νευρώνες. Η πρώιμη απόκτηση αυτής της πληροφορίας έπαιξε ουσιαστικό ρόλο στη διαμόρφωση των υποθέσεων που αφορούν τις πιθανές συμπεριφορικές λειτουργίες του νοραδρενεργικού συστήματος του LC.

Τόσο σε αναισθητοποιημένα όσο και σε μη αναισθητοποιημένα ζώα, οι LC νευρώνες που περιέχουν νοραδρεναλίνη χαρακτηρίζονται ηλεκτροφυσιολογικά από αργούς, αυθόρμητους ρυθμούς εκφόρτισης (0-5 Hz), ευρείες κυματομορφές

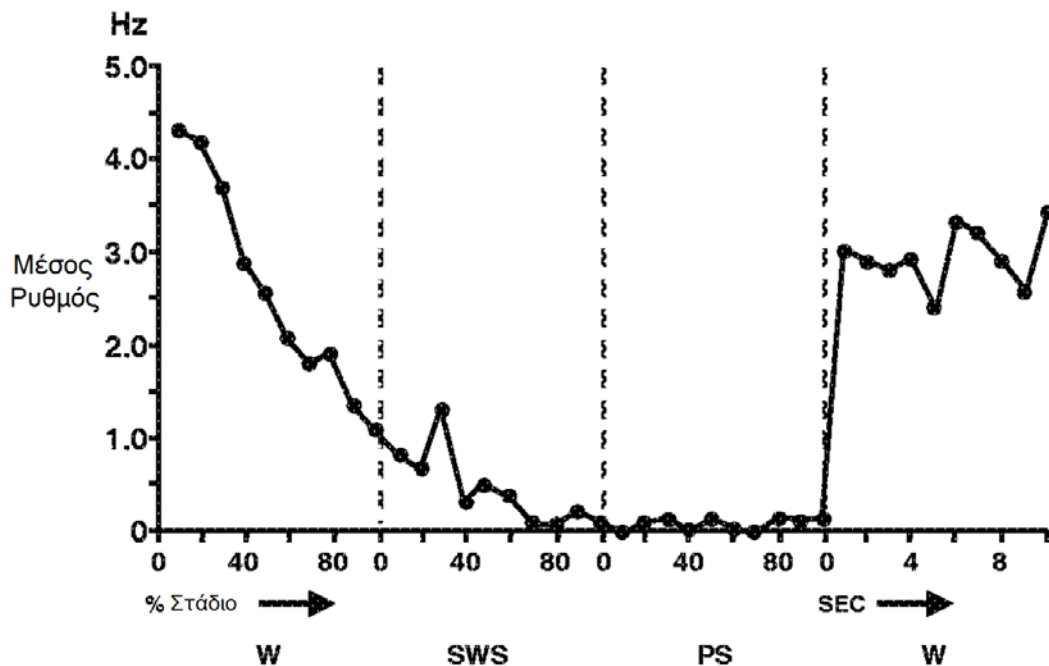
δυναμικού ενεργείας (1-2 msec) και ξεσπάσματα εκφορτίσεων που ακολουθούνται από μία παρατεταμένη περίοδο ηρεμίας ή μειωμένης πυροδότησης. Οι LC νευρώνες είναι πολυτροπικοί και έχουν ένα εκπληκτικά ομοιογενές προφίλ απόκρισης σε όλο τον πυρήνα. Επιπλέον, καταγραφές πολλών μονάδων συνηγορούν υπέρ συγχρονισμένων ιδιοτήτων εκφόρτισης έτσι που ο πυρήνας προσομοιάστηκε με ένα συγκύτιο νευρώνων το οποίο πυροδοτεί μαζικά για την παροχή της συνολικής απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης σε όλο το νευράξονα (Aston-Jones and Bloom, 1981a, 1981b). Πιο πρόσφατες μελέτες σε εγκεφαλικές τομές από ενήλικους αρουραίους έδειξαν σύγχρονα μοτίβα εκφόρτισης για νευρώνες σε όλες τις περιοχές του LC πυρήνα. Αυτή η σύγχρονη πυροδότηση δεν διαμεσολαβείται από απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή, μειώνεται ή παρεμποδίζεται μέσω παραγόντων που διακόπτουν χασματοσυνδέσεις ή απομονώνοντας τα κυτταρικά σώματα από τα περιυπομέλαινα δενδριτικά πεδία τους, και συνδέεται με ταλαντώσεις στο μεμβρανικό δυναμικό (Ishimatsu and Williams, 1996). Μαζί, αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι LC νευρώνες σε ενήλικα ζώα συζευγνύονται ηλεκτροτονικά μέσω αλληλεπιδράσεων μεταξύ των δενδριτών έξω από την περιοχή του κυτταρικού σώματος. Αυτή η διάταξη παρέχει έναν μηχανισμό μέσω του οποίου η πλειοψηφία, εάν όχι όλοι, των LC νευρώνων μπορούν να εκφορτίζουν ταυτόχρονα εις απόκριση σε προσαγωγές εισόδους, τουλάχιστον κάτω από συγκεκριμένες καταστάσεις. Αυτός ο σύγχρονος τρόπος εκφόρτισης θα παρείχε έναν κυτταρικό μηχανισμό για συνολική έξοδο από τον πυρήνα.

Αντίδρομες (antidromic) μελέτες έχουν καταλήξει ότι οι νοραδρενεργικές ίνες του LC έχουν χαμηλές ταχύτητες αγωγής της τάξης των 0.20-0.86 msec, χαρακτηριστικό των λεπτών, αμύελων αξόνων (Aston Jones et al, 1980). Επιπλέον, η ταχύτητα αγωγής κατά μήκος των LC ινών μειώνεται όταν υπάρχουν παρατεταμένες ακολουθίες δραστηριότητας. Βάσει αυτών των μελετών έχει εκτιμηθεί ότι ο μέγιστος ρυθμός κατά τον οποίο οι LC άξονες μπορούν να μεταδώσουν πιστά αυθόρμητη δραστηριότητα είναι περίπου 20 Hz.

### **1.9 Οι LC νευρώνες εμφανίζουν τονικά και φασικά μοτίβα εκφόρτισης**

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι LC νευρώνες πυροδοτούν με δύο ξεχωριστούς τρόπους : τονικό και φασικό. Η τονική δραστηριότητα χαρακτηρίζεται

από σχετικά χαμηλής συχνότητας, διατηρημένα και συμμετρικά μοτίβα εκφόρτισης, όπως περιγράφηκε πιο πάνω. Έχει δειχθεί ότι η τονική δραστηριότητα εκφόρτισης εξαρτάται από το πλαίσιο της κατάστασης (state-dependent) : οι LC νευρώνες εμφανίζουν υψηλότερους ρυθμούς εκφόρτισης κατά την εγρήγορση (ήρεμη εγρήγορση  $<2$  Hz, ενεργή εγρήγορση  $>2$  Hz), χαμηλότερους ρυθμούς κατά τον ύπνο αργών κυμάτων ( $<1$  Hz), και είναι στην πραγματικότητα σιωπηλοί κατά τον REM ή τον παράδοξο ύπνο (Hobson et al, 1975 ; Foote and Aston-Jones, 1980) (βλέπε Εικόνα Β.2). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι, γενικά, οι αλλαγές στους ρυθμούς εκφόρτισης του LC προβλέπουν αλλαγές στη συμπεριφορική κατάσταση (Aston-Jones and Bloom, 1981a ; Foote and Aston-Jones, 1980 ; Hobson et al, 1975). Μέσα στη διαδικασία της εγρήγορσης, διατηρημένες αυξήσεις στους ρυθμούς τονικής εκφόρτισης εκμαιεύονται μέσω περιβαλλοντικών ερεθισμάτων που προκαλούν διατηρημένες αυξήσεις στο EEG και τους συμπεριφορικούς δείκτες αφύπνισης ή εγρήγορσης (Foote and Aston-Jones, 1980; Aston-Jones and Bloom, 1981a). Ρυθμοί τονικής εκφόρτισης έως και 15 Hz έχουν αναφερθεί για περιορισμένη διάρκεια κάτω από καταστάσεις υπερεγρήγορσης (Foote and Aston-Jones, 1980). Ωστόσο ο βαθμός στον οποίο αυτοί οι ρυθμοί εκφόρτισης διατηρούνται για παρατεταμένες περιόδους κάτω από συνθήκες υπερεγρήγορσης παραμένει είναι ασαφής.



**Εικόνα Β.2** Η δραστηριότητα του LC κατά τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης σε μη αναισθητοποιημένους αρουραίους. Η δραστηριότητα του LC μειώνεται καθώς μειώνεται η εγρήγορση. Η δραστηριότητα του LC αυξάνει πριν την αφύπνιση από τον ύπνο αργών κυμάτων (δεν δείχνεται).

PS: παράδοξος ύπνος, SWS: ύπνος αργών κυμάτων, W: αφύπνιση.

(Τροποποιημένο από Aston-Jones and Bloom, 1981a)

Μέσα στη διαδικασία της εγρήγορης, οι LC νευρώνες εμφανίζουν επίσης φασικές αλλαγές στους ρυθμούς εκφόρτισης εις απόκριση σε σημαίνοντα αισθητικά ερεθίσματα (Aston-Jones and Bloom, 1981b ; Foote and Aston-Jones, 1980). Αυτές οι φασικές αποκρίσεις παρατηρούνται με μια σχετικά μικρή χρονική καθυστέρηση (15-70 msec) στον αρο φαίο) και αποτελούνται από μια σύντομη πυρο θτηση 2-3 δυναμικών ενεργείας η οποία ακολουθείται από μια παρατεταμένη περίοδο καταστολής της δραστηριότητας εκφόρτισης (περίπου 300-700 msec). Φασικές αποκρίσεις παρατηρούνται όταν υπάρχει παρατήρηση ενός νέου ερεθίσματος μέσα σε μια συγκεκριμένη περιβαλλοντική τοποθεσία (π.χ. απόκριση προσανατολισμού). Σε επαναλαμβανόμενη παρουσίαση του ερεθίσματος επέρχεται εξοικείωση των φασικών LC αποκρίσεων, που συνοδεύεται από εξοικείωση της απόκρισης προσανατολισμού. Επιπρόσθετα, η φασική εκφόρτιση σχετίζεται στενά με τη διατηρούμενη προσοχή σε τεστ εγρήγορης τα οποία χρησιμοποιούν εξαρτημένα ερεθίσματα (Aston-Jones et al, 1994).

Η φασική εκφόρτιση φαίνεται, εν μέρει, ότι εξαρτάται από τα επίπεδα τονικής δραστηριότητας. Έτσι, οι φασικές αποκρίσεις είναι λιγότερο ισχυρές κάτω από συνθήκες που σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα τονικής εκφόρτισης και χαμηλότερα επίπεδα εγρήγορης συμπεριλαμβανομένων και αυτών που σχετίζονται με τον ύπνο, την πρόσληψη τροφής και τη σωματική περιποίηση (Aston-Jones and Bloom, 1981b). Επιπλέον, υψηλότερα επίπεδα τονικής δραστηριότητας που σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα εγρήγορης, σχετίζονται επίσης με λιγότερο ισχυρή δραστηριότητα φασικής εκφόρτισης. Για παράδειγμα, στρεσογόνοι παράγοντες που ανεβάζουν τη δραστηριότητα τονικής εκφόρτισης μειώνουν την αισθητικώς ορμώμενη φασική εκφόρτιση (Valentino and Foote, 1987 ; Valentino et al, 1988 ; Valentino and Wehby, 1988). Μια παρόμοια μείωση στη φασική εκφόρτιση που σχετίζεται με ανυψωμένα επίπεδα τονικής εκφόρτισης έχει παρατηρηθεί σε ένα παράδειγμα εγρήγορης (Rajkowski et al, 1994).

Ο φασικός τρόπος εκφόρτισης παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπό το φως της συνεντόπισης του νευροπεπτιδίου γαλανίνη και άλλων νευροπεπτιδίων σε LC απαγωγές ίνες που περιέχουν νοραδρεναλίνη. Μελέτες στον υποθάλαμο έχουν δείξει ότι η απελευθέρωση πεπτιδίων από ίνες που περιέχουν πεπτίδια συμβαίνει με φασική αυθόρμητη δραστηριότητα αλλά όχι με τονική εκφόρτιση (Bicknell, 1988 ; Bicknell and Leng, 1981 ; Dutton and Dyball, 1979). Μια παρόμοια διευκολυντική επίδραση

πάνω στην απελευθέρωση των πεπτιδίων έχει περιγραφεί για την απελευθέρωση της νευροτενσίνης από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες (Bean and Roth, 1991). Έτσι, είναι πιθανό η τονική εκφόρτιση των LC νευρώνων να προάγει την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης μόνον από LC απαγωγές ίνες, ενώ η φασική εκφόρτιση να είναι ικανή να προάγει την απελευθέρωση τόσο της νοραδρεναλίνης όσο και της γαλανίνης και/ή άλλων πεπτιδίων.

### **1.10 Η σχέση μεταξύ των ρυθμών εκροής της νοραδρεναλίνης και των ρυθμών της δραστηριότητας εκφόρτισης του LC**

Τα εξωκυττάρια εκτός σύναψης επίπεδα της νοραδρεναλίνης σχετίζονται γραμμικά με τους τονικούς ρυθμούς εκφόρτισης στην κλίμακα των ρυθμών πυροδότησης του LC που τυπικά παρατηρείται στη διάρκεια του κύκλου ύπνου – εγρήγορησης (Berridge, 1999 ; Florin-Lechner et al, 1996). Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι σχετικά μικρές διακυμάνσεις στους απόλυτους ρυθμούς εκφόρτισης του LC μέσα στην κλίμακα που τυπικά παρατηρείται στον φυσιολογικό ύπνο και τη φυσιολογική εγρήγορηση (π.χ. μια αλλαγή από 1.5 σε 3.0 Hz) απολήγουν σε έκδηλες αλλαγές στην εκροή της νοραδρεναλίνης. Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες επιδεικνύουν έναν τονικό και έναν κατά ξεσπάσματα τύπο πυροδότησης για παρατεταμένες περιόδους. Ο κατά ξεσπάσματα τύπος σχετίζεται με μεγαλύτερους βαθμούς εκροής ντοπαμίνης σε σχέση με παρόμοιας συχνότητας τονική δραστηριότητα εκφόρτισης (Bean and Roth, 1991 ; Manley et al, 1992). Σε αντίθεση με τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, οι LC νευρώνες δεν εμφανίζουν παρατεταμένη δραστηριότητα πυροδότησης κατά ξεσπάσματα. Αντί αυτού, οι LC νευρώνες επιδεικνύουν αρκετά σύντομες φασικές εκφορτίσεις που υπερθέτονται πάνω στην τονική δραστηριότητα εκφόρτισης. Μάλιστα, η φασική εκφόρτιση που αποτελείται από 2-3 πυροδοτήσεις δυναμικού ενεργείας ακολουθείται από μια διατηρημένη περίοδο (200-500 msec) κατεσταλμένης πυροδότησης. Η καθαρή επίδραση 2-3 δυναμικών ενεργείας που ακολουθείται από μια παρατεταμένη περίοδο αναστολής στα συναπτικά επίπεδα της νοραδρεναλίνης παραμένει να καθορισθεί. Μεγαλύτερα επίπεδα εξωκυττάριας νοραδρεναλίνης παρατηρούνται μετά από παρατεταμένη (λεπτά) διέγερση κατά ξεσπάσματα του LC σε σύγκριση με την τονική διέγερση σε παρόμοιους ρυθμούς (Florin-Lechner, 1996). Ωστόσο, σε αυτές τις μελέτες, τόσο το γεγονός της παρουσίας

ενός αναστολέα της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης όσο και το γεγονός της μη αξιολόγησης της συνεισφοράς της τονικής δραστηριότητας εκφόρτισης που πιθανώς συμβαίνει μεταξύ των συμβάντων της διέγερσης κατά ξεσπάσματα θέτουν αμφιβολίες για τη σαφή ερμηνεία αυτών των παρατηρήσεων (Berridge and Waterhouse, 2003).

Υπολογίζεται ότι ένα μεγάλο ποσοστό νοραδρενεργικών απολήξεων απελευθερώνουν νοραδρεναλίνη σε θέσεις που δεν βρίσκονται κοντά σε μετασυναπτικές συνδέσεις (Bach-y-Rita, 1995 ; Zoli et al, 1998). Είναι πιθανό σύντομες αυξήσεις στην απελευθέρωση νοραδρεναλίνης που σχετίζονται με φασική πυροδότηση να έχουν μεγαλύτερη επίδραση πάνω στα επίπεδα νοραδρεναλίνης μέσα στον μικρό όγκο μιας τυπικής συναπτικής σχισμής απ'ότι πάνω στα εξωκυττάρια επίπεδα νοραδρεναλίνης έξω από τη συναπτική σχισμή. Σε αντίθεση, μέσω της εξωσυναπτικής απελευθέρωσης, η τονική εκφόρτιση μπορεί να έχει μια μεγαλύτερη επιρροή πάνω στα επίπεδα της νοραδρεναλίνης έξω από τη συναπτική σχισμή (Berridge and Waterhouse, 2003).

### **1.11 Η ευαισθησία του νοραδρενεργικού συστήματος του LC στους στρεσογόνους παράγοντες**

Πρώιμες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες πρότειναν ότι η νευρωνική δραστηριότητα του LC προκαλούνταν κυρίως από ενοχλητικά ερεθίσματα είτε επιβλαβή, είτε ανησυχητικά, είτε απειλητικά (Grant and Redmond, 1984 ; Redmond and Huang, 1979). Σε συμφωνία με αυτές τις παρατηρήσεις, αρκετά δεδομένα δείχνουν αυξήσεις στην απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης που προκαλούνται από στρεσογόνους παράγοντες (Anisman, 1978 ; Dunn, 1988 ; Dunn and Kramarcy, 1984 ; Finlay and Zigmond, 1995 ; Korf et al, 1973 ; Nisenbaum et al, 1991 ; Stone, 1973, 1975 ; Thierry et al, 1968 ; Weiss et al, 1980, 1975, 1970 ; Zigmond and Harvey, 1970).

Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν έναν πιθανώς επιλεκτικό ρόλο των LC νευρώνων στο στρες και έχουν οδηγήσει σε έναν αριθμό υποθέσεων σχετικά με μια σχετιζόμενη με το άγχος ή την επαγρύπνηση λειτουργία αυτών των νευρώνων. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε μη αναισθητοποιημένα ζώα δείχνουν ότι φασικές αποκρίσεις προκαλούνται τόσο από ενοχλητικά όσο και από ορεκτικά ερεθίσματα, με την προϋπόθεση ότι το ερέθισμα

γίνεται αντιληπτό ως σημαίνον (Aston-Jones and Bloom, 1981b ; Foote et al, 1980). Επιπλέον, πιο πρόσφατες μελέτες μικροδιαπίδυσης που μετρούσαν την εκροή νοραδρεναλίνης έδειξαν αυξημένα εξωκυττάρια επίπεδα νοραδρεναλίνης εις απόκριση σε ορεκτικά εξαρτημένα ερεθίσματα, που πιθανώς αντανακλούσαν αύξηση στους τονικούς ρυθμούς εκφόρτισης (Feenstra, 2000 ; Feenstra et al, 1999, 2001). Σε συνδυασμό, αυτές οι παρατηρήσεις προτείνεται ότι υποδηλώνουν ότι τόσο η τονική όσο και η φασική δραστηριότητα εκφόρτισης του LC σχετίζεται με τη συνολική σημασία ή την αφυπνιστική φύση ενός δεδομένου ερεθίσματος παρά με το συναισθηματικό σθένος του ερεθίσματος.

Σήμερα, λίγα είναι γνωστά για την ταυτότητα των προσαγωγών εισόδων που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των LC νευρώνων σε διάφορες περιβαλλοντικές συνθήκες. Τα λίγα δεδομένα που υπάρχουν περιορίζονται κυρίως στην επαγόμενη από στρεσογόνους παράγοντες ενεργοποίηση του LC. Η CRH παίζει έναν κύριο ρόλο στο συντονισμό των αυτόνομων, συμπεριφορικών και ηλεκτροφυσιολογικών αποκρίσεων που σχετίζονται με το στρες (Dunn and Berridge, 1990 ; Koob and Bloom, 1985). Ανοσοαντιδραστικές στην CRH ίνες παρατηρούνται μέσα στον LC, γεγονός που υποδηλώνει ότι η CRH μπορεί να τροποποιεί τη νευρωνική δραστηριότητα του LC (Cummings et al, 1983 ; Merchenthaler et al, 1982 ; Swanson et al, 1983 ; Valentino et al, 1992). Τουλάχιστον ένα μέρος αυτής της CRH προέρχεται από τον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής, στοχεύοντας το ραχαιοπλάγιο δενδριτικό πεδίο (Van Bockstaele et al, 2001, 1998a). Η ICV (Dunn and Berridge, 1987 ; Lavicky and Dunn, 1993 ; Valentino and Foote, 1988 ; Valentino et al, 1983) ή η τοπική (Curtis et al, 1997 ; Page and Abercrombie, 1999 ; Palamarchouk et al, 2000 ; Smagin et al, 1995) χορήγηση CRH αυξάνει τη δραστηριότητα εκφόρτισης του LC και την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης. Είναι ενδιαφέρον το ότι οι δράσεις της CRH πάνω στη δραστηριότητα εκφόρτισης του LC είναι ειδικές προς την τονική εκφόρτιση και όχι προς την επαγόμενη από αισθητικά ερεθίσματα φασική πυροδότηση, απολήγοντας σε μια μείωση στην αναλογία των ρυθμών της τονικής εκφόρτισης του LC προς τους ρυθμούς της επαγόμενης από αισθητικά ερεθίσματα πυροδότησης (Valentino and Foote, 1988). Η λειτουργική σημασία των αλλαγών σε αυτήν την αναλογία παραμένει να καθοριστεί.

Δεδομένης της συσχέτισης μεταξύ της CRH και του στρες, υποτέθηκε ότι η CRH μπορεί να συνεισφέρει στην επαγόμενη από στρεσογόνους παράγοντες ενεργοποίηση του LC. Εις υποστήριξη αυτής της υπόθεσης, η επαγόμενη από

αιμοδυναμικό στρες (υπόταση) ενεργοποίηση των LC νευρώνων (Curtis et al, 1993 ; Valentino et al, 1991) παρεμποδίζεται από την τοπική εφαρμογή ενός ανταγωνιστή της CRH αλλά όχι από την ICV χορήγηση του διεγερτικού αμινοξικού ανταγωνιστή, κυνoureνικού (kynurenic) οξέος (Valentino et al, 1991). Επιπλέον, η επαγόμενη από τη διάταση του κόλου ενεργοποίηση του LC αντιστράφηκε από έναν ανταγωνιστή της CRH, αλλά μόνον σε χαμηλού όγκου διάταση και όχι σε υψηλού όγκου διάταση (Lechner et al, 1997). Σε αντίθεση με αυτό που παρατηρείται στο αιμοδυναμικό στρες, η ICV, αλλά όχι η τοπική, χορήγηση κυνoureνικού οξέος παρεμπόδισε την επαγόμενη από τη διάταση του κόλου νευρωνική ενεργοποίηση του LC σε όλους τους όγκους διάτασης (Page and Valentino, 1994). Τέλος, σε αντίθεση είτε με την υπόταση είτε με τη διάταση του κόλου, η ενεργοποίηση του LC από τη διάταση της κύστης δεν αποκρίνεται στην προ-αγωγή (pretreatment) με CRH ανταγωνιστή (Page et al, 1992), αλλά παρεμποδίζεται από την ICV προ-αγωγή με κυνoureνικό οξύ. Έτσι, η αύξηση των τονικών ρυθμών εκφόρτισης του LC που σχετίζεται με ποικίλες φυσιολογικές προκλήσεις εξαρτάται από τις δράσεις των διαφόρων προσαγωγών συστημάτων του LC. Αν και έχουν παρατηρηθεί αλλαγές της σχετιζόμενης με το στρες συμπεριφοράς με εγχύσεις είτε CRH είτε CRH ανταγωνιστή μέσα στη γενική περιοχή του LC (Butler et al, 1990 ; Swiergiel et al, 1992), το μικρό μέγεθος του πυρήνα και η στενή εγγύτητα του LC με άλλους πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους αποκλείει το σαφή καθορισμό της θέσης δράσης αυτών των αγωγών. Για παράδειγμα, σε ορισμένες περιπτώσεις, υπάρχουν δεδομένα που υποδηλώνουν μια κύρια τροποποιητική επιρροή του LC από την CRH μέσω δράσεων μέσα στο γειτονικό παραβραγχιακό πυρήνα (Borsody and Weiss, 1996).

Συνοπτικά, φαίνεται ότι η ενεργοποίηση του LC στο στρες απορρέει από τις δράσεις πολλαπλών προσαγωγών συστημάτων. Η έκταση στην οποία ένα δεδομένο σύστημα συμμετέχει στην ενεργοποίηση του LC εξαρτάται από την ακριβή φύση του απωθητικού ερεθίσματος. Προφανώς, αυτό δυσκολεύει την πρόταση εφαρμογής ενός απλού ενοποιητικού μηχανισμού που να αποτελεί τη βάση των σχετιζόμενων με το στρες αλλαγών στην εκφόρτιση του LC και/ή τη βάση της δυσλειτοψίας που απορρέει από αυτές τις σχετιζόμενες με το στρες αλλαγές στη δραστηριότητα του LC.



### 1.12 Πλαστικότητα του νοραδρενεργικού συστήματος του LC

Τα κεντρικά νοραδρενεργικά (καθώς και τα ντοπαμινεργικά) συστήματα κατέχουν ισχυρούς αντισταθμιστικούς μηχανισμούς που επιτρέπουν την προσαρμογή στις μακροπρόθεσμες αλλαγές στη δραστηριότητα. Αυτές οι αλλαγές παρατηρούνται εις απόκριση στη βλάβη καθώς και εις απόκριση σε περιβαλλοντικούς (π.χ. στρες) και φαρμακολογικούς (π.χ. αντικαταθλιπτικά) χειρισμούς. Αυτή η πλαστικότητα μπορεί να είναι ένα χαρακτηριστικό-κλειδί αυτών των συστημάτων και πιθανώς συνεισφέρει σε ορισμένες τουλάχιστον γνωσιακές και συμπεριφορικές επιδράσεις τόσο συγκεκριμένων περιβαλλοντικών συνθηκών όσο και συγκεκριμένων τάξεων ψυχοδραστικών φαρμάκων.

Γενικά, το καθαρό αποτέλεσμα των επαγόμενων από διατάραξη αλλαγών στη νοραδρενεργική νευροδιαβίβαση του LC είναι το κράτημα των ρυθμών της νευροδιαβίβασης μέσα σε μια μικρότερη κλίμακα από αυτή που θα ήταν φυσιολογικά. Ένα ισχυρό παράδειγμα πλαστικότητας μέσα στα νοραδρενεργικά συστήματα παρατηρείται μετά από βλάβη του LC ή των νοραδρενεργικών ινών, που επάγεται από ηλεκτρικές ή νευροτοξικές βλάβες. Μετά από τέτοια βλάβη, παρατηρούνται πολλές αποκρίσεις που δρουν για να ελαχιστοποιηθεί η λειτουργική συνέπεια αυτής της βλάβης. Οι περισσότερες από αυτές συμβαίνουν μέσα σε 7-10 ημέρες από την προσβολή. Αντισταθμιστικές αποκρίσεις παρατηρούνται στο επίπεδο της απελευθέρωσης, του αριθμού των μετασυναπτικών υποδοχέων, των συστημάτων 2<sup>ου</sup> αγγελιαφόρου, και στο επίπεδο του αριθμού των ινών (Fritschy and Crzanna, 1992 ; Hallman and Jonsson, 1984 ; Harik et al, 1981 ; Logue et al, 1985 ; Skolnick et al, 1978 ; Sporn et al, 1977). Οι δείκτες μικροδιαπίδυσης της απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης δεν μειώνονται σημαντικά μέχρι τα ιστικά επίπεδα νοραδρεναλίνης / ντοπαμίνης να μειωθούν περισσότερο από 90% σε σχέση με τις συνθήκες ελέγχου (Abercrombie and Zigmond, 1989 ; Castaneda et al, 1990 ; Robinson et al, 1990, 1994, 1988). Επιπλέον, ακόμη και παρουσία σημαντικών μειώσεων στα εξωκυττάρια επίπεδα νοραδρεναλίνης, αυξήσεις στον αριθμό των μετασυναπτικών υποδοχέων και/ή στην απαντητικότητα των 2<sup>ου</sup> αγγελιαφόρων μπορεί να είναι ικανές να αντισταθμίσουν μια τέτοια μείωση στα επίπεδα της νοραδρεναλίνης. Δεδομένης της ισχυρής φύσης αυτών των αντισταθμιστικών αποκρίσεων, δεν έρχεται ως έκπληξη το ότι μετά από σημαντική, αλλά όχι ολοκληρωτική, καταστροφή του απαγωγού συστήματος του LC παρατηρούνται

ενδείξεις υπερδραστήριας παρά υποδραστήριας, νοραδρενεργικής λειτουργίας (Berridge and Dunn, 1990 ; Diaz et al, 1978 ; Mogilnicka, 1986).

Σε αντίθεση με την επαγόμενη από βλάβη αυξορύθμιση (upregulation) του νοραδρενεργικού συστήματος του LC, η παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες που ενεργοποιούν τον LC όπως είναι ο ερεθισμός με ηλεκτρικό ρεύμα στα πόδια, το κρύο ή ο περιορισμός, προκαλεί μια μείωση στην ωθούμενη από τους β-υποδοχείς άθροιση του cAMP (Stone, 1979, 1981). Η επαγόμενη από τους στρεσογόνους παράγοντες μειωρύθμιση (downregulation) της εξαρτώμενης από τους β-υποδοχείς απόκρισης του cAMP φαίνεται να απορρέει κατά το μεγαλύτερο μέρος από μια μείωση στην ενίσχυση των α<sub>1</sub>-υποδοχέων από την προερχόμενη από τους β-υποδοχείς απόκριση του cAMP (Stone, 1987 ; Stone et al, 1986, 1984, 1985). Η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε έναν στρεσογόνο παράγοντα επίσης εξασθενεί τη νευρωνική απαντητικότητα του LC και την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης στον ίδιο (ομότυπο) στρεσογόνο παράγοντα (Abercrombie and Jacobs, 1987 ; Nisenbaum et al, 1991). Αν και η επαναλαμβανόμενη παρουσίαση συγκεκριμένων στρεσογόνων παραγόντων απολήγει σε αντοχή στις ενεργοποιητικές του LC δράσεις αυτών των παραγόντων, έχει παρατηρηθεί επαυξημένη απαντητικότητα των LC νευρώνων στο επαναλαμβανόμενο στρες ακινητοποίησης (Pancovich et al, 1990), γεγονός που υποδηλώνει ότι η αντοχή σε έναν δεδομένο στρεσογόνο παράγοντα δεν είναι υποχρεωτική.

Το αποτέλεσμα της ανάπτυξης αντοχής του νοραδρενεργικού συστήματος του LC στο στρες είναι αντίθετο με την καλά τεκμηριωμένη ικανότητα των οξέων όσο και των χρόνιων στρεσογόνων παραγόντων να αυξάνουν τη δραστηριότητα και/ή την ποσότητα της υδροξυλάσης της τυροσίνης, το ενζύμου που ρυθμίζει το ρυθμό βιοσύνθεσης της νοραδρεναλίνης (Kramarcy et al, 1984 ; Stone et al, 1978). Έτσι, αν και οι χρόνιοι / επαναλαμβανόμενοι στρεσογόνοι παράγοντες μπορεί να μην απορρέουν σε αυξημένη απελευθέρωση νοραδρεναλίνης, εδώ υπάρχει πράγματι η ικανότητα του συστήματος να απελευθερώνει νοραδρεναλίνη, λόγω αυξημένων ρυθμών σύνθεσης της νοραδρεναλίνης (Dunn and Kramarcy, 1984). Η CRH φαίνεται ότι συμμετέχει στην επαγόμενη από στρεσογόνους παράγοντες αυξορύθμιση (upregulation) της σύνθεσης της υδροξυλάσης της τυροσίνης μέσα στους LC νευρώνες, τουλάχιστον κάτω από συγκεκριμένες καταστάσεις (Melia and Duman, 1991).

Αυτές οι παρατηρήσεις εγείρουν την ερώτηση του κάτω από ποιες συνθήκες θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η αυξημένη συνθετική ικανότητα. Πληροφορίες για αυτό το ζήτημα παρέχονται από την παρατήρηση ότι, σε αντίθεση προς τους ομότυπους στρεσογόνους παράγοντες, το επαναλαμβανόμενο / χρόνιο στρες απολήγει σε μια αυξημένη απαντητικότητα του νοραδρενεργικού συστήματος του LC στην παρουσίαση ενός διαφορετικού (ετερότυπου) στρεσογόνου παράγοντα. Για παράδειγμα, μετά από έκθεση σε χρόνιο στρες σε κρύο, παρατηρούνται μεγαλύτερες αυξήσεις στα εξωκυττάρια επίπεδα νοραδρεναλίνης μέσα στον υπόκαμπο εις απόκριση στο σοκ στην ουρά (Nisenbaum et al, 1991) ή στο τσίμπημα της ουράς (Finlay et al, 1995). Έτσι, κατά την παρατεταμένη έκθεση σε έναν συγκεκριμένο στρεσογόνο παράγοντα το νοραδρενεργικό σύστημα του LC αναπτύσσει μια αυξημένη ικανότητα απόκρισης σε επιπρόσθετες προκλήσεις. Η ανάπτυξη αντοχής στις ενεργοποιητικές του LC επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης παρουσίας συγκεκριμένων στρεσογόνων παραγόντων μπορεί να εμπλέκει αλλαγές στη νευροδιαβίβαση της CRH. Για παράδειγμα, το οξύ σοκ στο πόδι μείωσε την ευαισθησία των LC νευρώνων στην CRH καθώς και στην υποτασική δοκιμασία (Curtis et al, 1995). Μια μείωση στην μέγιστη απόκριση του LC προς την CRH παρατηρήθηκε με προηγούμενη έκθεση στο στρες της κολύμβησης (Curtis et al, 1999), το επαναλαμβανόμενο σοκ στο πόδι, ή το επαναλαμβανόμενο ακουστικό στρες (Conti and Foote, 1996). Ομοίως με αυτό που παρατηρήθηκε στο επαναλαμβανόμενο στρες, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση CRH επίσης μειώνει την ενεργοποίηση του LC σε επόμενη χορήγηση CRH (Conti and Foote, 1996). Οι επαγόμενες από στρεσογόνους παράγοντες αλλαγές στην απαντητικότητα του LC προς τις προσαγωγές εισόδους εξαρτώνται από την ταυτότητα του προσαγωγού συστήματος που ωθεί την ενεργοποίηση του LC. Για παράδειγμα, ούτε το οξύ ούτε το επαναλαμβανόμενο σοκ στο πόδι άλλαξε τη φασική ενεργοποίηση του LC που επαγόταν από διέγερση του ισχιακού νεύρου, η οποία εξαρτάται από τις δράσεις των διεγερτικών αμινοξέων και όχι της CRH (Ennis and Aston-Jones, 1988). Παρά τις προαναφερθείσες παρατηρήσεις, οι δράσεις του επαναλαμβανόμενου στρες πάνω στην ευαισθησία ως προς την CRH είναι περισσότερο περίπλοκες από μια απλή μειωρύθμιση (downregulation) της απαντητικότητας των LC νευρώνων σε αυτόν το διαβιβαστή. Έτσι, αν και το στρες της κολύμβησης ή το επαναλαμβανόμενο σοκ στο πόδι μειώνει την μέγιστη απόκριση των LC νευρώνων στην CRH, αυτή η αγωγή μετακινεί επίσης την καμπύλη δόσης – απόκρισης για την επαγόμενη από την CRH

ενεργοποίηση του LC προς τα αριστερά, γεγονός που δείχνει ευαισθησία σε χαμηλότερες δόσεις CRH (Curtis et al, 1995, 1999).

Τέλος, στην περίπτωση των αντικαταθλιπτικών, είναι ενδιαφέρον το ότι όταν αυτά χορηγούνται χρονίως μειώνουν την εξαρτώμενη από τους β-υποδοχείς απόκριση του cAMP (Charney et al, 1981 ; Sulser, 1978 ; Sulser and Vetulani, 1978 ; Vetulani et al, 1976). Τουλάχιστον στην περίπτωση της δεσμεθυλιμιπραμίνης, η μειωμένη απόκριση του cAMP πρωταρχικά οφείλεται σε μια αλλαγή στη δράση της ενεργοποίησης των β-υποδοχέων παρά σε μια μείωση στην  $\alpha_1$ - ενίσχυση της β-απόκρισης. Ο Stone (1983a,b) έχει αναφερθεί σε βάθος για την ομοιότητα των δράσεων των αντικαταθλιπτικών και του στρες πάνω στη διαμεσολαβούμενη από τους β-υποδοχείς αύξηση στην παραγωγή του cAMP. Επιπλέον, το γεγονός ότι το στρες του χρόνιου περιορισμού προκαλεί μια όμοια των αντικαταθλιπτικών δράση στη δοκιμασία κολύμβησης (Platt and Stone, 1982) υποδηλώνει περαιτέρω ότι η πλαστικότητα μέσα στη νοραδρενεργική νευροδιαβίβαση μπορεί να συνεισφέρει στις θεραπευτικές δράσεις τουλάχιστον ορισμένων αντικαταθλιπτικών.

### **1.13 Τροποποιητικές δράσεις των απαγωγών ιών του LC πάνω στην προσεγκεφαλική νευρωνική δραστηριότητα και τις συμπεριφορικές καταστάσεις**

#### **1.13.1 Εισαγωγή**

Η εγρήγορη σχετίζεται με μια επαυξημένη ικανότητα ανίχνευσης, επεξεργασίας και απόκρισης σε πληροφορίες που προέρχονται από το περιβάλλον (Livingstone and Hubel, 1981 ; Steriade, 1969). Οι αλλαγές στα μοτίβα δραστηριότητας των φλοιικών και θαλαμικών νευρώνων σχετίζονται με αλλαγές στη συμπεριφορική κατάσταση. Αυτές οι αλλαγές στη νευρωνική δραστηριότητα αντανακλώνονται με τη σειρά τους στις EEG μετρήσεις (Timo-Iaria et al, 1970 ; Vanderwolf and Robinson, 1981). Για παράδειγμα, κατά τον NREM ύπνο, το φλοιικό EEG χαρακτηρίζεται από την παρουσία δραστηριότητας μεγάλου εύρους αργών κυμάτων, αντανακλώνοντας αργή, σύγχρονη πυροδότηση των φλοιικών και θαλαμικών νευρώνων. Κατά την εγρήγορη και τον REM ύπνο, αυτοί οι νευρώνες δεν πυροδοτούν πλέον αργά και συγχρονισμένα, γεγονός που αντανακλάται στις φλοιικές EEG καταγραφές από την παρουσία δραστηριότητας υψηλής συχνότητας και

χαμηλού εύρους. Σε νευρωνικό επίπεδο, η εγρήγορη και ο REM ύπνος σχετίζονται με αυξημένη διεγερσιμότητα των θαλαμικών και νεοφλοιικών νευρώνων (Steriade and Buzsaki, 1990). Μια εμφανής διαφορά μεταξύ του REM ύπνου και της εγρήγορης είναι η έκταση στην οποία ένα ζώο αντιλαμβάνεται και απαντά στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Η διάκριση μεταξύ της ήρεμης και της ενεργητικής εγρήγορης και η διάκριση μεταξύ του ύπνου αργών κυμάτων και του REM ύπνου γίνεται βάσει συνδυασμένων EEG και ηλεκτρομυογραφικών (EMG) καταγραφών : από τον REM στην ενεργητική εγρήγορη παρατηρείται προοδευτικά μεγαλύτερου εύρους EMG δραστηριότητα, που αντιστοιχεί σε προοδευτικά μεγαλύτερο μυϊκό τόνο (Timo-Iaria et al, 1970).

Μέσα στην εγρήγορη, παρατηρείται διακύμανση στην προσοχή προς το περιβάλλον η οποία σχετίζεται με αλλαγές στα φλοιικά / θαλαμικά μοτίβα δραστηριότητας. Έτσι, τα ζώα που καταπιάνονται με αυτο-κατευθυνόμενες συμπεριφορές (όπως η αυτο-περιποίηση) επιδεικνύουν χαμηλότερης συχνότητας και μεγαλύτερου εύρους δραστηριότητα στο φλοιικό EEG σε σχέση με τα ζώα που ενεργά προσέχουν το περιβάλλον (Vanderwolf and Robinson, 1981). Στους ανθρώπους, ο βαθμός της φλοιικής EEG ενεργοποίησης σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την ικανότητα διατήρησης επιλεκτικής προσοχής, γεγονός που υποδηλώνει μια στενή συσχέτιση των μοτίβων φλοιικής δραστηριότητας και των ανώτερων γνωσιακών διαδικασιών (Jung et al, 1997 ; Makeig and Inlow, 1993 ; Makeig and Jung, 1996).

Το γεγονός ότι οι LC νευρώνες αυξάνουν τους ρυθμούς πυροδότησης όταν προσμένουν εγρήγορη και σχετιζόμενη με την εγρήγορη προσεγκεφαλική ενεργοποίηση (όπως μετράται από το EEG) υποδηλώνει ότι οι απαγωγές ίνες του LC παίρνουν μέρος στην επαγωγή είτε της κατάστασης εγρήγορης και/είτε των φλοιικών / θαλαμικών μοτίβων δραστηριότητας που σχετίζονται με την εγρήγορη. Προφανώς, ένας ενεργοποιημένος πρόσθιος εγκέφαλος per se δεν εξαρτάται από τις απαγωγές ώσεις του LC, δεδομένου ότι οι LC νευρώνες είναι στην πραγματικότητα ήρεμοι κατά τη σχετιζόμενη με τον REM ύπνο ενεργοποίηση του πρόσθιου εγκεφάλου. Παρόλα αυτά οι νοραδρενεργικές απαγωγές ίνες μπορούν να παρέχουν μια κρίσιμη συνεισφορά στη σχετιζόμενη με την εγρήγορη προσεγκεφαλική ενεργοποίηση.

Ο βαθμός στο οποίο τα νοραδρενεργικά συστήματα τροποποιούν τόσο τους EEG όσο και τους συμπεριφορικούς δείκτες έχει εξετασθεί εκτεταμένα τις

προηγούμενες δεκαετίες. Παρά αυτήν την προσπάθεια, ο βαθμός στο οποίο τα νοραδρενεργικά συστήματα τροποποιούν τη συμπεριφορική κατάσταση παρέμενε ασαφής για το μεγαλύτερο διάστημα (Vanderwolf and Robinson, 1981). Οι αντιφατικές παρατηρήσεις πιθανότατα προέρχονται από την ακατάλληλη φύση των τότε διαθέσιμων μεθόδων για το χειρισμό των ρυθμών της νοραδρενεργικής νευροδιαβίβασης, συμπεριλαμβανομένων των βλαβών και των φαρμακολογικών χειρισμών. Πιο πρόσφατες παρατηρήσεις που χρησιμοποιούν πιο επιλεκτικούς χειρισμούς επισημαίνουν έναν ισχυρό ρόλο του νοραδρενεργικού συστήματος του LC στη ρύθμιση της εγρήγορης και της νευρωνικής δραστηριότητας του πρόσθιου εγκεφάλου που σχετίζεται με την εγρήγορη (Berridge and Waterhouse, 2003).

### **1.13.2 Η νοραδρενεργική τροποποίηση της φλοιικής και θαλαμικής νευρωνικής δραστηριότητας, *in vitro***

Οι φλοιικοί και θαλαμικοί νευρώνες εμφανίζουν ξεχωριστούς τύπους δραστηριότητας κατά τον ύπνο και την εγρήγορη. Έτσι, κατά τον ύπνο αργών κυμάτων, αυτοί οι νευρώνες υπερπολώνονται με τρόπο παρόμοιο με αυτόν που παρατηρείται στην εγρήγορη και επιδεικνύουν έναν κατά ξεσπάσματα τύπο δραστηριότητας. Αυτός ο τύπος δραστηριότητας σχετίζεται με μια σχετική αναισθησία στις εισερχόμενες αισθητικές πληροφορίες. Σε αντίθεση, κατά την εγρήγορη αυτοί οι νευρώνες εμφανίζουν έναν μονής αιχμής τύπο δραστηριότητας που σχετίζεται με την αποτελεσματική και ακριβή επεξεργασία της αισθητικής πληροφορίας (Domich et al, 1986 ; McCarley et al, 1983 ; McCormick and Bal, 1997 ; Mukhametov et al, 1970 ; Steriade et al, 1986). Οι ανωτέρω ηλεκτροφυσιολογικές παρατηρήσεις δείχνουν αυξημένους βαθμούς απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης κατά τη διάρκεια καταστάσεων που σχετίζονται με τον μονής αιχμής τύπο δραστηριότητας, υποδηλώνοντας ότι οι απαγωγές ώσεις του LC συνεισφέρουν στην επαγωγή αυτής της δραστηριότητας (Aston-Jones and Bloom, 1981a ; Foote et al, 1980). Συμφώνως με αυτήν την υπόθεση, δείχθηκε ότι, *in vitro*, η νοραδρεναλίνη επάγει μια μετατόπιση στο μοτίβο πυροδότησης των φλοιικών και θαλαμικών νευρώνων από έναν κατά ξεσπάσματα τύπο σε έναν μονής αιχμής τύπο (McCormick, 1989 ; McCormick and Prince, 1988 ; Pape and McCormick, 1989). Η ικανότητα της νοραδρεναλίνης να επάγει τον μονής αιχμής τύπο δραστηριότητας εμπλέκει δράσεις τόσο των  $\alpha_1$ - όσο

και των β-υποδοχέων (McCormick et al, 1991). Η δράση της νοραδρεναλίνης πάνω στη βασική δραστηριότητα των φλοιικών και θαλαμικών νευρώνων είναι παρόμοια με αυτήν άλλων εξωθαλαμικών φλοιικών προσαγωγών ιών, συμπεριλαμβανομένων των χολινεργικών (McCormick, 1989 ; McCormick and Prince, 1986), σεροτονινεργικών (Pape and McCormick, 1989) και ντοπαμινεργικών (Lewis and O'Donnell, 2000) συστημάτων.

### **1.13.3 Τα αποτελέσματα του χειρισμού της νοραδρενεργικής νευροδιαβίβασης του LC πάνω στο EEG και τους συμπεριφορικούς δείκτες της εγρήγορης**

Γενικά, οι βλάβες των νοραδρενεργικών συστημάτων απέτυχαν να προκαλέσουν ισχυρές και διατηρημένες αλλαγές στους συμπεριφορικούς και/ή EEG δείκτες της εγρήγορης (Jones et al, 1977 ; Lidbrink, 1974 ; Vanderwolf and Robinson, 1981). Ωστόσο, η ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων περιπλέκεται από τις επαγόμενες από τη βλάβη αντισταθμιστικές αποκρίσεις που συμβαίνουν μέσα στα κεντρικά νοραδρενεργικά συστήματα, όπως δείχθηκε πιο πάνω.

Οι υπνωτικές επιδράσεις της συστημικής, ICV, ή μέσα στο εγκεφαλικό στέλεχος χορήγησης  $\alpha_2$ -αγωνιστών, οι οποίες καταστέλλουν οξέως τη νευρωνική δραστηριότητα εκφόρτισης του LC και την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης έρχονται να υποστηρίξουν την ύπαρξη κάποιου ρόλου του νοραδρενεργικού συστήματος του LC στους συμπεριφορικούς και EEG δείκτες της εγρήγορης (De Sarro et al, 1987, 1988, 1989 ; Gatti et al, 1988 ; Waterman et al, 1988). Κλινικά, λόγω της ικανότητάς τους να μειώνουν την αποτελεσματική δόση αναισθησίας, οι  $\alpha_2$ -αγωνιστές συχνά χρησιμοποιούνται ως βοηθοί στη χειρουργική αναισθησία ( Bloor and Flacke, 1982 ; Kaukinen and Pyykko, 1979). Αυτές οι υπνωτικές επιδράσεις των  $\alpha_2$ -αγωνιστών είναι οι αντίθετες από αυτές που παρατηρούνται μετά από εγχύσεις μέσα στο εγκεφαλικό στέλεχος ενός  $\alpha_2$ -ανταγωνιστή (De Sarro et al, 1988, 1989). Παρά τη συνέπεια αυτών των παρατηρήσεων, η σαφής ερμηνεία της εμπλοκής του LC σε αυτές τις επιδράσεις παρεμποδίζεται από την έλλειψη ανατομικής ειδικότητας αυτών των χειρισμών.

Το μικρό μέγεθος του LC, που τοποθετείται πολύ κοντά σε μια ποικιλία δομών του εγκεφαλικού στελέχους, είναι μια μεγάλη πρόκληση για τον επιλεκτικό χειρισμό των νευρωνικών ρυθμών εκφόρτισης του LC. Ένας συνδυαστικός ανιχνευτής καταγραφής / έγχυσης περιγράφηκε πρόσφατα και επιτρέπει μεγαλύτερο

βαθμό ανατομικής εντόπισης των ενδοϊστικών εγχύσεων (Adams and Foote, 1988). Χρησιμοποιώντας αυτήν την προσέγγιση, οι Berridge και Foote (1991) έδειξαν ότι η μονόπλευρη ενεργοποίηση του LC, που προκαλείται από εγχύσεις 150 nl του χολινεργικού ανταγωνιστή bethanechol, οδήγησε σε μια ισχυρή αμφίπλευρη ενεργοποίηση του φλοιικού και του ιπποκαμπικού EEG. Ένας αριθμός παρατηρήσεων έδειξε μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της ενεργοποίησης του LC και της EEG ενεργοποίησης του πρόσθιου εγκεφάλου, οι οποίες περιλάμβαναν : (1) αποτελέσματα από μελέτες χαρτογράφησης, (2) το γεγονός ότι η αυξημένη νευρωνική εκφόρτιση του LC πάντα προηγούνταν της EEG ενεργοποίησης και (3) την ικανότητα της προ-αγωγής (pretreatment) με έναν β-ανταγωνιστή να παρεμποδίζει την EEG ενεργοποίηση που τυπικά παρατηρείται μετά την επαγόμενη από την bethanechol ενεργοποίηση του LC.

Επιπρόσθετες μελέτες κατέδειξαν ότι η αμφίπλευρη καταστολή της νευρωνικής δραστηριότητας εκφόρτισης του LC μέσω μικρών (35 nl) εγχύσεων ενός  $\alpha_2$ -αγωνιστή προκάλεσε μια ισχυρή αύξηση στη δραστηριότητα αργών κυμάτων στο φλοιικό και το ιπποκαμπικό EEG. Είναι ενδιαφέρον το ότι ακόμα και ελάχιστη (δηλ. 10% των βασικών επιπέδων) δραστηριότητα νευρωνικής εκφόρτισης μονοπλεύρως ήταν αρκετή για τη διατήρηση αμφίπλευρης προσεγκεφαλικής ενεργοποίησης (Berridge et al, 1993). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι ελάχιστη δραστηριότητα εκφόρτισης των LC νευρώνων μέσα σε ένα ημισφαίριο επαρκεί για τη διατήρηση αμφίπλευρης ενεργοποίησης του πρόσθιου εγκεφάλου. Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με προηγούμενες παρατηρήσεις που έβρισκαν μειωμένη, αλλά όχι απύουσα, δραστηριότητα εκφόρτισης του LC σε ζώα που ήταν εμφανώς ξύπνια, αλλά απασχολημένα με δραστηριότητες αυτό-περιποίησης ή γενετήσιας ολοκλήρωσης (Aston-Jones and Bloom, 1981a). Σε συνδυασμό, αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι ο LC είναι ένας ισχυρός τροποποιητής της προσεγκεφαλικής EEG κατάστασης, με την μονόπλευρη δραστηριότητα εκφόρτισης των LC νευρώνων να σχετίζεται αιτιακά με την αμφίπλευρη διατήρηση των μοτίβων EEG δραστηριότητας που σχετίζονται με την εγρήγορη.



#### **1.13.4 Η επαυξημένη εκφόρτιση του LC συνεισφέρει στην επαγόμενη από το στρες ενεργοποίηση του EEG του πρόσθιου εγκεφάλου**

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, οι στρεσογόνοι παράγοντες αυξάνουν τους ρυθμούς τονικής εκφόρτισης του LC. Δεδομένου ότι η κατάσταση του στρες σχετίζεται τυπικά με επαυξημένη εγρήγορηση, προτείνεται ότι η επαγόμενη από το στρες ενεργοποίηση των ρυθμών νευρωνικής εκφόρτισης του LC συνεισφέρει στις επαγόμενες από στρεσογόνους παράγοντες αυξήσεις στην εγρήγορηση. Σύμφωνα με αυτό, η επαγόμενη από το στρες της υπότασης ενεργοποίηση του LC σχετίζεται με μια ενεργοποίηση του φλοιικού και ιπποκαμπικού EEG. Η αμφίπλευρη καταστολή της νευρωνικής δραστηριότητας του LC μέσω περι-LC εγχύσεων ενός  $\alpha_2$ -αγωνιστή (κλονιδίνης) παρεμπόδισε την επαγόμενη από την υπόταση EEG ενεργοποίηση (Page et al, 1993). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν μια εξάρτηση της επαγόμενης από το υποτασικό στρες ενεργοποίησης του πρόσθιου εγκεφάλου από το νοραδρενεργικό σύστημα του LC.

#### **1.13.5 Η νοραδρεναλίνη δρα μέσα στον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο για την τροποποίηση του προσεγκεφαλικού EEG και της συμπεριφορικής δραστηριότητας**

Οι προαναφερθείσες μελέτες καταδεικνύουν έναν ρόλο των LC νευρώνων στη ρύθμιση της κατάστασης της προσεγκεφαλικής δραστηριότητας. Παραμένει ακόμα να διαφωτισθεί ολόκληρη η σειρά των θέσεων μέσα στις οποίες δρουν οι νοραδρενεργικές απαγωγές ώσεις για να τροποποιήσουν τη συμπεριφορική κατάσταση. Πιθανές θέσεις είναι φλοιικές και θαλαμικές περιοχές, βασικές προσεγκεφαλικές περιοχές και περιοχές εγκεφαλικού στελέχους. Βασικές προσεγκεφαλικές δομές που εμπλέκονται στη ρύθμιση της φλοιικής και ιπποκαμπικής δραστηριότητας είναι η γενική περιοχή του βασικού προσεγκεφάλου περιλαμβάνοντας την έσω διαφραγματική περιοχή / διαγώνια ζώνη του Broca (MS : medial septal area/diagonal band of Broca) (Berridge et al, 1996 ; Berridge and Foote, 1996 ; Buzsaki et al, 1983 ; Smythe et al, 1991), η γενική περιοχή του πρόσθιου υποθαλάμου, περιλαμβάνοντας την έσω προοπτική περιοχή του υποθαλάμου (MPOA : medial preoptic area) (Berridge et al, 1999 ; Findley and Heyward, 1969 ; Mallick

and Alam, 1992 ; McGinty and Sterman, 1968 ; Sherin et al, 1996), και η ανώνυμη ουσία (SI : substantia innominata) (Buzsaki et al, 1988 ; Metherate et al, 1992). Κάθε μία από αυτές τις περιοχές δέχεται μια σχετικά πυκνή νοραδρενεργική εννεύρωση και έτσι θα μπορούσε να εμπλέκεται στη νοραδρενεργική τροποποίηση της δραστηριότητας του πρόσθιου εγκεφάλου (Swanson and Hartman, 1975 ; Zaborszky et al, 1991a, b).

Η έσω διαφραγματική περιοχή είναι μια μεγάλη πηγή προσαγωγών εισόδων στον ιππόκαμπο και ασκεί μια ισχυρή τροποποιητική επιρροή πάνω στα EEG μοτίβα δραστηριότητας του ιπποκάμπου (Buzsaki et al, 1983). Ομοίως, η ανώνυμη ουσία εννευρώνει ευρέως το νεοφλοιό και ασκεί μια ισχυρή τροποποιητική επιρροή πάνω στα EEG μοτίβα δραστηριότητας του φλοιού (Buzsaki et al, 1988 ; Metherate et al, 1992). Έτσι, η τροποποιητική επιρροή του LC πάνω στη φλοιική και ιπποκαμπική νευρωνική δραστηριότητα που περιγράφηκε πιο πάνω θα μπορούσε να εμπλέκει ταυτόχρονες δράσεις της νοραδρεναλίνης μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή και την ανώνυμη ουσία. Για να εξετασθεί αυτή η υπόθεση, έγιναν εγχύσεις νοραδρεναλίνης ή νοραδρενεργικών αγωνιστών μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή και την ανώνυμη ουσία σε αναισθητοποιημένα ζώα. Μικρές (150 nl), μονόπλευρες εγχύσεις ενός β-αγωνιστή μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή προκάλεσαν μια ισχυρή και διατηρημένη αμφίπλευρη ενεργοποίηση τόσο του φλοιού όσο και του ιπποκαμπικού EEG με έναν λανθάνων χρόνο απόκρισης περίπου 3-8 λεπτά στους αναισθητοποιημένους με halothane αρουραίους (Berridge et al, 1996). Σε αντίθεση, αμφίπλευρες, αλλά όχι μονόπλευρες, εγχύσεις ενός β-ανταγωνιστή παρεμπόδισαν τη φλοιική και ιπποκαμπική EEG ενεργοποίηση που επαγόταν είτε από την ενεργοποίηση του LC (Berridge and Wifler, 2000) είτε από την ενεργοποίηση που συμβαίνει αυθόρμητα στον ελαφρώς αναισθητοποιημένο αρουραίο (Berridge et al, 1996). Αυτές οι τροποποιητικές του EEG δράσεις της νοραδρεναλίνης μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή βρίσκονταν σε αντίθεση με αυτές που παρατηρούνται μετά από εγχύσεις μέσα στην ανώνυμη ουσία, όπως θα αναφερθεί πιο κάτω.

Για την αξιολόγηση του βαθμού στον οποίο οι νοραδρενεργικές απαγωγές ώσεις δρουν μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή για την τροποποίηση της συμπεριφορικής κατάστασης, απουσία αναισθησίας, εξετάστηκαν οι συμπεριφορικές και οι επιδράσεις των εγχύσεων β- και α<sub>1</sub>-αγωνιστών στα EEG/EMG μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή σε μη αναισθητοποιημένους, κοιμώμενους αρουραίους, με τη

χρήση μεθόδων που επιτρέπουν τη διεξαγωγή εγχύσεων χωρίς να διαταράσσεται το ζώο [π.χ. εγχύσεις που ελέγχονται από μακριά (Berridge and Foote, 1996)]. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, εγχύσεις είτε ενός β-αγωνιστή (Berridge and Foote, 1996) είτε ενός α<sub>1</sub>-αγωνιστή (Berridge et al, 2003) μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή προκάλεσαν μια ισχυρή και διατηρημένη αύξηση στο χρόνο που το ζώο έμεινε ξύπνιο και μια σχεδόν ολοκληρωτική καταστολή του REM ύπνου. Συμπεριφορικά, η επαγόμενη από β- ή α<sub>1</sub>-αγωνιστές εγρήγορση έμοιαζε με αυθόρμητο ξύπνημα. Παρατηρούνται επίσης προσθετικές δράσεις της ταυτόχρονης διέγερσης των β- και α<sub>1</sub>-υποδοχέων μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή που προάγουν την εγρήγορση (Berridge et al, 2003). Παρόμοιες δοσοεξαρτώμενες επιδράσεις που προάγουν την εγρήγορση παρατηρούνται μετά από εγχύσεις αμφεταμίνης μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή (Berridge et al, 1999), σύμφωνα προς τις δράσεις αναστολής της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης που επιδεικνύει η αμφεταμίνη (Kuczenski and Segal, 1994).

Η έσω διαφραγματική περιοχή, είναι μια ανατομικώς σύνθετη περιοχή που περιέχει νευρώνες που εντοπίζονται μέσα στο έσω διάφραγμα, το κάθετο σκέλος της διαγώνιας ζώνης του Broca, τις νήσους του Calleja, και το κέλυφος του επικλινούς πυρήνα. Το κέλυφος του επικλινούς πυρήνα έχει ανατομικές συνδέσεις με μια ποικιλία δομών που σχετίζονται με το μεταιχμιακό και το αυτόνομο σύστημα και συνεπώς θα μπορούσε να τροποποιήσει συγκεκριμένες πλευρές της εγρήγορσης (Deutch, 1993 ; Zahm and Brog, 1992). Ωστόσο, τα αποτελέσματα φαρμακολογικών μελετών χαρτογράφησης υποδηλώνουν ότι η περιοχή του κελύφους του επικλινούς πυρήνα δεν είναι η πρωταρχική θέση μέσα στην οποία οι νοραδρενεργικοί υποδοχείς δρουν για να τροποποιήσουν την EEG / συμπεριφορική κατάσταση (Berridge et al, 1996 ; Berridge and Foote, 1996 ; Berridge et al, 1999). Περαιτέρω, αν και το κέλυφος του επικλινούς πυρήνα δέχεται μια μετρίως πυκνή νοραδρενεργική εννεύρωση (Berridge et al, 1997), ο LC δεν φαίνεται να είναι κύρια πηγή νοραδρενεργικών απαγωγών ινών προς το κέλυφος του επικλινούς πυρήνα (Delfs et al, 1998).

Μέσα στα όρια της χρονικής ανάλυσης των EEG μέτρων (περίπου 1-2 sec), παρατηρήθηκε σχεδόν ταυτόχρονη ενεργοποίηση των φλοιικών και ιπποκαμπικών EEG μετά από εγχύσεις νοραδρενεργικού αγωνιστή μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή. Ένας αριθμός πιθανών ανατομικών υποστρωμάτων θα μπορούσε να υποστηρίξει τη συντονισμένη ενεργοποίηση της φλοιικής και ιπποκαμπικής EEG

δραστηριότητας, συμπεριλαμβανομένου και μέσω MS απαγωγών ινών προς άλλες περιοχές που εμπλέκονται στη ρύθμιση της κατάστασης, όπως είναι ο υποθάλαμος, ο θάλαμος ή ο μεσεγκέφαλος. Τέτοιες απαγωγές ίνες θα μπορούσαν να είναι είτε άμεσες προβολές προς αυτές τις περιοχές (Cunningham et al, 1993 ; Meibach and Sigel, 1977 ; Swanson and Cowan, 1979) είτε έμμεσες μέσω υποκαμπικών απαγωγών ινών (Ino et al, 1988 ; Swanson and Cowan, 1977 ; Walaas and Fonnum, 1980).

Για να αξιολογηθεί η έκταση στην οποία οι δράσεις της νοραδρεναλίνης μέσα στην ανώνυμη ουσία θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην εξαρτώμενη από τον LC τροποποίηση της προσεγκεφαλικής EEG δραστηριότητας, του EEG και των συμπεριφορικών επιδράσεων της νοραδρεναλίνης, εξετάστηκαν οι εγχύσεις  $\alpha_1$ - ή  $\beta$ -αγωνιστών μέσα στην ανώνυμη ουσία σε αναισθητοποιημένους και σε μη αναισθητοποιημένους, κοιμώμενους αρουραίους. Σε αντίθεση με αυτό που παρατηρείται με τις εγχύσεις μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή, αυτές οι εγχύσεις απέτυχαν να αλλάξουν τους EEG και/ή συμπεριφορικούς δείκτες εγρήγορης, ακόμη και με όγκους έγχυσης δραστικά μεγαλύτερους από αυτούς που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες της έσω διαφραγματικής περιοχής (Berridge et al, 1996 ; Berridge and O'Neill, 2001). Η μόνη εξαίρεση σε αυτό παρατηρήθηκε με την υψηλότερη δόση νοραδρεναλίνης που δοκιμάστηκε, όπου το εύρος και η διάρκεια της εγρήγορης ήταν κατά πολύ μικρότερα από αυτά που παρατηρήθηκαν με εγχύσεις μέσα στη γειτονική έσω προστική περιοχή, όπως θα δούμε πιο κάτω. Επιπλέον, ακόμη και υψηλές δόσεις αμφεταμίνης που εγχύθηκαν μέσα στην ανώνυμη ουσία δεν είχαν καμία επίδραση πάνω στους EEG και/ή συμπεριφορικούς δείκτες της εγρήγορης (Berridge et al, 1999). Η γενική έλλειψη EEG απόκρισης στην έγχυση νοραδρενεργικού αγωνιστή μέσα στην ανώνυμη ουσία βρίσκεται σε αντίθεση με τις ισχυρές ενεργοποιητικές του EEG επιδράσεις των εγχύσεων γλουταμινικού μέσα στην ανώνυμη ουσία (Berridge et al, 1996 ; Metherate et al, 1992). Ειδομένα μαζί αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι αν και η ανώνυμη ουσία τροποποιεί την προσεγκεφαλική νευρωνική δραστηριότητα, αυτή η δράση είναι σχετικά αναισθητη στη νοραδρενεργική νευροδιαβίβαση.

Όσον αφορά τώρα το ρόλο της MPOA, δεδομένα δείχνουν ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση της συμπεριφορικής κατάστασης. Για παράδειγμα, η ηλεκτρική διέγερση της MPOA αλλάζει τα μοτίβα ύπνου – εγρήγορης (Hernandez and Chavez, 1963 ; Sterman and Clemente, 1962). Εγχύσεις είτε νοραδρεναλίνης, είτε  $\alpha_1$ - ή  $\beta$ -αγωνιστών

μέσα στην MPOA σε μη αναισθητοποιημένα ζώα αυξάνουν το χρόνο που είναι ξυπνητά (Berridge et al, 1996, 1999 ; Berridge and Foote, 1996 ; Kumar et al, 1986 ; Mallick and Alam, 1992 ; Sood et al, 1997 ; Yamaguchi et al, 1963a). Όταν εγχύθηκαν σε κοιμώμενους αρουραίους, η αύξηση που παρατηρήθηκε στην εγρήγορηση με αυτές τις εγχύσεις συνοδεύεται από μειώσεις στον REM ύπνο και τον ύπνο αργών κυμάτων, αποτέλεσμα παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται με τις εγχύσεις μέσα στην έσω διαφραγματική περιοχή (Berridge and O'Neil, 2001). Αυξημένη εγρήγορηση παρατηρείται όταν οι βελόνες έγχυσης τοποθετούνται καθ'όλο το προσθιο-οπίσθιο μήκος της MPOA, αλλά όχι όταν οι βελόνες έγχυσης τοποθετούνται αμέσως οπισθίως, ή πλαγίως, της MPOA (Berridge and O'Neil, 2001). Ομοίως με αυτό που παρατηρείται στην έσω διαφραγματική περιοχή, η ταυτόχρονη διέγερση των  $\beta$ - και  $\alpha_1$ -υποδοχέων μέσα στην MPOA ασκεί προσθετικές επιδράσεις που προάγουν την εγρήγορηση (Berridge et al, 2003). Επίσης παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται για την έσω διαφραγματική περιοχή, δόσοεξαρτώμενες, προαγωγικές της εγρήγορης επιδράσεις παρατηρούνται μετά από εγχύσεις αμφεταμίνης μέσα, αλλά όχι έξω, από την MPOA (Berridge and O'Neil, 2001).

Οι προαγωγικές της εγρήγορης δράσεις των ενδο-MPOA εγχύσεων νοραδρεναλίνης και  $\alpha_1$ - και  $\beta$ -αγωνιστών δεν συμφωνούν με μια μείωση στην εγρήγορηση που αναφέρθηκε μετά από καταστροφή των προβλητικών στην MPOA νοραδρενεργικών ινών (Kumar et al, 1993). Δεδομένου ότι αυτές οι βλάβες διέκοψαν τις προαγωγικές της εγρήγορης δράσεις των εγχύσεων νοραδρεναλίνης ή  $\beta$ -αγωνιστών μέσα στην MPOA (Sood et al, 1997), προτάθηκε ότι οι προαγωγικές της εγρήγορης δράσεις των εγχύσεων νοραδρεναλίνης μέσα στην MPOA απορρέουν από την  $\alpha_2$ - και  $\beta$ -διαμεσολαβούμενη καταστολή της απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης. Ωστόσο, αυτός ο μηχανισμός δεν εξηγεί τις προαγωγικές της εγρήγορης δράσεις των  $\alpha_1$ -αγωνιστών που εγχέονται μέσα στην MPOA και δρουν άμεσα (Berridge and O'Neil, 2001). Όπως προβλέπεται από τις προαγωγικές της εγρήγορης δράσεις των εγχύσεων νοραδρεναλίνης σε απείραχτα ζώα, οι εγχύσεις ενός  $\alpha_2$ -αγωνιστή ή ενός  $\alpha_2$ -ανταγωνιστή μέσα στην MPOA ασκούν κατασταλτικές και προαγωγικές της εγρήγορης επιδράσεις, αντίστοιχα (Swiergiel et al, 1992). Σε αντίθεση με αυτές τις παρατηρήσεις, πιο πρόσφατες μελέτες έχουν παρατηρήσει το αντίθετο μοτίβο στις επιδράσεις πάνω στον ύπνο και την εγρήγορηση μετά από εγχύσεις αυτών των φαρμάκων μέσα στην MPOA (Ramesh and Kumar, 1998 ; Ramesh et al, 1995). Ωστόσο, σε αυτές τις τελευταίες μελέτες, η επαγόμενη από  $\alpha_2$ -

αγωνιστές αύξηση της εγρήγορης (καθορισμένη από EEG καταγραφές) συνοδεύτηκε από μετρίως αργής συχνότητας (αλλά μεγαλύτερη από 3-4 Hz) μεγάλου εύρους φλοιική EEG δραστηριότητα, σύμφωνη με μια υπνωτική δράση αυτών των εγχύσεων. Η εξήγηση για την απόκλιση μεταξύ αυτών των μελετών και για τη διάσταση μεταξύ των EEG και των συμπεριφορικών δεικτών της εγρήγορης δεν είναι σαφής. Είναι πιθανόν οι μετασυναπτικοί  $\alpha_2$ -υποδοχείς που εντοπίζονται μέσα στην ΜΡΟΑ να τροποποιούν επίσης τη συμπεριφορική κατάσταση. Στον προμετωπιαίο φλοιό, οι μετασυναπτικοί  $\alpha_1$ - και  $\alpha_2$ -υποδοχείς ασκούν αντίθετες επιδράσεις σε δοκιμασίες εργαζόμενης μνήμης (μνήμης εργασίας) (Arnsten, 2001).

### 1.14 Συνεργικές δράσεις του αποκλεισμού των $\alpha_1$ - και $\beta$ -υποδοχέων

Όπως περιγράφηκε πιο πάνω, οι  $\alpha_1$ - ή οι  $\beta$ -υποδοχείς ασκούν μοναδικές και προσθετικές δράσεις που προάγουν την εγρήγορη, το άθροισμα των οποίων συνεισφέρει στη συνολική κατάσταση εγρήγορης του ζώου. Δεδομένου αυτού, θα μπορούσε να προταθεί ότι ο συνδυασμένος αποκλεισμός των  $\alpha_1$ - και  $\beta$ -υποδοχέων θα ήταν απαραίτητος για να επηρεαστούν σημαντικά οι EEG και οι συμπεριφορικοί δείκτες της εγρήγορης. Σε υποστήριξη αυτής της υπόθεσης, η συνδυασμένη χορήγηση ενός  $\beta$ -ανταγωνιστή (τιμολόλη, ICV) και ενός  $\alpha_1$ -ανταγωνιστή (πραζοσίνη, IP) έχει ως αποτέλεσμα μια έκδηλη αύξηση στη δραστηριότητα μεγάλου εύρους, αργών κυμάτων στο φλοιικό EEG σε ζώα εκτεθειμένα σε ένα αυξητικό της εγρήγορης, φωτεινό νέο περιβάλλον (Berridge and España, 2000). Αυτή η αύξηση στην αργών κυμάτων δραστηριότητα βρίσκεται σε αντίθεση με τις ελάχιστες EEG επιδράσεις που παρατηρούνται μετά είτε από ICV χορήγηση ενός  $\beta$ -ανταγωνιστή ή με τις υψηλής τάσης αιχμές που προκαλούνται από τη συστηματική χορήγηση μόνον ενός  $\alpha_1$ -ανταγωνιστή (Buzsaki et al, 1991). Ο βαθμός στον οποίο η αργών κυμάτων δραστηριότητα παρατηρείται με συνδυασμένο αποκλεισμό των  $\alpha_1/\beta$ -υποδοχέων εξαρτάται από το χρόνο παραμονής στην πειραματική συσκευή. Έτσι, αν και οι επαγόμενες από τους  $\alpha_1$ -ανταγωνιστές αιχμές υψηλής τάσης ή η επαγόμενη από  $\alpha_1/\beta$ -ανταγωνιστές δραστηριότητα αργών κυμάτων παρατηρούνται συνήθως σε μικρό βαθμό κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 λεπτών της δοκιμασίας, το εύρος αυτών των αποκρίσεων αυξάνει κατά την μετέπειτα δοκιμαστική περίοδο. Αυτό υποδηλώνει ότι αν και η παρεμπόδιση της νοραδρενεργικής νευροδιαβίβασης στους  $\beta$ - και  $\alpha_1$ -

υποδοχείς έχει μια έκδηλη επίδραση πάνω στη συμπεριφορική κατάσταση, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες υψηλής εγρήγορης αυτή η επίδραση μπορεί να είναι ελάχιστη. Μια έκδηλη καταστολή της συμπεριφορικής δραστηριότητας παρατηρήθηκε επίσης μετά από συνδυασμένο  $\alpha_1$ - και  $\beta_1$ -αποκλεισμό, γεγονός που υποδηλώνει την εμπλοκή των  $\beta_1$ -υποδοχέων στη ρύθμιση της συμπεριφορικής κατάστασης (Stone, 1999).

Σε αντίθεση με αυτό που παρατηρείται στην μη αναισθητη κατάσταση, στον αναισθητοποιημένο αρουραίο, ο κεντρικώς χορηγούμενος  $\beta$ -ανταγωνιστής αυξάνει τους φλοιικούς και ιπποκαμπικούς EEG δείκτες της αναισθησίας (Berridge et al, 1996 ; Berridge and Foote, 1991) και αναστέλλει την επαγόμενη από την αμφεταμίνη φλοιική EEG ενεργοποίηση (Berridge and Morris, 2000). Έτσι, στο μη αναισθητοποιημένο ζώο, ο αποκλεισμός των  $\alpha_1$ -υποδοχέων στενότερα μιμείται την ευαισθησία του προσεγκεφαλικού EEG στον αποκλεισμό των νοραδρενεργικών  $\beta$ -υποδοχέων που παρατηρείται στην αναισθητη κατάσταση. Παραμένει να καθοριστεί το γιατί ο αποκλεισμός των  $\beta$ -υποδοχέων επαρκεί για την παρεμπόδιση της ενεργοποίησης του πρόσθιου εγκεφάλου παρουσία αναισθησίας αλλά όχι απουσία αναισθησίας.

Οι προαναφερθείσες παρατηρήσεις δείχνουν ότι μέσω των συνδυασμένων δράσεων των  $\alpha_1$ - και  $\beta$ -υποδοχέων, τα νοραδρενεργικά συστήματα είναι ένα ολοκληρωτικό στοιχείο της νευρικής αρχιτεκτονικής που υποστηρίζει την ενεργοποίηση του πρόσθιου εγκεφάλου στην ενεργή εγρήγορη. Οι Vanderwolf και Robinson (1981) έχουν προτείνει ότι η συμπεριφορά μπορεί να διαιρεθεί σε δύο γενικές κατηγορίες. Η πρώτη, που καλείται Τύπος I, μπορεί να αναφερθεί ως εκούσια ή σκόπιμη και περιλαμβάνει συμπεριφορές όπως το βάδισμα, το τρέξιμο και μεμονωμένες κινήσεις του κεφαλιού. Αυτές οι συμπεριφορές πάντα συσχετίζονται με την ιπποκαμπική EEG ενεργοποίηση (π.χ. θήτα δραστηριότητα). Οι Τύπου II συμπεριφορές περιλαμβάνουν το γλείψιμο, το μάσημα και την αυτοπεριποίηση και δεν σχετίζεται με την ιπποκαμπική θήτα δραστηριότητα. Αυτό έχει ενδιαφέρον στο ότι αυτή η γενική ταξινόμηση των συμπεριφορών συσχετίζεται με τη δραστηριότητα της νευρωνικής εκφόρτισης του LC (Aston-Jones and Bloom, 1981a). Έτσι, κατά τη διάρκεια αυτοματοποιημένων συμπεριφορών όπως είναι η αυτοπεριποίηση και η πρόσληψη τροφής, οι LC νευρώνες επιδεικνύουν χαμηλούς ρυθμούς εκφόρτισης. Ωστόσο, όταν το ζώο κουνά το κεφάλι του για να προσέξει το περιβάλλον ή

απασχολείται σε άλλες κατευθυνόμενες προς το περιβάλλον συμπεριφορές, οι ρυθμοί εκφόρτισης του LC αυξάνουν.

### **1.15 Τροποποιητικές δράσεις του νοραδρενεργικού συστήματος του LC πάνω στην επεξεργασία της αισθητικής πληροφορίας μέσα στα φλοιικά και θαλαμικά κυκλώματα**

Μία από τις ιδιότητες του ΚΝΣ είναι η ικανότητα εξαγωγής λεπτομερέστατης πληροφορίας από το αισθητικό περιβάλλον. Ωστόσο, προκειμένου για έναν οργανισμό να χρησιμοποιήσει επαρκώς και κατάλληλα το συνεχές ρεύμα της εισερχόμενης πληροφορίας, πρέπει να μπορεί να ρυθμίζει την ευαισθησία αυτής της διαδικασίας καθώς και να εστιάζει σε αυτό το τμήμα της αισθητικής εισόδου που είναι νέο ή σχετικό με ένα επερχόμενο έργο. Μια τέτοια ρύθμιση των ικανοτήτων αισθητικής επεξεργασίας αναπαριστά την ουσία της ικανότητας ενός οργανισμού να αποκρίνεται και να προσαρμόζεται σε μεταβαλλόμενες περιβαλλοντικές συνθήκες και συμπεριφορικά απρόοπτα (Kahneman, 1973). Αν και η εξαρτώμενη από την κατάσταση ρύθμιση της αισθητικής αντίληψης μπορεί εύκολα να δείχθει σε συμπεριφορικά πειράματα, ούτε η κυτταρική βάση ούτε οι μηχανισμοί των κυκλωμάτων που ευθύνονται για αυτήν τη διάσταση της λειτουργίας του ΚΝΣ δεν έχουν πλήρως διαφωτισθεί. Μελέτες που στόχευαν στο χαρακτηρισμό φυσιολογικών αντιστοίχων της προσοχής και της εγρήγορης εξέτασαν τη συναπτική αποτελεσματικότητα και τη φλοιική νευρωνική απαντητικότητα κατά τη διάρκεια διάφορων σταδίων του κύκλου ύπνου – εγρήγορης (Evarts, 1960 ; Steriade, 1969). Γενικά, η φλοιική νευρωνική απόκριση στη συναπτική είσοδο διευκολύνεται κατά την εγρήγορη. Αυτή η διευκόλυνση μπορεί είτε να πάρει την μορφή μιας αύξησης στον αριθμό των προκαλούμενων αιχμών ανά ερέθισμα είτε να παρουσιάσει μια επαύξηση της καταστολής της αυθόρμητης εκφόρτισης. Επιπρόσθετα ηλεκτροφυσιολογικά πειράματα ερεύνησαν την επίδραση της συμπεριφοράς προσοχής ή της εγρήγορης πάνω στη διεγερσιμότητα των φλοιικών νευρώνων σε ξυπνητά ζώα (Bushnell et al, 1981 ; Hyvarinen et al, 1980 ; Livingstone and Hubel, 1981 ; Mountcastle et al, 1981 ; Pflugst et al, 1977). Σε όλες τις περιπτώσεις, οι νευρωνικές αποκρίσεις διευκολύνθηκαν σε σχέση με τις συνθήκες ελέγχου κατά τη διάρκεια συμπεριφορικών έργων που απαιτούν επιλεκτική προσοχή. Σε πολλές από



αυτές τις αναφορές οι συγγραφείς συζητούν την πιθανότητα η έξοδος από το νοραδρενεργικό σύστημα του LC να είναι υπεύθυνη για τη διαμεσολάβηση των παρατηρούμενων σχετιζόμενων με την προσοχή αυξήσεων στην απαντητικότητα των φλοιικών νευρώνων.

### **1.16 Η νοραδρεναλίνη προκαλεί μακροπρόθεσμες αλλαγές στη συναπτική αποτελεσματικότητα μέσα σε νευρωνικά σύνολα**

Οι εξαρτώμενες από τον LC αλλαγές στην απαντητικότητα προς την προσαγωγή πληροφορία παρατηρούνται και στο επίπεδο πολυπληθών νευρωνικών συνόλων. Για παράδειγμα, ισχυρές τροποποιητικές δράσεις της νοραδρεναλίνης έχουν παρατηρηθεί σε ένα εκτενώς μελετημένο κυτταρικό μοντέλο μνήμης, την μακροπρόθεσμη ενίσχυση (LTP : long-term potentiation). Η LTP αναφέρεται σε μια εξαρτώμενη από τη χρήση, μακράς διάρκειας αύξηση στη συναπτική δύναμη ή αποτελεσματικότητα. Έτσι, όταν οι διεγερτικές συνάψεις διεγείρονται γρήγορα και επαναλαμβανόμενα, για σύντομες περιόδους (τετανική διέγερση), οι μετασυναπτικοί νευρώνες γεννούν δυναμικά ενεργείας πιο εύκολα σε μια επόμενη διέγερση. Αυτή η επίδραση εκδηλώνεται ως μια επαύξηση του πληθυσμού των αιχμών στον ιππόκαμπο. Τρεις μορφές LTP έχουν περιγραφεί στον ιπποκαμπικό σχηματισμό : μία που εμπλέκει είσοδο από βρυώδεις ίνες στο CA3 του ιπποκάμπου (από την οδοντωτή έλικα), μία που εμπλέκει είσοδο από τις Schaffer παράλληλες ίνες προς την περιοχή CA1 (από τον ενδορρινικό φλοιό), και μία που εμπλέκει είσοδο από το διατιτραίνον μονοπάτι προς την οδοντωτή έλικα. Το ότι η LTP εύκολα παρατηρείται σε μια δομή που είναι κρίσιμη για τη λειτουργία της μνήμης έχει διεγείρει περισσότερο το ενδιαφέρον για την LTP ως ενός πιθανού μηχανισμού που αποτελεί τη βάση της μνήμης.

Έχει δειχθεί επανειλημμένως ότι η νοραδρεναλίνη επηρεάζει την LTP μέσα στην CA3 και την οδοντωτή έλικα. Για παράδειγμα, η εξάλειψη της νοραδρεναλίνης μειώνει τον πληθυσμό των αιχμών που παρατηρείται στην οδοντωτή έλικα (Stanton and Sarvey, 1985), ενώ η εφαρμογή νοραδρεναλίνης προκαλεί μια εξαρτώμενη από τη συχνότητα επαύξηση της LTP στο CA3 υποπεδίο (Hopkins and Johnston, 1984). Αυτές οι επιδράσεις φαίνεται ότι εξαρτώνται από τις δράσεις της νοραδρεναλίνης στους β-υποδοχείς (Hopkins and Johnston, 1988).

Η νοραδρεναλίνη επίσης προκαλεί μια μακράς διάρκειας επαύξηση της συναπτικής αποτελεσματικότητας τόσο στην οδοντωτή έλικα όσο και στην CA1 περιοχή του ιπποκάμπου *in vitro* απουσία τετανικής διέγερσης (Heginbotham and Dunwiddie, 1991 ; Stanton and Sarvey, 1987). Αυτές οι επιδράσεις επίσης φαίνεται να εμπλέκουν δράσεις της νοραδρεναλίνης στους β-υποδοχείς Heginbotham and Dunwiddie, 1991). *In vivo*, μια παρόμοια διευκόλυνση του πληθυσμού αιχμών παρατηρείται στην οδοντωτή έλικα μετά από αυξημένη νοραδρενεργική νευροδιαβίβαση που επάγεται από ενεργοποίηση του LC (Harley and Sara, 1992) , από χορήγηση  $\alpha_2$ -ανταγωνιστή (Segal et al, 1991) ή από άμεση εφαρμογή νοραδρεναλίνης (Stanton and Sarvey, 1987). Η ενισχυτική επίδραση της νοραδρεναλίνης στην οδοντωτή έλικα εμπλέκει δράσεις τόσο των β- όσο και των  $\alpha_1$ -υποδοχέων (Chaulk and Harley, 1998).

Είναι σημαντικό το ότι η επαύξηση της συναπτικής δύναμης μέσα στην οδοντωτή έλικα παρατηρείται μετά από αυξήσεις στο ρυθμό εκφόρτισης του LC που σχετίζονται με τη συμπεριφορά και ωθούνται από αισθητικά ερεθίσματα. Για παράδειγμα, οι LC νευρώνες επιδεικνύουν μια μικρής διάρκειας (περίπου 1-2 sec) αύξηση στη δραστηριότητα εκφόρτισης όταν ο αρουραίος συναντά ένα νέο ερέθισμα στο περιβάλλον (Vankov et al, 1995). Αυτή η επαγόμενη από τα νέα ερεθίσματα ενεργοποίηση του LC συνοδεύεται από μια μικρής διάρκειας (περίπου 20 sec) επαύξηση στον πληθυσμό των αιχμών μέσα στην οδοντωτή έλικα εις απόκριση στην ηλεκτρική διέγερση του διατιτραίνοντος μονοπατιού το οποίο εξασθενεί από προ-αγωγή (pretreatment) με β-ανταγωνιστή (Kitchigina and Vankov, 1997).

Μαζί, αυτές οι μελέτες επιδεικνύουν μια σημαντική και συντονισμένη επαύξηση της συναπτικής δύναμης μέσα στον ιπποκαμπικό σχηματισμό μετά την ενεργοποίηση του LC-νοραδρενεργικού συστήματος. Μια επιπρόσθετη μορφή εξαρτώμενης από τη νοραδρεναλίνη πλαστικότητας έχει επίσης περιγραφεί στο νεοφλοιό (Kirkwood et al, 1999). Σε αυτές τις μελέτες, παρατηρήθηκε ότι η νοραδρεναλίνη προκαλεί μια μακροπρόθεσμη συναπτική καταστολή (LTD : long-term depression) του πληθυσμού των αποκρίσεων που καταγράφονται από τη στιβάδα III του οπτικού φλοιού. Αυτές οι δράσεις της νοραδρεναλίνης φαίνεται ότι προέρχονται από δράσεις στους  $\alpha_1$ -υποδοχείς και εξαρτώνται από τη νευροδιαβίβαση στους NMDA υποδοχείς (Kirkwood et al, 1999).

Συνολικά, αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν έναν σημαίνων ρόλο του LC-νοραδρενεργικού συστήματος στη διαμεσολάβηση μακράς διάρκειας τροποποιήσεων

στη νευροδιαβίβαση μέσα σε μεγάλους πληθυσμούς προσεγκεφαλικών νευρώνων. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το ότι αυτές οι δράσεις παρατηρούνται σε δομές που υποστηρίζουν ανώτερου επιπέδου γνωσιακές διαδικασίες που εξαρτώνται από τη νευρωνική πλαστικότητα.

### **1.17 Δράσεις του LC-νοραδρενεργικού συστήματος στις εξαρτώμενες από την κατάσταση (state-dependent) γνωσιακές διαδικασίες**

Η εγρήγορηση σχετίζεται με επαυξημένη προσοχή και ευαισθησία στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Μέσα σε αυτήν την κατάσταση, η έκταση στην οποία ένα ζώο δεσμεύεται σε εστιασμένη έναντι σαρωτικής προσοχής ποικίλει ανάλογα με την περιβαλλοντική διαμόρφωση. Η ικανότητα εστίασης της προσοχής σε συγκεκριμένα περιβαλλοντικά ερεθίσματα για σταθερές περιόδους μπορεί να είναι βασική τόσο για τη φυσιολογική συμπεριφορά όσο και για την επιβίωση. Η εγρήγορηση, ένα μέτρο διατηρούμενης προσοχής (sustained attention) (Mackworth, 1970 ; Parasuraman, 1984 ; Warm and Jerison, 1984), συσχετίζεται υψηλώς με προσεγκεφαλικά μοτίβα νευρωνικής δραστηριότητας, όπως μετράται με το EEG (Makeig and Plow, 1993).

Έχει προταθεί ότι αυτή η σχέση μεταξύ των EEG μοτίβων δραστηριότητας και της εγρήγορησης μπορεί, εν μέρει, να προέρχεται από τις τροποποιητικές δράσεις του LC-νοραδρενεργικού συστήματος πάνω στην κατάσταση δραστηριότητας των προσεγκεφαλικών νευρώνων. Εις υποστήριξη ενός ρόλου του LC-νοραδρενεργικού συστήματος στην εγρήγορηση, διάφορες έρευνες έδειξαν μια υψηλή συσχέτιση μεταξύ των φασικών διακυμάνσεων στη δραστηριότητα εκφόρτισης του LC και της επίδοσης σε ένα τεστ εγρήγορησης στους πιθήκους (Aston-Jones et al, 1998, 1997 ; Raigkowski et al, 1994). Σε αυτό το τεστ, τα ζώα έπρεπε να πατήσουν έναν μοχλό όταν ανίχνευαν έναν οπτικό στόχο-ερέθισμα που βρισκόταν ανάμεσα σε μία σειρά μη-στόχων ερεθισμάτων. Οι σωστές συμπεριφορικές αποκρίσεις επιβραβεύονταν με προσφορά τροφής. Οι φασικές LC αποκρίσεις προκαλούνται προνομιακά από ερεθίσματα στόχους που εκμαιεύουν σωστές αποκρίσεις από το ζώο. Είναι σημαντικό το ότι αυτές οι LC αποκρίσεις προηγούνται της συμπεριφορικής απόκρισης. Όταν το ζώο αποτυγχάνει να αποκριθεί συμπεριφορικά στο ερέθισμα στόχο, οι φασικές LC αποκρίσεις απουσιάζουν. Η αντίστροφη εκπαίδευση καταδεικνύει ότι οι αποκρίσεις

των LC νευρώνων προς τα ερεθίσματα στόχους δεν εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά του ερεθίσματος και εξαρτώνται μόνο από το εάν ένα ερέθισμα είναι ένα σήμα στόχος. Έτσι, σε αυτό το τεστ, η φασική LC εκφόρτιση προκαλείται από αισθητικά ερεθίσματα τα οποία περιέχουν πληροφορίες σχετικά με την επίτευξη του στόχου και σχετίζεται με την εστιασμένη προσοχή σε αυτά τα ερεθίσματα.

Η σχέση μεταξύ της φασικής δραστηριότητας και της ανίχνευσης του στόχου εξαρτάται από την τονική δραστηριότητα εκφόρτισης : φασικές αποκρίσεις προς την ανίχνευση του σωστού στόχου παρατηρούνται μόνον όταν η δραστηριότητα τονικής εκφόρτισης εμπίπτει σε μία σχετικά στενή κλίμακα. Σε χαμηλούς ρυθμούς εκφόρτισης του LC, τα ζώα φαίνονται νυσταγμένα και τα ερεθίσματα στόχοι αποτυγχάνουν να προκαλέσουν φασική εκφόρτιση. Μετρίως αυξημένοι ρυθμοί τονικής εκφόρτισης (περίπου 2 Hz) συσχετίζονται με βέλτιστη ανίχνευση στόχου και μέγιστο μέγεθος φασικής LC απόκρισης. Σε αντίθεση, σε κατάτι υψηλότερα επίπεδα τονικής εκφόρτισης (3 Hz), παρατηρούνται αυξημένες οφθαλμικές κινήσεις και μειωμένη ικανότητα εστίασης του στόχου στο κεντρικό βοθρίο πάνω σε ένα προ του τεστ ερέθισμα καθήλωσης των οφθαλμών (π.χ. είχαν επαυξημένη σάρωση), μαζί με συχνότερα λάθη κινητοποίησης χωρίς να υπάρχει το κατάλληλο ερέθισμα (false alarm). Αυτή η αύξηση στα false alarm αποτελέσματα απορρέει από μια μειωμένη ικανότητα διάκρισης του στόχου από τα ερεθίσματα που αποσπούν την προσοχή και από μία αύξηση στην απαντητικότητα σε ερεθίσματα μη-στόχους (Aston-Jones et al, 1994 ; Trampus and Ongini, 1990).

Σε συνδυασμό αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν μία τρισδιάστατη σχέση μεταξύ της τονικής εκφόρτισης, της φασικής εκφόρτισης και της εστιασμένης προσοχής (εγρήγορης). Ως μέρος αυτής της σχέσης, υπάρχει μια ανεστραμμένου U σχέση μεταξύ των ρυθμών τονικής εκφόρτισης και τόσο της φασικής εκφόρτισης όσο και της φτωχής επίδοσης σε μία δοκιμασία εγρήγορης : φτωχή επίδοση και ελάχιστη φασική εκφόρτιση παρατηρούνται τόσο σε χαμηλούς όσο και σε υψηλούς ρυθμούς τονικής εκφόρτισης. Μια διαταραχή της φασικής LC εκφόρτισης επίσης παρατηρείται με επαγόμενες από στρεσογόνους παράγοντες αυξήσεις στα επίπεδα τονικής εκφόρτισης (Valentino and Foote, 1987, 1988 ; Valentino and Wehby, 1988). Έτσι, η φασική εκφόρτιση φαίνεται ότι γενικά διακόπτεται κάτω από συνθήκες που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα τονικής εκφόρτισης. Δεδομένου ότι το οξύ στρες πιθανότητα σχετίζεται με επίπεδα τονικής εκφόρτισης που προσεγγίζουν ή υπερβαίνουν τα 4-5 Hz προβλέπεται ότι μέσα σε αυτήν την κλίμακα δραστηριότητας

τονικής εκφόρτισης τόσο η φασική εκφόρτιση όσο και η εγρήγορη θα πρέπει να διακόπτονται. Ο περιορισμός της φασικής εκφόρτισης σε μια στενή κλίμακα ρυθμών τονικής εκφόρτισης σε συνδυασμό με την υπάρχουσα συσχέτιση μεταξύ της φασικής εκφόρτισης και της εστιασμένης προσοχής υποδηλώνει ότι φαρμακολογικοί χειρισμοί που δρουν για τον περιορισμό των ρυθμών τονικής εκφόρτισης θα μπορούσαν να διευκολύνουν την εστιασμένη προσοχή.

Η ηλεκτροτονική σύζευξη των LC νευρώνων (Christie and Jelinek, 1993 ; Christie et al, 1989 ; Ishimatsu and Williams, 1996) μπορεί επίσης να παίζει έναν ρόλο στην επίδοση σε δοκιμασίες διατηρούμενης προσοχής. Σε ένα υπολογιστικό μοντέλο που εξετάζει τη σχέση μεταξύ της επίδοσης σε τεστ εγρήγορης και των ρυθμών τονικής και φασικής LC εκφόρτισης, οι Usher et al (1999) δείχνουν ότι η αυξημένη σύζευξη μεταξύ των LC νευρώνων μειώνει την τονική δραστηριότητα μέσα στον πυρήνα αλλά τον καθιστά περισσότερο απαντητικό φασικά στην παρουσίαση ερεθισμάτων στόχων που πυροδοτούν μια κατάλληλη αλληλουχία κινητικών αποκρίσεων. Η πρόβλεψη του μοντέλου είναι ότι κάτω από αυτές τις συνθήκες οι πίθηκοι θα αποκτήσουν υψηλότερη ακρίβεια στη δοκιμασία εγρήγορης χωρίς να θυσιάζουν ταχύτητα. Πειραματικά αποτελέσματα επιβεβαιώνουν αυτές τις προβλέψεις αλλά υποδηλώνουν περαιτέρω ότι προκειμένου να βελτιωθεί η επίδοση σχετικά με τις περιβαλλοντικές συνθήκες, ο LC πρέπει να μετατίθεται μεταξύ μιας κατάστασης υψηλής σύζευξης (χαμηλή τονική εκφόρτιση) και μιας κατάστασης χαμηλής σύζευξης (υψηλότερη τονική εκφόρτιση). Σε ένα σταθερό περιβάλλον όπου οι συνθήκες της δοκιμασίας είναι προβλέψιμες, μια κατάσταση επιλεκτικής απόκρισης (υψηλή σύζευξη – χαμηλή τονική εκφόρτιση) προς προβλέψιμα ερεθίσματα είναι επιθυμητή. Ωστόσο, σε ένα μη σταθερό περιβάλλον, που αλλάζει, πολλαπλά πιθανώς σχετικά ερεθίσματα είναι παρόντα και η επιλεκτικότητα σε προβλέψιμα γεγονότα δεν αρμόζει. Ως τέτοια, μια πιο ασταθής κατάσταση προσοχής (χαμηλή σύζευξη – υψηλότερη τονική εκφόρτιση) είναι πιο επιθυμητή για τη γρήγορη προσαρμογή σε ενδεχόμενα που αλλάζουν (Berridge and Waterhouse, 2003). Λίγα δεδομένα υπάρχουν σήμερα σχετικά με τη λειτουργική σημασία της ηλεκτροτονικής σύζευξης μέσα στον LC όσον αφορά τις ανώτερες γνωσιακές και συναισθηματικές διαδικασίες. Επιπροσθέτως, οι Alvarez-Maubecin, et al (2000) έδειξαν την ύπαρξη ετεροκυτταρικής ηλεκτροτονικής σύζευξης μεταξύ των LC νευρώνων και των αστροκυττάρων. Δεν έχει καθοριστεί το πώς αυτή η σύνδεση μεταξύ γλοίας και

νευρώνων επηρεάζει τη λειτουργία του LC, και μετέπειτα, την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης.

Αποτελέσματα από μελέτες που διεξήχθησαν σε τρωκτικά, πιθήκους και ανθρώπους όπου οι ρυθμοί της νοραδρενεργικής νευροδιαβίβασης υπέστησαν χειρισμούς υποστηρίζουν την ύπαρξη βασικού ρόλου του LC-νοραδρενεργικού συστήματος στη διαδικασία της προσοχής. Για παράδειγμα, η εξάλειψη της νοραδρεναλίνης προκαλεί ελαττώματα στην επίδοση νέων, υγιών ζώων σε μια ποικιλία δοκιμασιών όταν άσχετα ερεθίσματα παρουσιάζονται κατά τη δοκιμασία (Mehta et al, 2001). Έτσι, η πρόσθεση οπτικών ερεθισμάτων που αποσπούν την προσοχή στο σημείο που πρέπει να παρθεί μια επιλογή σε έναν T-λαβύρινθο προκαλεί μεγαλύτερη εξασθένιση της επίδοσης σε αρουραίους με εξαντλημένη νοραδρεναλίνη σε σχέση με τα υπό ψεύτικη αγωγή ζώα (Oke and Adams, 1978 ; Roberts et al, 1975). Ομοίως, η παρουσίαση άσχετων, ακουστικών ερεθισμάτων εξασθενεί την ικανότητα διατήρησης της προσοχής σε αρουραίους με προσεγκεφαλική εξάλειψη νοραδρεναλίνης, αν και αυτά τα ζώα έχουν φυσιολογική επίδοση κάτω από συνθήκες που δεν αποσπούν την προσοχή (Carli et al, 1983). Περαιτέρω, η εξάλειψη της νοραδρεναλίνης αυξάνει τις αποκρίσεις προς τα άσχετα ερεθίσματα ενώ μειώνει τις αποκρίσεις στα σχετικά ερεθίσματα (Lorden et al, 1980 ; Selden et al, 1991, 1990). Έτσι, συνολικά, η εξασθένιση της LC-νοραδρενεργικής νευροδιαβίβασης επηρεάζει τις δοκιμασίες προσοχής και άλλες γνωσιακές δοκιμασίες κάτω από συνθήκες που σχετίζονται με απαίτηση αυξημένης εγρήγορης. Αυτές οι δράσεις βρίσκονται σε αντίθεση με τη σχετικά ελάχιστη επίδραση των νοραδρενεργικών χειρισμών πάνω σε δοκιμασίες που απαιτούν απλή μάθηση. Μια εξαίρεση σε αυτόν τον κανόνα είναι το γερασμένο ζώο (Collier et al, 1988 ; Leslie et al, 1985) ή το ζώο με συνδυασμένη βλάβη στον LC και τον nucleus basalis (Haroutunian et al, 1990), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι δράσεις της νοραδρεναλίνης μπορεί να γίνουν σημαντικές για την απλή μάθηση στον εκτεθειμένο εγκέφαλο. Στους ανθρώπους, οι χειρισμοί της νοραδρενεργικής νευροδιαβίβασης επηρεάζουν διαδικασίες μνήμης και προσοχής με ένα τρόπο παρόμοιο με αυτόν που παρατηρείται σε μελέτες με ζώα (Mehta et al, 2001).

Παρατηρήσεις που δείχνουν ότι οι προκαλούμενοι από τον πειραματιστή χειρισμοί των ρυθμών της νευρωνικής δραστηριότητας του LC αλλάζουν την επίδοση σε ένα τεστ εγρήγορης, υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας αιτιατής σχέσης μεταξύ του βαθμού εκφόρτισης του LC και της εγρήγορης. Έτσι, σε έναν υπερδραστήριο πίθηκο

που επέδειξε αυξημένους ρυθμούς τονικής εκφόρτισης και φτωχή επίδοση σε τεστ εγρήγορης, η φαρμακολογική καταστολή της τονικής εκφόρτισης του LC επαύξησε τη φασική εκφόρτιση και βελτίωσε την επίδοση στα τεστ. Αντιστρόφως, όταν οι LC νευρώνες ενεργοποιήθηκαν φαρμακολογικά σε ζώα με καλή επίδοση, αυτή εξασθενούσε (Ivanova et al, 1997).

Το LC-νοραδρενεργικό σύστημα μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στα νέα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Για παράδειγμα, επαυξημένοι ρυθμοί εκφόρτισης του LC παρατηρούνται όταν οι αρουραίοι συναντούν νέα ερεθίσματα (Vankov et al, 1995). Περαιτέρω, φαρμακολογικοί χειρισμοί που επαυξάνουν την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης αυξάνουν τη σωματική επαφή / αλληλεπίδραση με ένα νέο ερέθισμα που εντοπίζεται μέσα σε ένα οικείο περιβάλλον (Devauges and Sara, 1990). Σε αντίθεση, όταν εξετάζεται σε ένα νέο περιβάλλον, η επαυξημένη νοραδρενεργική νευροδιαβίβαση μειώνει την προσοχή σε ένα αντικείμενο, πιθανώς αντανακλώντας επαυξημένη σάρωση του περιβάλλοντος (Arnsten et al, 1981 ; Berridge and Dunn, 1989). Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι όχι μόνον είναι ο LC ιδιαίτερος αποκριτικός στα νέα ερεθίσματα, αλλά και ότι αυτό το σύστημα εξασκεί μια ισχυρή τροποποιητική επιρροή πάνω στην εξερεύνηση και την αλληλεπίδραση με νέες πλευρές του περιβάλλοντος.

Μελέτες πάνω στα προκλητά δυναμικά (ERPs : event-related potentials) παρέχουν επιπρόσθετη υποστήριξη για την υπόθεση ότι το LC-νοραδρενεργικό σύστημα εμπλέκεται στις σχετιζόμενες με την προσοχή γνωσιακές διαδικασίες. Τα ERPs είναι ευρέως κατανεμημένες διακυμάνσεις τάσεως χρονοκλειδωμένες σε αισθητικά, κινητικά ή γνωσιακά γεγονότα που παράγονται από μεγάλους πληθυσμούς νευρώνων και εξάγονται από EEG καταγραφές με τη χρήση τεχνικών εύρεσης του μέσου όρου των σημάτων (signal averaging techniques). Το P300 στοιχείο των ανθρώπινων ERPs προκαλείται εις απόκριση σε νέα και/ή σχετιζόμενα με τη δοκιμασία ερεθίσματα και έτσι θεωρείται ότι έχει ιδιαίτερη σημασία στις διαδικασίες μνήμης και προσοχής. P300-όμοια στοιχεία επίσης παρατηρούνται σε πιθήκους και έχουν μελετηθεί ως ένα ζωικό μοντέλο για την προσοχή. Αν και η προέλευση των ευρέως κατανεμημένων P300-όμοιων δυναμικών δεν έχει καθοριστεί, δεδομένα υποδηλώνουν ότι το LC-νοραδρενεργικό σύστημα, με τις ανατομικές και φυσιολογικές του ιδιότητες, αναπαριστά ένα υποψήφιο σύστημα για την τροποποίηση αυτών των δυναμικών (Foote et al, 1991, 1983 ; Pineda et al, 1987, 1989a). Για παράδειγμα, η αμφίπλευρη βλάβη του LC σε squirrel πιθήκους επιλεκτικά μειώνει τα

P300 συστατικά του ERP σε σποραδικά σήματα τόνων (Pieda et al, 1989b). Ομοίως, η αναστολή της πυροδότησης του LC και της απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης με συστηματική χορήγηση του  $\alpha_2$ -αγωνιστή, κλονιδίνης, επίσης μειώνει τα P300 στοιχεία (Swick et al, 1994).

Σημαντικά δεδομένα δείχνουν ότι η νοραδρεναλίνη ασκεί μια ισχυρή τροποποιητική επίδραση πάνω στην μνήμη εργασίας (working memory) μέσω δράσεων στον προμετωπιαίο φλοιό. Στα πρωτεύοντα, ο προμετωπιαίος φλοιός υπηρετεί έναν κρίσιμο ρόλο στο να αναστέλλει την επεξεργασία άσχετων ερεθισμάτων (Knight et al, 1981 ; Woods and Knight, 1986). Στους πιθήκους, αυτή η περιοχή μπορεί να διαιρεθεί λειτουργικά, με το ραχαιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό να σχετίζεται με σωστή επίδοση στη δοκιμασία χωρικής καθυστερημένης απόκρισης, ένα τεστ χωρικής μνήμης εργασίας (spatial working memory). Βλάβη στην κατεχολαμινεργική εννεύρωση του προμετωπιαίου φλοιού εξασθενεί την επίδοση σε δοκιμασίες μνήμης εργασίας (Brozoski et al, 1979 ; Collins et al, 1998 ; Simon, 1981). Αν και αρχικά δεδομένα υποδήλωναν την ύπαρξη ενός προεξέχοντος ρόλου για την ντοπαμίνη στη διαμεσολάβηση των επιδράσεων αυτών των βλαβών (Brozoski et al, 1979), μετέπειτα έρευνα κατέδειξε σαφώς έναν ουσιαστικό ρόλο για τη νοραδρεναλίνη στην τροποποίηση της μνήμης εργασίας (Arnsten, 2001).

Πειραματικά δεδομένα που συλλέχθηκαν από πρωτεύοντα υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός σημαντικού, διευκολυντικού ρόλου της νοραδρεναλίνης στη σωστή ρύθμιση της εξαρτώμενης από τον προμετωπιαίο φλοιό συμπεριφοράς μέσω δράσεων στους μετασυναπτικούς  $\alpha_2$ -νοραδρενεργικούς υποδοχείς. Έτσι,  $\alpha_2$ -αγωνιστές, όπως η κλονιδίνη ή η guanfacine, βελτιώνουν την επίδοση σε εξαρτώμενα από τον ραχαιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό έργα σε πιθήκους με προκληθείσα από νευροτοξίνη εξάλειψη κατεχολαμινών (Arnsten and Goldman-Rakic, 1985 ; Cai et al, 1993 ; Schneider and Kovelowski, 1990). Η ικανότητα των  $\alpha_2$ -αγωνιστών να βελτιώνουν την μνήμη εργασίας παρατηρείται περισσότερο εύκολα κάτω από , συνθήκες που προκαλούν τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, όπως κατά την παρουσίαση ερεθισμάτων που αποσπούν την προσοχή (Arnsten and Contant, 1992 ; Jackson and Buccafusco, 1991). Είναι σημαντικό το ότι οι  $\alpha_2$ -αγωνιστές δεν επαυξάνουν την εξαρτώμενη από τον υπόκαμπο χωρική μνήμη (Sirviö et al, 1991), την εξαρτώμενη από τον κάτω κροταφικό φλοιό οπτική διαλογή χαρακτηριστικών (Arnsten and Goldman-Rakic, 1985a ; Steere and Arnsten, 1997), την εξαρτώμενη από το βρεγματικό φλοιό συγκαλυμμένη ικανότητα μετατόπισης της οπτικο-χωρικής



προσοχής (Witte and Marrocco, 1997) ή την εξαρτώμενη από τον περιρινικό φλοιό μνήμη αναγνώρισης οπτικών χαρακτηριστικών (Arnsten and Goldman-Rakic, 1990).

Η εξαρτώμενη από τη νοραδρεναλίνη φύση της μνήμης εργασίας μπορεί να σχετίζεται με τις ηλικιακές αλλαγές στη γνωσιακή λειτουργία. Για παράδειγμα, ηλικιωμένοι πθήκοι, οι οποίοι έχουν μειωμένη κατεχολαμινεργική εννεύρωση στον προμετωπιαίο φλοιό (Goldman-Rakic and Brown, 1981), εμφανίζουν ελαττώματα στις δοκιμασίες μνήμης εργασίας (Bartus, 1979). Η χορήγηση  $\alpha_2$ -αγωνιστών σε ηλικιωμένους πθήκους βελτιώνει έκδηλα την επίδοση στη δοκιμασία της καθυστερημένης απόκρισης (Arnsten et al, 1988), ιδιαιτέρως όταν υπάρχουν άσχετες πληροφορίες κατά τις καθυστερήσεις (Arnsten and Contant, 1992 ; Jackson and Buccafusco, 1991). Αυτές οι συμπεριφορικές επιδράσεις των  $\alpha_2$ -αγωνιστών είναι ανεξάρτητες της ικανότητάς τους να επάγουν υπόταση ή νάρκωση (Arnsten et al, 1988) και παρεμποδίζονται από  $\alpha_2$ -, αλλά όχι από  $\alpha_1$ -ανταγωνιστές (Arnsten et al, 1988 ; Arnsten and Goldman-Rakic, 1985b).

Οι ευεργετικές επιδράσεις των  $\alpha_2$ -αγωνιστών πάνω στην επίδοση της μνήμης εργασίας ενέχουν φαρμακολογικές δράσεις άμεσα μέσα στον προμετωπιαίο φλοιό. Για παράδειγμα, η άμεση έγχυση  $\alpha_2$ -ανταγωνιστή μέσα στον προμετωπιαίο φλοιό εξασθενεί την επίδοση στην μνήμη εργασίας (Li and Mei, 1994) ενώ η άμεση έγχυση  $\alpha_2$ -αγωνιστών μέσα στον προμετωπιαίο φλοιό βελτιώνει την επίδοση τόσο σε νεαρούς όσο και σε ηλικιωμένους πθήκους ή αρουραίους (Arnsten, 1997 ; Mao et al, 1999 ; Tanila et al, 1996). Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες αποκαλύπτουν συγκρίσιμες δράσεις των  $\alpha_2$ -ειδικών ουσιών μέσα στον προμετωπιαίο φλοιό. Για παράδειγμα, η ιοντοφόρηση του  $\alpha_2$ -ανταγωνιστή, υιοχιμβίνης, μειώνει τη σχετιζόμενη με την καθυστέρηση προμετωπιαία νευρωνική δραστηριότητα σε ένα τεστ μνήμης εργασίας (Li et al, 1999 ; Sawaguchi, 1998). Σε αντίθεση, η συστημικώς χορηγούμενη κλονιδίνη αυξάνει τη σχετιζόμενη με την καθυστέρηση προμετωπιαία νευρωνική εκφόρτιση, μία επίδραση που αντιστρέφεται από την ιοντοφορική εφαρμογή ενός  $\alpha_2$ -ανταγωνιστή (Li et al, 1999). Φαρμακολογικές μελέτες δείχνουν ότι η επαύξηση της σχετιζόμενης με τον προμετωπιαίο φλοιό γνωσιακής λειτουργίας απορρέει από διέγερση του  $\alpha_{2A}$ -υποτύπου ο οποίος κατανέμεται προνομιακά μετασυναπτικά (Arnsten et al, 1988 Arnsten and Contant, 1992).

Σε αντίθεση με τους  $\alpha_2$ -υποδοχείς, η διέγερση των  $\alpha_1$ -υποδοχέων μέσα στον προμετωπιαίο φλοιό ασκεί μια βλαπτική επίδραση πάνω στην επίδοση της μνήμης εργασίας. Έτσι, εγχύσεις ενός  $\alpha_1$ -αγωνιστή μέσα στον προμετωπιαίο φλοιό

αρουραίων (Arnsten et al, 1999) ή πιθήκων (Mao et al, 1999) εξασθενεί την επίδοση στην μνήμη εργασίας, μία επίδραση που αντιστρέφεται από τη συγχορήγηση ενός  $\alpha_1$ -ανταγωνιστή (Arnsten et al, 1999). Περαιτέρω, το στρες, το οποίο σχετίζεται με αυξημένους ρυθμούς απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης, επίσης εξασθενεί την μνήμη εργασίας (Arnsten and Goldman-Rakic, 1998). Αυτή η επίδραση παρεμποδίζεται από εγχύσεις ενός  $\alpha_1$ -ανταγωνιστή που εγχύεται άμεσα μέσα στον προμετωπιαίο φλοιό (Birnbbaum et al, 1999).

Όπως ανασκοπείται από τον Arnsten (2001), αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι κάτω από μέτριους ρυθμούς απελευθέρωσης που σχετίζεται με ήρεμη εγρήγορη, η νοραδρεναλίνη διευκολύνει την επίδοση της μνήμης εργασίας μέσω δράσεων στους  $\alpha_{2A}$ -υποδοχείς που εντοπίζονται μέσα στον προμετωπιαίο φλοιό. Κάτω από συνθήκες που σχετίζονται με χαμηλά προμετωπιαία επίπεδα νοραδρεναλίνης (π.χ. γήρανση), η επίδοση εξασθενεί λόγω ανεπαρκούς διέγερσης των  $\alpha_{2A}$ -υποδοχέων. Οι  $\alpha_{2A}$ -υποδοχείς έχουν υψηλότερη συγγένεια για τη νοραδρεναλίνη απ'ότι οι  $\alpha_1$ -υποδοχείς (O'Rourke et al, 1994) και έτσι κάτω από φυσιολογικές συνθήκες (μέτρια επίπεδα εγρήγορης), συμβαίνει ελάχιστη νευροδιαβίβαση διαμεσολαβούμενη από τους  $\alpha_1$ -υποδοχείς. Κάτω από συνθήκες υψηλότερης εγρήγορης (π.χ. στρες), που σχετίζονται με αυξημένους ρυθμούς απελευθέρωσης της νοραδρεναλίνης, η διέγερση των  $\alpha_1$ -υποδοχέων εξασθενεί την μνήμη εργασίας. Έτσι, όμοια με αυτό που παρατηρήθηκε με τη νοραδρενεργική τροποποίηση της εγρήγορης, υπάρχει μια ανεστραμμένου U σχέση μεταξύ των ρυθμών της νοραδρενεργικής νευροδιαβίβασης και της επίδοσης σε τεστ μνήμης εργασίας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι εξασθενημένη μνήμη εργασίας και εγρήγορη που σχετίζονται με υψηλότερους ρυθμούς απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης (στρες), δεν είναι απαραίτητα επιζήμια για το ζώο. Πιθανώς, η αυξημένα ευμετάβλητη προσοχή που σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα εγρήγορης, γεγονός που συμβαίνει εις βάρος της μνήμης εργασίας, να υπηρετεί ένα σημαντικό όφελος επιβίωσης κάτω από κατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες.

Οι δράσεις της νοραδρεναλίνης στον προμετωπιαίο φλοιό πάνω στην μνήμη εργασίας είναι παρόμοιες με αυτές της ντοπαμίνης (Arnsten, 2001). Έτσι, όμοια με αυτό που παρατηρείται με τα μοτίβα θαλαμικής / φλοιικής πυροδότησης, την αισθητική απαντητικότητα και τη συμπεριφορική κατάσταση, πολλαπλά ανιόντα τροποποιητικά συστήματα πιθανώς δρουν στον προμετωπιαίο φλοιό για την τροποποίηση της μνήμης εργασίας. Αν και το ντοπαμινεργικό και το νοραδρενεργικό

σύστημα φαίνεται να συντροποποιούν την εξαρτώμενη από τον προμετωπιαίο φλοιό μνήμη εργασίας, πιθανότατα υπάρχουν σημαντικοί διαχωρισμοί μεταξύ των δράσεων αυτών των δύο κατεχολαμινών πάνω στην τροποποίηση αυτής της γνωσιακής διαδικασίας. Για παράδειγμα, έχει προταθεί ότι σε έργα μνήμης εργασίας η ντοπαμίνη πρωταρχικά συμμετέχει στη διατήρηση της τρέχουσας πληροφορίας, ενώ η νοραδρεναλίνη τροποποιεί την ευαισθησία προς τα ερεθίσματα που αποσπούν την προσοχή (Clark et al, 1987, 1989 ; Mehta et al, 2001 ; Robbins, 1984).

### 1.18 Διαταραχές ύπνου – εγρήγορης και LC

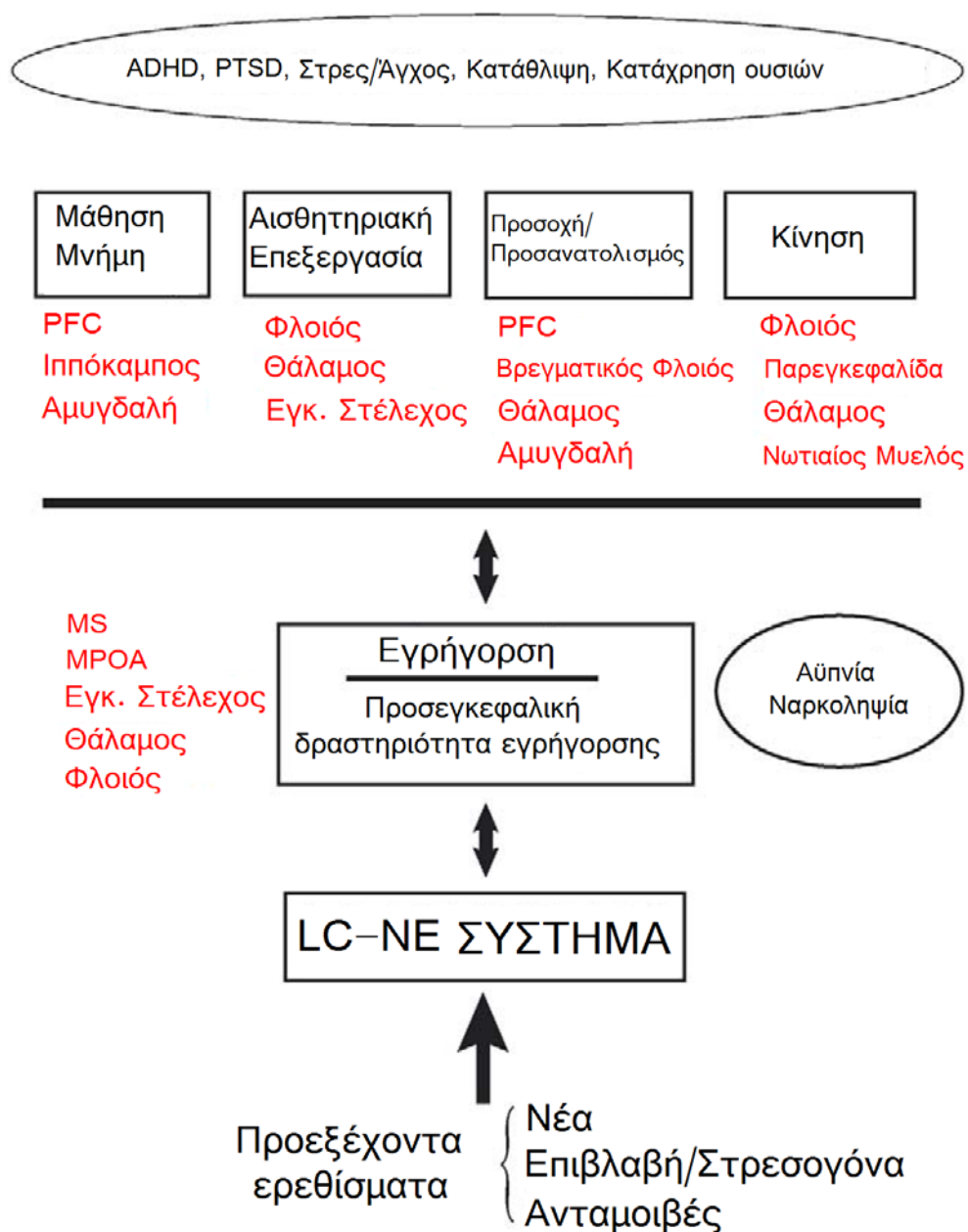
Η απορρύθμιση του νοραδρενεργικού συστήματος του LC έχει συσχετισθεί με μια ποικιλία διαταραχών που σχετίζονται με την προσοχή και/ή την εγρήγορη, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής με υπερκινητικότητα (ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder), καθώς και με διαφορές αγχώδεις διαταραχές, όπως η διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD: Posttraumatic stress disorder) (βλέπε Berridge and Waterhouse, 2003). Επιπρόσθετα, το γεγονός ότι η νοραδρενεργική νευροδιαβίβαση μπορεί να ξεκινήσει και να διατηρήσει περιόδους εγρήγορης υποδηλώνει ότι τα νοραδρενεργικά συστήματα μπορεί να συμμετέχουν στις διαταραχές ύπνου εγρήγορης και να αποτελούν πιθανούς κατάλληλους στόχους στη θεραπεία αυτών των διαταραχών. Στις διαταραχές αυτές περιλαμβάνονται τόσο οι διαταραχές της υπερβολικής εγρήγορης (αϋπνία) όσο και της υπερβολικής νάρκωσης (ναρκοληψία) (βλέπε Εικόνα Β.3).

Δεδομένα μελετών καταδεικνύουν αναμφισβήτητα ότι οι επαυξημένοι ρυθμοί της νοραδρενεργικής νευροδιαβίβασης επαρκούν για την πρόκληση της εγρήγορης (Berridge and Foote, 1996). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι οι ρυθμοί της νοραδρενεργικής νευροδιαβίβασης πάνω από ορισμένο επίπεδο φαίνονται να μη συμβαδίζουν με την υπνηλική κατάσταση (βλ. ανωτέρω). Αυτό υποδηλώνει ότι η μη φυσιολογική συχνότητα εκφόρτισης του LC θα μπορούσε να σχετίζεται με την εμφάνιση μίας ή περισσότερων μορφών αϋπνίας. Δεδομένου ότι ο PFC και η αμυγδαλή προβάλλουν στον LC, είναι δυνατόν η δραστηριότητα σε οποιαδήποτε από αυτές τις περιοχές, ή σε άλλες δομές που σχετίζονται με ανώτερες γνωσιακές και συναισθηματικές λειτουργίες, θα μπορούσε να οδηγήσει σε ακατάλληλη

δραστηριότητα του LC και επομένως να υπάρξει εμπλοκή στις διαδικασίες του ύπνου.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι νευρώνες υποκρετίνης παρέχουν μια σχετικά πυκνή εννεύρωση στον LC. Δεδομένα δείχνουν ότι η υποκρετίνη έχει ισχυρές δράσεις που προάγουν την εγρήγορηση (Bourgin et al, 2000 ; Esp̃ana et al, 2001 ; Hagan et al, 1999 ; Piper et al, 2000). Σε συνδυασμό, αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η υποκρετίνη ρυθμίζει την εγρήγορηση εν μέρει μέσω τροποποιητικών δράσεων μέσα στον LC. Δεδομένα ερευνών εμπλέκουν μια απορρύθμιση της νευροδιαβίβασης της υποκρετίνης στη ναρκοληψία. Για παράδειγμα, μελέτες γενετικών χειρισμών έδειξαν ότι μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της ορεξίνης σε σκύλους (Lin et al, 1999) καθώς και η εξάλειψη της υποκρετίνης (knock-out) σε ποντίκια (Chemelli et al, 1999) προκαλούν ναρκοληψία. Επιπλέον, η εξέταση μεταθανάτιου εγκεφαλικού ιστού από ναρκοληπτικούς ανθρώπους έχει αποκαλύψει μια μεγάλη μείωση (>90%) των νευρώνων που περιέχουν υποκρετίνη (Peyron et al, 2000 ; Thannickal et al, 2000). Αυτό υποδηλώνει ότι μια εκφύλιση των νευρώνων που παράγουν υποκρετίνη και η επόμενη μείωση στην απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης μέσα στον LC συνεισφέρει σε τουλάχιστον μια υπο-ομάδα των συμπτωμάτων της ναρκοληψίας. Παρά αυτές τις παρατηρήσεις, είναι απίθανο οι δράσεις της υποκρετίνης μέσα στον LC να είναι ο μόνος μηχανισμός που αποτελεί τη βάση των γνωσιακών ελλειμμάτων και των ελλειμμάτων στην εγρήγορηση που παρατηρούνται σε αυτήν τη διαταραχή. Για παράδειγμα, η υποκρετίνη επίσης δρα μέσα στην ίδια βασική προσεγκεφαλική περιοχή όπου δρα η νοραδρεναλίνη για να ασκήσει τις προαγωγικές της εγρήγορης δράσεις της (Esp̃ana et al, 2001 ; Thakkar et al, 2001). Επιπλέον, όταν εγχύθηκε στην 4<sup>η</sup> κοιλία, άμεσα κοντά στον LC, παρατηρήθηκαν σημαντικά πιο εξασθενημένες υποκρετινικές δράσεις προαγωγής της εγρήγορης σε σχέση με αυτές που παρατηρούνται μετά από εγχύσεις μέσα στην πλάγια κοιλία άμεσα κοντά στην έσω διαφραγματική περιοχή (Esp̃ana et al, 2001).

Επιπροσθέτως της υπερβολικής υπνηλίας και της εξασθενημένης γνωσιακής λειτουργίας, η ναρκοληψία σχετίζεται με επεισόδια καταπληξίας. Οι Wu et al (1999) έδειξαν ότι οι LC νευρώνες παύουν την πυροδότηση κατά τη διάρκεια των επεισοδίων καταπληξίας σε ένα μοντέλο ναρκοληψίας σε σκύλους, υποθέτοντας ότι η παύση της νευρωνικής δραστηριότητας του LC μπορεί να εμπλέκεται στην καταπληξία.



**Εικόνα Β.3** Η σχέση μεταξύ βασικών φυσιολογικών διαδικασιών που τροποποιούνται από το LC-Νοραδρενεργικό σύστημα και πιθανής κλινικής σημασίας αυτών των δράσεων. Μια ποικιλία ερεθισμάτων προκαλούν αυξήσεις στην τονική και/ή φασική εκφόρτιση του LC. Το κοινό αυτών των ερεθισμάτων είναι ότι εκλαμβάνονται από το ζώο ως σημαντικά. Η NE που απελευθερώνεται από τις απαγωγές ίνες του LC τροποποιεί διάφορες συμπεριφορικές και φυσιολογικές διαδικασίες. Η απορρύθμιση του LC-NE συστήματος στο επίπεδο του προσεγκεφάλου μπορεί να αντανακλάται στην απορρύθμιση του επιπέδου εγρήγορσης που σχετίζεται είτε με αϋπνία είτε με ναρκοληψία. Επιπροσθέτως, η δυσλειτουργία σε αυτό το επίπεδο μπορεί να αντανακλάται στη δυσλειτουργία διάφορων γνωσιακών και συναισθηματικών διαδικασιών. Κατά την εγρήγορση, το LC-NE σύστημα δρα άμεσα σε αισθητικά και κινητικά κυκλώματα, καθώς και σε κυκλώματα προσοχής και μνήμης. Η απορρύθμιση της LC-NE νευροδιαβίβασης σε αυτά τα επίπεδα μπορεί να συσχετίζεται με διαταραχές όπως η ADHD, η PTSD, η κατάθλιψη καθώς και η κατάχρηση ουσιών.

PFC: προμετωπιαίος φλοιός, ADHD: διαταραχή ελλειμματικής προσοχής με υπερκινητικότητα, PTSD: διαταραχή μετατραυματικού στρες, MS: έσω διαφραγματική περιοχή, MPOA: έσω προοπτική περιοχή.  
(Τροποποιημένο από Berridge and Waterhouse, 2003)

## 2. Άλλα συστήματα που εμπλέκονται στον μηχανισμό της εγρήγορης

### 2.1 Σεροτονινεργικά κύτταρα των πυρήνων της ραφής

Οι πυρήνες της ραφής (RN: raphe nuclei), ιδιαίτερα οι ραχιαίοι και μέσοι πυρήνες, είναι η κύρια πηγή σεροτονίνης (5-HT) στον εγκέφαλο των θηλαστικών (Aghajanian et al, 1978 ; Belin et al, 1979 ; Datta, 1997 ; Descarries et al, 1986 ; Steinbusch et al, 1980). Αυτά τα σεροτονινεργικά κύτταρα προβάλλουν σε σχεδόν όλες τις ίδιες εγκεφαλικές περιοχές στις οποίες προβάλλουν και τα νοραδρενεργικά κύτταρα (Azmitia and Segal, 1978 ; Consolazione et al, 1984 ; Morgane et al, 2005 ; Morrison and Foote, 1986 ; Reader et al, 1979 ; Tork, 1990 ; Vertes and Martin, 1988), αλλά, σε αντίθεση με τα νοραδρενεργικά κύτταρα, ο ρόλος των σεροτονινεργικών νευρώνων στην προαγωγή της εγρήγορης και/ή του ύπνου δεν είναι τόσο σαφής. Ένας αριθμός μελετών καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων έδειξαν αρχικά ότι τα σεροτονινεργικά κύτταρα στους RN παρουσιάζουν μέγιστη πυροδότηση κατά την εγρήγορη, μειωμένη πυροδότηση κατά τον SWS και καθόλου πυροδότηση κατά τον REM ύπνο (Lydic et al, 1983 ; McGinty and Harper, 1976 ; Trulson and Jacobs, 1979). Βάσει αυτών των μοτίβων εκφόρτισης, είχε προταθεί ότι η ενεργοποίηση αυτών των σεροτονινεργικών κυττάρων μπορεί να προάγει την εγρήγορη. Μία προσεκτική επανεξέταση αυτών των μοτίβων δραστηριότητας, ωστόσο, αποκάλυψε ότι αυτά τα σεροτονινεργικά κύτταρα δεν μπορούν να προβλέψουν αυθόρμητες αλλαγές από τον ύπνο στην εγρήγορη (Datta, 1997), υποδηλώνοντας ότι η δραστηριότητα αυτών των κυττάρων μπορεί να μην έχει αιτιώδη σχέση για τη φλουική ενεργοποίηση και την εγρήγορη. Παρόλα αυτά, αυτό το επιχείρημα από μόνο του δεν επαρκεί για τον αποκλεισμό μιας πιθανής εμπλοκής της σεροτονίνης στη διατήρηση της εγρήγορης. Πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η ενεργοποίηση των σεροτονινεργικών κυττάρων στους RN συνάδει με επαγωγή του SWS μέσω καταστολής της εγρήγορης. Για παράδειγμα, μια βλάβη στους RN και μια εντοπισμένη απενεργοποίηση των σεροτονινεργικών κυττάρων στους RN αυξάνει την εγρήγορη και καταστέλλει τον SWS (Petitjean et al, 1978 ; Sakai and Crochet, 2001), υποδηλώνοντας ότι αυτά τα κύτταρα εμπλέκονται στην προαγωγή

του SWS. Περαιτέρω υποστήριξη του ότι η ενεργοποίηση αυτής της ομάδας σεροτονινεργικών κυττάρων προάγει τον ύπνο προέρχεται από μελέτες καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων που ταυτοποιούν έναν πληθυσμό RN σεροτονινεργικών κυττάρων τα οποία αυξάνουν τους ρυθμούς πυροδότησή τους κατά τον SWS (Kocsis et al, 2006 ; Kocsis and Vertes, 1992 ; Sakai and Crochet, 2003 ; Urbain et al, 2004). Η εφαρμογή σεροτονίνης μέσα στην προοπτική περιοχή (POA : preoptic area) απολήγει σε μια μείωση της ενεργής εγρήγορης για να επιτρέψει τον SWS (Datta et al, 1987 ; Yamaguchi et al, 1963a). Ομοίως, η εφαρμογή σεροτονινεργικού αγωνιστή έχει επίσης δειχθεί ότι αναστέλλει τα προαγωγικά της εγρήγορης χολινεργικά κύτταρα του βασικού προσεγκεφάλου (BF : basal forebrain) και ότι καταστέλλει τη φλοιική ενεργοποίηση (Cape and Jones, 1998 ; Khateb et al, 1993). Αυτά τα φαρμακολογικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η σεροτονίνη μπορεί να καταστείλει την ενεργοποίηση των υποθαλαμο-φλοιικών και βασικο-φλοιικών συστημάτων που προάγουν την εγρήγορη. Αντιστρόφως, ένας αριθμός άλλων φαρμακολογικών μελετών που χρησιμοποίησαν ποικίλους αγωνιστές και ανταγωνιστές διαφορετικών τύπων 5-HT υποδοχέων και μελέτες knock-out (τεχνητά μεταλλαγμένος οργανισμός που αδυνατεί να συνθέσει κάποια συγκεκριμένη πρωτεΐνη) ποντικών ως προς τον 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέα υποδηλώνουν ότι η 5-HT μπορεί να εμπλέκεται στη διατήρηση της εγρήγορης (Bjorvatn et al, 1997 ; Boutrel et al, 2002 ; Dugovic et al, 1989 ; Dzoljic et al, 1992 ; Monti and Jantos, 1992 ; Ponzoni et al, 1993 ; Ursin, 1976 ; Wojcik et al, 1980). Οι Datta και MacLean (2007) προτείνουν ότι τα σεροτονινεργικά κύτταρα στους RN μπορεί να μετέχουν τόσο στην εγρήγορη όσο και τον SWS μέσω διαδικασιών που πρέπει να αποσαφηνιστούν. Βάσει των συγκεκριμένων προβολών των σεροτονινεργικών κυττάρων και βάσει των δράσεών τους πάνω στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής και τον υποθάλαμο, προτείνουν επίσης ότι η 5-HT θα εμπλέκεται σε διαδικασίες εγρήγορης που σχετίζονται με θετικό συναίσθημα.

## 2.2 Χολινεργικά κύτταρα της σκελαιογεφυρικής καλύπτρας

Ο πυρήνας της σκελαιογεφυρικής καλύπτρας (PPT : pedunculopontine tegmentum) είναι μία από τις μεγαλύτερες συναθροίσεις χολινεργικών νευρώνων στο εγκεφαλικό στέλεχος των θηλαστικών, ικανή να συνθέτει πολλούς διαφορετικούς νευροδιαβιβαστές και πεπτίδια (Armstrong et al, 1983 ; Cuello and Sofroniew, 1984 ;

Datta, 1995 ; Geula et al, 1993 ; Kimura et al, 1981 ; Mesulam et al, 1983, 1989 ; Mizukawa et al, 1986 ; Rye et al, 1987 ; Satoh and Fibiger, 1985a, b ; Shiromani et al, 1988 ; Vincent and Reiner, 1987). Επιπροσθέτως των διαφορετικών νευροδιαβιβαστών και πεπτιδίων, αυτά τα PPT χολινεργικά κύτταρα συνθέτουν επίσης έναν αέριο νευροτροποποιητή, το οξειδίο του αζώτου (NO : nitric oxide) (Bredt et 1990, 1991 ; Bredt and Snyder, 1992 ; Datta and Siwek, 1997 ; Hope et al, 1991 ; Vincent et al, 1983, 1986). Αν και το NO δεν προάγει την εγρήγορηση, το τοπικώς απελευθερούμενο NO δρα ως ένα παρακρινικό σήμα το οποίο ρυθμίζει την εγρήγορηση μέσω ελέγχου των επιπέδων δραστηριότητας των PPT κυττάρων (Datta, 1997). Τα PPT χολινεργικά κύτταρα προβάλλουν άμεσα σε πολλές υποφλοιικές περιοχές αλλά δεν εννευρώνουν τον εγκεφαλικό φλοιό (Datta, 1995). Η ενεργοποίηση των PPT χολινεργικών κυττάρων προάγει την εγρήγορηση μέσω ενεργοποίησης των θαλαμο-φλοιικών, υποθαλαμο-φλοιικών, βασικο-φλοιικών, υπερχιασματικών, και αμυδγαλικών συστημάτων του προσεγκεφάλου που προάγουν την εγρήγορηση (Datta, 1995 ; Datta et al, 1997). Επιπλέον, η ηλεκτρική διέγερση της PPT περιοχής σε γάτες και αρουραίους έχει δειχθεί ότι προάγει την εγρήγορηση μέσω επαγωγής της κίνησης (Coles et al, 1989 ; Garcia-Rill et al, 1983, 1986 ; Skinner and Garcia-Rill, 1984).

Μελέτες καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων που εξέταζαν τα μοτίβα πυροδότησης ύπνου-εγρήγορησης στην PPT σε δεδομένες καταστάσεις σε ζυπνητές γάτες ταυτοποίησαν την παρουσία αρκετών διαφορετικών κυτταρικών τύπων (Datta et al, 1989 ; El Mansari et al, 1989, 1990 ; Saito et al, 1977 ; Steriade et al, 1990a, b). Παρά τα παρόμοια μοτίβα πυροδότησης που καταγράφηκαν από διαφορετικές ομάδες, η ταξινόμηση αυτών των συγκεκριμένων κυττάρων ποικίλε μεταξύ των ερευνητών. Προκειμένου να καθιερωθεί μια ενιαία ταξινόμηση, τα δημοσιευμένα αποτελέσματα αυτών των μελετών καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων στην PPT επανεξετάστηκαν και τα κύτταρα επαναταξινομήθηκαν σε 4 κύριες ομάδες : (1) REM-on, (2) Wake-REM-on, (3) Wake-on, και (4) sleep-wake state-unrelated (ύπνου-εγρήγορησης μη σχετιζόμενα με την κατάσταση) (Datta, 1995). Από αυτές τις 4 κατηγορίες κυττάρων, τα Wake-REM-on κύτταρα είναι ενεργά τόσο κατά την εγρήγορηση όσο και κατά τον REM ύπνο (Datta, 1995). Σε αντίθεση, τα Wake-on κύτταρα βρέθηκε ότι ήταν ενεργά μόνον κατά την εγρήγορηση. Βάσει της ύπαρξης των Wake-REM-on και των REM-on κυτταρικών τύπων, θεωρήθηκε ότι η PPT εμπλέκεται στη γένεση του REM ύπνου. Ομοίως, η παρουσία των Wake-REM-on και των Wake-on κυτταρικών τύπων, υποδηλώνει επίσης ότι η PPT εμπλέκεται στην



προαγωγή της εγρήγορης (Datta, 1995). Αιτιώδεις αποδείξεις του ότι η PPT εμπλέκεται στη γένεση τόσο της εγρήγορης όσο και του REM ύπνου προήλθαν από μελέτες τοπικής χημικής διέγερσης (Datta and Siwek, 1997 ; Datta et al, 2001). Μια πρόσφατη μελέτη καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων σε ελευθέρως κινούμενους αρουραίους έδειξε ότι το 6 % των κυττάρων μέσα στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT είναι Wake-REM-on τύπου (Datta and Siwek, 2002). Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι το επίπεδο δραστηριότητας μέσα στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT κατά τον SWS πέφτει κατά 7.4% σε σχέση με τα επίπεδα που παρατηρούνται στην εγρήγορη και ότι κατά τον REM ύπνο η χολινεργική δραστηριότητα είναι το 65% του επιπέδου εγρήγορης. Μία άλλη παρατήρηση αποκαλύπτει ότι ο Wake-REM-on κυτταρικός πληθυσμός μέσα στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT αυξάνει τη νευρωνική του δραστηριότητα στην αρχή της εγρήγορης και παραμένει πολύ ενεργός μέχρι και 5-8 sec πριν το τέλος της εγρήγορης (Datta and Siwek, 2002). Σε συμφωνία με τα ανωτέρω, η απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στο θάλαμο είναι υψηλότερη κατά την εγρήγορη, ελαφρά μικρότερη κατά τον REM ύπνο και ελάχιστη κατά τον SWS ύπνο (Williams et al, 1994).

### **2.3 Μεσεγκεφαλικός δικτυωτός σχηματισμός (MRF : midbrain reticular formation)**

Ένας πολύ μεγάλος αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η ηλεκτρική διέγερση του MRF είναι μία από τις πιο αξιόπιστες τεχνικές για την επαγωγή φλοιικής ενεργοποίησης σε αναισθητοποιημένες γάτες και αρουραίους (Kumar et al, 1989 ; Munk et al, 1996 ; Moruzzi and Magoun, 1949). Μελέτες καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων στη γάτα έχουν δείξει ότι η πλειοψηφία των MRF νευρώνων είναι περισσότερο ενεργή κατά την εγρήγορη σε σχέση με τον SWS (Kasamatsu, 1970 ; Manohar et al, 1972 ; Steriade et al, 1982). Η αύξηση στο ρυθμό πυροδότησης των MRF νευρώνων προηγείται της εμφάνισης της ενεργοποίησης του EEG καθώς τα ζώα αυθόρμητα μεταβαίνουν από τον SWS στην εγρήγορη. Έχει επίσης δειχθεί ότι η τοπική μικροέγχυση καϊνικού οξέος (kainic acid) μέσα στον MRF προκαλεί φλοιική ενεργοποίηση και συμπεριφορά που σχετίζεται με την εγρήγορη στη γάτα (Kitsikis and Steriade, 1981). Αντίστοιχα, παρατηρήθηκε σε ανθρώπους με τη χρήση μη

επεμβατικών τεχνικών νευροαπεικόνισης ότι η δραστηριότητα στον MRF κατά την εγρήγορηση ήταν υψηλότερη σε σχέση με τη δραστηριότητα κατά τον SWS (Braun et al, 1997 ; Kajimura et al, 1999 ; Kinomura et al, 1996 ; Maquet et al, 1990 ; Peigneux et al, 2003). Είναι επίσης γνωστό ότι τα κύτταρα από τον MRF στέλνουν τις ανιούσες προβολές τους προς θαλαμο-φλοιικές, υποθαλαμο-φλοιικές, και βασικο-φλοιικές οδούς (Datta, 1995 ; Vertes and Martin, 1988 ; Zemlan et al, 1984). Αν και ο νευροδιαβιβαστικός φαινότυπος αυτών των MRF κυττάρων δεν έχει ταυτοποιηθεί ακριβώς, φαίνεται να είναι γλουταμινεργικός (Ropert and Steriade, 1981). Η κυτταρική δραστηριότητα του MRF κατά την εγρήγορηση και ο πολύ καλά τεκμηριωμένος ρόλος του στη φλοιική διέγερση, υποδηλώνουν ότι η γλουταμινεργική και η μη γλουταμινεργική νευρωνική δραστηριότητα στον MRF εμπλέκεται κρίσιμα στη διατήρηση συμπεριφορικών καταστάσεων εγρήγορησης.

#### **2.4 Ντοπαμινεργικά κύτταρα στην μέλαινα ουσία και την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή**

Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες στο ανιόν δικτυωτό ενεργοποιητικό σύστημα (ARAS : ascending reticular activating system) συγκεντρώνονται στην μέλαινα ουσία (SNc : substantia nigra compacta) και την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (VTA : ventral tegmental area) (Dahlstrom and Fuxe, 1964 ; Hillarp et al, 1966). Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες εννευρώνουν ευρέως τον μετωπιαίο φλοιό, το ραβδωτό σώμα, τις μεταχιακές περιοχές, και τον BF (Freeman et al, 2001 ; Hillarp et al, 1966 ; Jones, 2005 ; Trulson and Preussler, 1984 ; Trulson et al, 1981). Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των μελετών καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων άλλων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων που προάγουν την εγρήγορηση, οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες της SNc και της VTA δεν εμφανίζουν μεγάλες αλλαγές στο ρυθμό πυροδότησης στις διάφορες καταστάσεις ύπνου – εγρήγορησης (Steinfels et al, 1983 ; Trulson and Preussler, 1984 ; Trulson et al, 1981). Λίγες μελέτες, ωστόσο, έχουν δείξει ότι τα ντοπαμινεργικά κύτταρα εμφανίζουν επαυξημένη δραστηριότητα με ξεσπάσματα αιχμών η οποία σχετίζεται με καταστάσεις εγρήγορησης που προσφέρουν ιδιαίτερη ανταμοιβή και με τον REM ύπνο (Maloney et al, 2002 ; Mirenowicz and Schultz, 1996). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι παρά το σχετικά στατικό ρυθμό πυροδότησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων σε όλες τις καταστάσεις ύπνου

– εγρήγορης, οι εξωκυττάρια συγκεντρώσεις της ντοπαμίνης (DA : dopamine) είναι σημαντικά αυξημένες κατά τις περιόδους εγρήγορης (Feenstra et al, 2000 ; Trulson, 1985). Μελέτες μικροδιαπίδυσης σε αρουραίους δείχνουν, κατά τη σκοτεινή περίοδο όταν οι αρουραίοι είναι τυπικά δραστήριοι, ότι τα επίπεδα της εξωκυττάριας ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα και τον προμετωπιαίο φλοιό (PFC : prefrontal cortex) είναι υψηλότερα σε σχέση με εκείνα της περιόδου φωτός (Feenstra et al, 2000 ; Smith et al, 1992). Η ενδοκοιλιακή έγχυση ενός DA αγωνιστή αύξησε την εγρήγορη ενώ κατέστειλε τον REM και SWS ύπνο (Isaac and Berridge, 2003 ; Monti et al, 1990). Αντιστρόφως, η συστηματική χορήγηση ενός DA ανταγωνιστή μείωσε σημαντικά την εγρήγορη και αύξησε τον SWS (Monti et al, 1990 ; Trampus et al, 1991). Ο σταθερός ρυθμός πυροδότησης των ντοπαμινεργικών νευρώνων καθόλο τον κύκλο ύπνου – εγρήγορης σε συνδυασμό με το γεγονός της παρουσίας βραχέων ξεσπασμάτων κατά τη διάρκεια θετικών ανταποδοτικών καταστάσεων και με το γεγονός της ύπαρξης αυξημένων εξωκυττάριας επιπέδων κατά την εγρήγορη, υποδηλώνει ότι η απελευθέρωση ντοπαμίνης κατά τα θετικά συναισθήματα φυσιολογικά διεγείρει την κεντρική εγρήγορη.

## 2.5 Ισταμινεργικά κύτταρα στον οπίσθιο υποθάλαμο

Επεκτείνοντας την έρευνα του Baron Constantin von Economo (1930), πρώιμες μελέτες βλαβών οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι ο οπίσθιος υποθάλαμος (PH : posterior hypothalamus) λειτουργεί ως ένα «κέντρο εγρήγορης» στον εγκέφαλο (Sakai and Crochet, 2003). Κατά τον Β΄ Παγκόσμιο πόλεμο, ο von Economo συνάντησε μια ομάδα ασθενών με ληθαργική εγκεφαλίτιδα, μια θεωρούμενη ιική μόλυνση του εγκεφάλου. Ένα από τα πιο κοινά κλινικά συμπτώματα αυτών των ασθενών ήταν μια παρατεταμένη περίοδος υπνηλίας που απαιτούσε έναν υψηλότερο ουδό για αφύπνιση. Αυτοί οι ασθενείς μπορούσαν να κρατηθούν ξύπνιοι μόνο για σύντομες περιόδους και μετά ξανακοιμόνταν. Η χαρακτηριστική παρατεταμένη υπνηλία αναφέρθηκε ότι ήταν ένα αποτέλεσμα βλάβης της περιοχής μεταξύ του PH και του ρυγχαίου μεσεγκεφάλου (von Economo, 1930). Μετέπειτα, αυτή η κλινική παρατήρηση της παρατεταμένης υπνηλίας αναπαράχθηκε πειραματικά μέσω καταστροφής του PH σε πθήκους, αρουραίους και γάτες (McGinty, 1969 ; Nauta, 1946 ; Ranson, 1939 ; Swett and Hobson, 1968).

Πρόσφατες μελέτες του RH, ιδιαιτέρως των φυματομαστιαίων πυρήνων (TMN : tuberomammillary nuclei), ταυτοποίησαν μια συνάθροιση ισταμινεργικών κυττάρων που προβάλλουν διάχυτα σε ολόκληρο τον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένου του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και των δομών που προάγουν την εγρήγορση στο εγκεφαλικό στέλεχος και τον προσεγέφαλο (Brown et al, 2001 ; Hass and Panula, 2003 ; Huang et al, 2001 ; Inagaki et al, 1988 ; Lin et al, 1986 ; Panula et al, 1989 ; Sakai et al, 1990 ; Sherin et al, 1998). Οι ισταμινεργικοί νευρώνες επηρεάζουν τη συμπεριφορά κατά την εγρήγορση μέσω απαγωγών προβολών προς τα θαλαμοφλοιικά και βασικο-φλοιικά συστήματα προαγωγής της εγρήγορσης. Μοτίβα δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων δείχνουν ότι η πλειοψηφία αυτών των νευρώνων στους TMN είναι ενεργοί μόνο κατά την εγρήγορση και σιωπούν κατά τον ύπνο σε ελευθέρως κινούμενες γάτες και αρουραίους (Ko et al, 2003 ; Sakai et al, 1990 ; Steininger et al, 1999 ; Takahashi et al, 2006 ; Vanni-Mercier et al, 1984). Μεταγενέστερες καταγραφές έδειξαν ότι αυτά τα ισταμινεργικά κύτταρα αναλαμβάνουν ξανά δραστηριότητα κατά τον ύπνο αμέσως πριν την αφύπνιση. Επιπλέον, τα εξωκυττάρια επίπεδα της ισταμίνης (HA : histamine) είναι υψηλότερα κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης σε σχέση με αυτά που παρουσιάζονται κατά τον SWS ύπνο (Mochizuki et al, 1992). Τα ανωτέρω ευρήματα υποδηλώνουν ότι αυτά τα κύτταρα προάγουν την εγρήγορση. Τρία εναλλακτικά πειραματικά παραδείγματα υποστηρίζουν επίσης μία προαγωγική της εγρήγορσης λειτουργία των ισταμινεργικών κυττάρων στους TMN. Πρώτον, η μικροέγχυση muscimol, ενός ισχυρού GABA αγωνιστή, μέσα στους TMN επάγει τον SWS και καταστέλλει την εγρήγορση (Lin et al, 1989 ; Sakai et al, 1990), δείχνοντας ότι η αναστολή των TMN ισταμινεργικών κυττάρων καταστέλλει την εγρήγορση. Δεύτερον, φάρμακα τα οποία επαυξάνουν την ισταμινεργική σηματοδότηση αυξάνουν τη φλοιική ενεργοποίηση και την εγρήγορση (Monti et al, 1986 ; Shiromani et al, 1988). Τρίτον, knockout ποντίκια με έλλειψη του γονιδίου της αποκαρβοξυλάσης της ιστιδίνης εμφανίζουν ένα έλλειμμα εγρήγορσης σε όλη τη φυσιολογική κρκαδική περίοδο εγρήγορσης και αποτυγχάνουν να παραμείνουν ξύπνια όταν τοποθετηθούν σε ένα νέο περιβάλλον (Parmentier et al, 2002). Έχει επίσης δειχθεί ότι σε σύγκριση με τον άγριο τύπο, τα knockout ως προς τον H1 υποδοχέα ποντίκια είναι λιγότερο ευαίσθητα σε άλλους παράγοντες που προάγουν την εγρήγορση (Huang et al, 2001). Συνολικά, όλα τα ανωτέρω ευρήματα δείχνουν ότι η ενεργοποίηση των ισταμινεργικών κυττάρων στον RH προκαλεί φλοιική ενεργοποίηση και προάγει την εγρήγορση.

## 2.6 Υποκρετινεργικά κύτταρα στον πλάγιο υποθάλαμο

Οι νευρώνες που περιέχουν πεπτίδια υποκρετίνης (Hcr1 : hypocretin) εντοπίζονται στον πλάγιο υποθάλαμο (LH : lateral hypothalamus) (Chemelli et al, 1999 ; Date et al, 1999 ; de Lecea et al, 1998 ; Peyron et al, 1998 ; Sakurai et al, 1998). Οι υποκρετινεργικοί νευρώνες προβάλλουν διάχυτα σε ολόκληρο το ΚΝΣ και εννευρώνουν ευρέως τις εξής δομές : PPT/LDT (laterodorsal tegmental area : πλαγιοραχιαία καλυπτρική περιοχή), LC, RN, SNc, VTA, BF και TMN (Nambu et al, 1999 ; Peyron et al, 1998 ; Taheri et al, 1999). Έχει επίσης δειχθεί ότι η προβολή των υποκρετινεργικών νευρώνων σε αυτές τις δομές εμπλέκεται στην προαγωγή της εγρήγορης και/ή της φλουικής ενεργοποίησης (Bayer et al, 2001 ; Brown et al, 2002 ; Eggemann et al, 2001 ; Hagan et al, 1999). Αυτοί οι υποκρετινεργικοί νευρώνες συνεκφράζουν επίσης δύο διεγερτικούς διαβιβαστές, τους γλουταμινικό (Glu) και pentraxin (Bayer et al, 2002 ; Reti et al, 2002). Μελέτες καταγραφής της δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων έχουν δείξει ότι οι περισσότεροι Hcr1 νευρώνες είναι πιο δραστήριοι κατά τη διάρκεια της εγρήγορης σε σχέση με τον SWS (Alam et al, 2002 ; Koyama et al, 2002 ; Methippara et al, 2003). Επίσης, τα Hcr1 επίπεδα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και η Fos ενεργοποίηση είναι μέγιστα κατά την εγρήγορη, ιδιαίτερα κατά τις περιόδους κινητικής δραστηριότητας (España et al, 2003 ; Estabrooke et al, 2001 ; Kiyashchenko et al, 2002 ; Zeitzer et al, 2003). Η τοπική εφαρμογή Hcr1 διεγείρει νευρώνες στη LDT (Takahashi et al, 2002), τον LC (Bourgin et al, 2000 ; Hagan et al, 1999), τους RN (Brown et al, 2002), τη VTA (Li et al, 2002), τον PH (Bayer et al, 2001), την πλάγια προοπτική περιοχή (LPOA : lateral preoptic area) (Methippara et al, 2000), το BF (Eggemann et al, 2001 ; España et al, 2001 ; Thakkar et al, 2001), και τους νευρώνες που προβάλλουν θαλαμοφλουικά (Bayer et al, 2002). Αυτή η εφαρμογή δείχνει ότι η Hcr1 αυξάνει την εγρήγορη μέσω μιας διεγερτικής επίδρασης πάνω σε νευρωνικά συστήματα που προάγουν την εγρήγορη στον εγκέφαλο. Ωστόσο, ορισμένες από αυτές τις μελέτες υποδηλώνουν επίσης ότι η τοπική εφαρμογή Hcr1 αυξάνει την εγρήγορη καταστέλλοντας τον ύπνο. Η βλάβη που επιλεκτικά εξαλείπτει τους Hcr1 νευρώνες στον LH συνοδεύεται από μια σημαντική αύξηση στον SWS και REM ύπνο και μια μείωση στην εγρήγορη (Gerashchenko et al, 2003 ; Gerashchenko and Shiromani, 2004). Διαγονιδιακά ποντίκια με ειδική γονιδιακή εξάλειψη των Hcr1 νευρώνων (Hara et al, 2001) ή Hcr1 knockout ποντίκια (Chemelli et al, 1999) εμφανίζουν έναν φαινότυπο εκπληκτικά

όμοιο με αυτόν της ανθρώπινης ναρκοληψίας. Αν και οι νευροδιαβιβαστικοί φαινότυποι των νευρώνων του LH ταυτοποιήθηκαν πρόσφατα, η ανακάλυψη του κέντρου πρόσληψης τροφής των θηλαστικών στον LH είχε συνδέσει προ πολλού αυτήν την περιοχή με την εγρήγορηση (Anand and Brobeck, 1951 ; Anand et al, 1955 ; Morgane, 1979 ; Morgane and Panksepp, 1980 ; Oomura, 1980). Έτσι, η κύρια προαγωγική της εγρήγορησης λειτουργία των LH νευρώνων θα μπορούσε να ενοποιείται με την κινητικοποιητική συμπεριφορά.

## 2.7 Χολινεργικά κύτταρα στον βασικό προσεγκέφαλο

Οι χολινεργικοί νευρώνες του βασικού προσεγκεφάλου (BF) έχουν εμπλακεί σε μια ποικιλία συμπεριφορών που προάγουν την εγρήγορηση, συμπεριλαμβανομένης της προσοχής, της αισθητικής επεξεργασίας, και της μάθησης (Bartus et al, 1982 ; Fibiger, 1991 ; Hars et al, 1993 ; Metharate and Ashe, 1993 ; Muir et al, 1994 ; Pirch, 1993 ; Richardson and DeLong, 1990 ; Sarter and Bruno, 1997 ; Whalen et al, 1994 ; Wilson and Rolls, 1990). Οι BF χολινεργικές περιοχές είναι επίσης γνωστό ότι έχουν ένα σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του ιπποκαμπικού και του νεοφλοιικού EEG (Detari et al, 1984 ; Detari and Vanderwolf, 1987 ; Nunez, 1996 ; Stewart et al, 1984). Αυτά τα χολινεργικά κύτταρα δέχονται είσοδο από άλλα συστήματα του εγκεφαλικού στελέχους και του υποθαλάμου που προάγουν την εγρήγορηση και, με τη σειρά τους, προβάλλουν ευρέως προς το φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων (Detari and Vanderwolf, 1987 ; Fisher et al, 1988 ; Gritti et al, 1997 ; Zaborszky et al, 1986a, b, 1991). Ένας αριθμός μελετών έχει δείξει ότι τα επίπεδα ακετυλοχολίνης στο νεοφλοιό και τον ιππόκαμπο είναι υψηλότερα κατά την εγρήγορηση και τις δραστηριότητες που γίνονται κατά την εγρήγορηση σε σχέση με αυτά που παρατηρούνται κατά τον SWS (Day et al, 1991 ; Dudar et al, 1979 ; Giovannini et al, 1998 ; Jasper and Tessier, 1971 ; Kurosawa et al, 1993 ; Phillis, 1968). Αυξημένα επίπεδα ακετυλοχολίνης στο φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων είναι ενδεικτικά υψηλότερης BF χολινεργικής κυτταρικής δραστηριότητας κατά την εγρήγορηση σε σύγκριση με τον SWS. Πράγματι, μελέτες καταγραφής της δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων σε γάτες και αρουραίους δείχνουν ότι τα υποτιθέμενα χολινεργικά κύτταρα στον BF είναι περισσότερο δραστήρια κατά την εγρήγορηση απ'ότι κατά τον SWS ύπνο (Alam et al, 1997, 1999 ; Detari et al, 1984 ; Szymusiak and McGinty, 1986, 1989).

## 2.8 Κύτταρα στον υπερχιασματικό πυρήνα

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η βλάβη του υπερχιασματικού πυρήνα (SCN : suprachiasmatic nucleus) προκαλεί μια ελαφρά αύξηση στον ολικό χρόνο ύπνου και μείωση στην εγρήγορση σε ποντίκια, αρουραίους και πιθήκους (Easton et al, 2004 ; Edgar et al, 1993 ; Mendelson et al, 2003). Μελέτες καταγραφής της δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων σε αρουραίους έχουν επίσης δείξει ότι κατά την εγρήγορση, οι ρυθμοί πυροδότησης του SCN είναι πολύ υψηλότεροι απ'ότι κατά τον SWS (Deboer et al, 2003 ; Glotzbach et al, 1987). Οι ανατομικές προβολές των SCN κυττάρων, μαζί με τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών υποδηλώνουν ότι ο SCN μπορεί να εμπλέκεται στην προαγωγή της εγρήγορσης (Abrahamson et al, 2001 ; Deurveilher and Semba, 2005 ; Kriegsfeld et al, 2004 ; Mistlberger, 2005 ; Morin et al, 1994 ; Stephan et al, 1981 ; Watts, 1991). Αντίθετα, ορισμένες μελέτες που ενέχουν αμφίπλευρη εκτομή του SCN στον αρουραίο εμφανίζουν μικρή ή καθόλου επίδραση στον ολικό χρόνο ύπνου ή την εγρήγορση (Eastman et al, 1984 ; Mistlberger et al, 1983 ; Tobler et al, 1983). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο SCN μπορεί να μην εμπλέκεται στην προαγωγή της εγρήγορσης. Είναι πιθανό, ωστόσο, αυτές οι πρωιμότερες μελέτες εκτομής να έχουν βλάψει επίσης μέρος των POA/πρόσθιου υποθαλάμου, που βρίσκονται ραχιαίως του SCN (Datta and MacLean, 2007). Η πρόταση ότι ο SCN είναι μια περιοχή που προάγει την εγρήγορση υποστηρίζεται επίσης από πρόσφατες γενετικές μελέτες που έχουν δείξει ότι η μετάλλαξη των *Bmal1* και *Cry1/Cry2* γονιδίων αυξάνει τον NREM ύπνο εις βάρος της εγρήγορσης (Laposky et al, 2005 ; Naylor et al, 2000 ; Wisor et al, 2002).

## 2.9 Ο προμετωπιαίος φλοιός στα πρωτεύοντα και ο έσω προμετωπιαίος φλοιός στα τρωκτικά

Στον αρουραίο, ο έσω προμετωπιαίος φλοιός (mPFC : medial prefrontal cortex) είναι μία ετερογενής και σύνθετη δομή που αποτελείται από 4 κύριες υποδιαρέσεις, ραχιαία προς κοιλιακά : την medial agranular (AGm), τον πρόσθιο προσαγωγικό φλοιό (AC : anterior cingulate cortex), τον προμεταιχμιακό φλοιό (PL : prelimbic cortex) και τον υπομεταιχμιακό φλοιό (IL : infralimbic cortex) (Vertes, 2006). Οι υποδιαρέσεις του mPFC φαίνεται ότι υπηρετούν ξεχωριστές και διακριτές

λειτουργίες. Για παράδειγμα, οι ραχιαίες περιοχές του mPFC (AGm και AC) έχουν συνδεθεί με διάφορες κινητικές συμπεριφορές, ενώ οι κοιλιακές περιοχές του mPFC (PL και IL) έχουν συσχετισθεί με ποικίλες συναισθηματικές γνωσιακές και μνημονικές επεξεργασίες (Heidbreder and Groenewegen, 2003 ; Morgane et al, 2005). Ο mPFC του αρουραίου ανατομικά αντιστοιχεί στον PFC των πρωτεύοντων (Nauta, 1972 ; Oomura and Takigawa, 1976). Ο PFC των πρωτεύοντων διαιρείται σε 3 κύριες περιοχές : κογχιαία, έσω και πλάγια (Fuster, 2001 ; Pandya and Yeterian, 1996 ; Petrides and Pandya, 2002, 2006 ; Siwek and Pandya, 1991). Οι κογχιαίες και έσω περιοχές (OMPFC : orbitomedial prefrontal cortex) εμπλέκονται στη συναισθηματική συμπεριφορά και ο ραχαιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex) ενέχεται στις «εκτελεστικές» λειτουργίες του PFC (Fuster, 2001 ; Vertes, 2006). Πρόσφατα έχει προταθεί ότι οι IL και PL περιοχές (και ο κοιλιακός AC) των αρουραίων μπορεί να παρουσιάζουν λειτουργική ομολογία με τον OMPFC και DLPFC των πρωτεύοντων, αντίστοιχα (Vertes, 2006).

Ανάλογα με τα είδος, η φυσιολογική λειτουργία του mPFC ή του PFC (mPFC/PFC) είναι κρίσιμη για τη γνωσιακή ευελιξία (Birnbbaum et al, 2004 ; Bunge et al, 2001 ; Dalley et al, 2004 ; Goldman-Rakic, 1987 ; Lepage et al, 2000 ; Stuss and Knight, 2002). Χρησιμοποιώντας αντιπροσωπευτική γνώση, η γνωσιακή ευελιξία υπηρετεί την κατάλληλη καθοδήγηση των συναισθημάτων, των σκέψεων και των συμπεριφορών μας. Ένα κλασικό παράδειγμα εξασθενημένης γνωσιακής ευελιξίας είναι μια περιστασιακή, αλλά συχνή, κατάσταση που χαρακτηρίζεται από νοητική και σωματική κόπωση συνοδευόμενη από μια αδυναμία να κοιμηθούμε. Παρά τις συνειδητές προθέσεις για ανάπαυση και χαλάρωση, οι αντιτιθέμενες νοητικές επεξεργασίες εμπλέκονται σε ένα φαύλο κύκλο. Οι Datta και MacLean (2007) προτείνουν ότι αυτός ο τύπος εμπειριών εγρήγορης θα μπορούσε να οφείλεται στην υπερδραστηριότητα του mPFC, αν και επισημαίνουν ότι η απόδοση μιας προσωρινής δυσλειτουργίας του mPFC στην αιτιολογία αυτής της δυσπροσαρμοστικής κατάστασης είναι επιστημονικά πρόωρη. Για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι το πρόβλημα έναρξης του ύπνου αυτού του τύπου είναι συχνότερο στους ηλικιωμένους. Η φυσιολογική γήρανση εξασθενεί αρκετές από τις γνωσιακές λειτουργίες του mPFC/PFC σε ανθρώπους, πιθήκους και αρουραίους (Albert, 1997 ; Chao and Knight, 1997 ; Herndon et al, 1997 ; Nielsen-Bohlman and Knight, 1995 ; West, 1996). Έχει επίσης δειχθεί ότι αίρεται η αναστολή του σηματοδοτικού μονοπατιού της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA : protein kinase A) με την ηλικία, και ότι η



αυξημένη δραστηριότητα της PKA στον mPFC/PFC βλάπτει τη γνωσιακή ευελιξία σε αρουραίους και πιθήκους (Ramos et al, 2003). Νευροαπεικονιστικές μελέτες δείχνουν μια μείωση στη νευρωνική δραστηριότητα και τον μεταβολικό ρυθμό της γλυκόζης στον ανθρώπινο PFC κατά τον αυθόρμητο ύπνο (Maquet et al, 1990, 1996 ; Thomas et al, 2000). Υποστήριξη του ρόλου του PFC στην προαγωγή της εγρήγορης έρχεται και από μελέτες που εξετάζουν το μοναδικό νευρωνικό κύκλωμα μεταξύ του PFC και του θαλαμικού δικτυωτού πυρήνα καθώς και άλλων υψηλότερης τάξης θαλαμικών πυρήνων που εμπλέκονται σε μηχανισμούς προσοχής (Zikopoulos and Barbas, 2006).

**B****ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΝΟΥ**

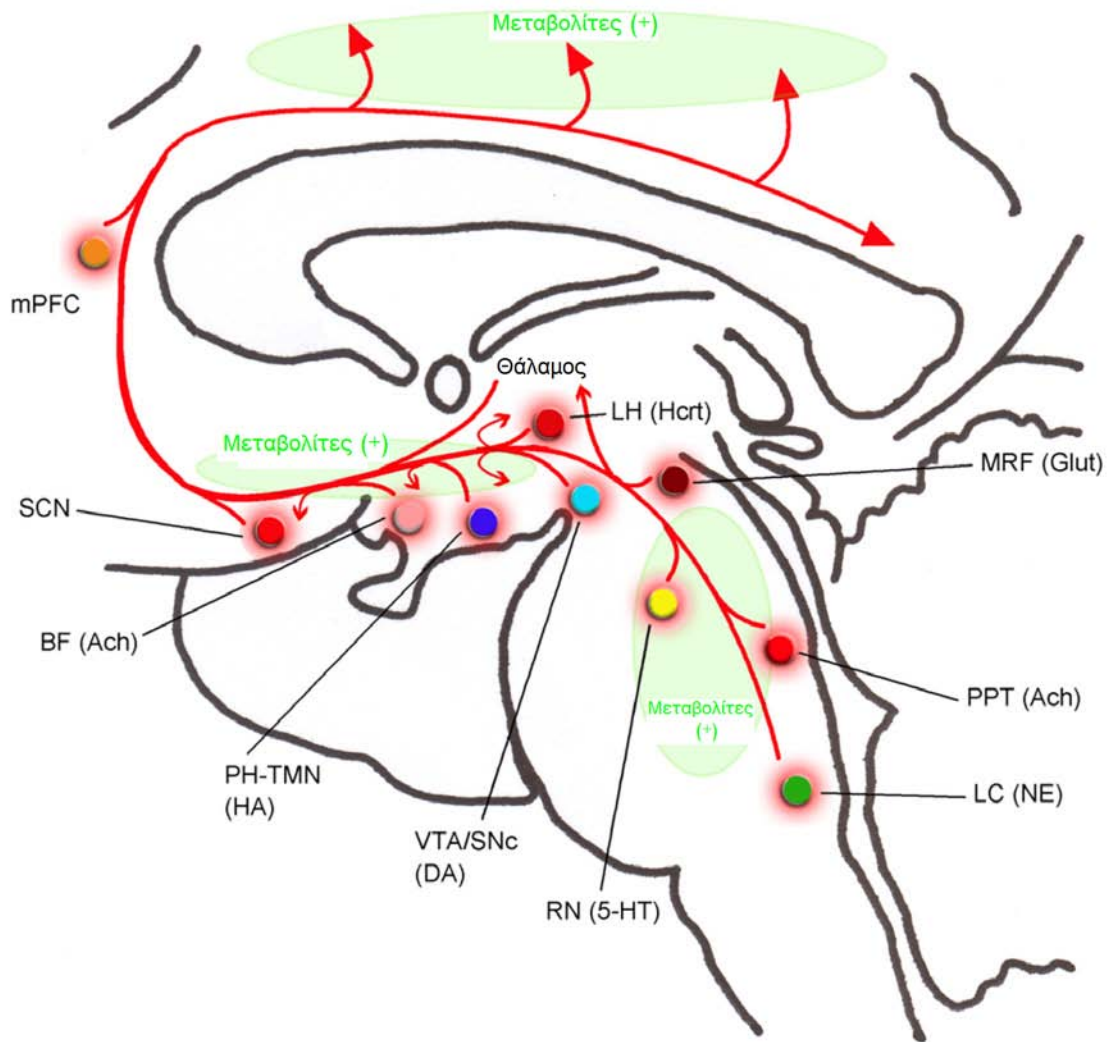
---

**1. Εγκεφαλικές περιοχές που εμπλέκονται στη δημιουργία του ύπνου****Υπερχιασματικός πυρήνας**

Έχουν αναγνωρισθεί δύο βασικοί μηχανισμοί - ένας ομοιοστατικός μηχανισμός και ένας κίρκαδικός μηχανισμός. Ο ομοιοστατικός μηχανισμός υπαγορεύει ότι πρέπει να αποκτηθεί σε ένα βραχύ χρονικό διάστημα μία δεδομένη αναλογία έντασης και διάρκειας ύπνου και ότι οι τρέχουσες ανάγκες του ατόμου εξαρτώνται από αμέσως πρόσφατη ιστορία του όσον αφορά τον κύκλο ύπνου – εγρήγορσης. Η αποστέρηση ύπνου έχει ως αποτέλεσμα το άτομο να κοιμάται περισσότερο και με μεγαλύτερη ένταση (αυξημένα φλοιικά αργά κύματα), οποτεδήποτε του δοθεί η ευκαιρία, προκειμένου να γίνει αναπλήρωση του χαμένου ύπνου (Van Twyver, 1969 ; Hediger, 1969 ; Borbéley and Achermann, 2000). Ο κίρκαδικός μηχανισμός, που τοποθετείται στον υπερχιασματικό πυρήνα (SCN) του υποθαλάμου, ορίζει το χρονικό πλαίσιο του ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας (Norman and Hayward, 2005). Ένα από τα πιο κοινά χαρακτηριστικά του ύπνου των θηλαστικών είναι το ότι εμφανίζεται σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές μέσα στο 24ωρο. Στους ανθρώπους, αυτή η διαδικασία αρχίζει καθώς πέφτει ο ήλιος και πλησιάζει η νύχτα. Αυτό το μοτίβο του ύπνου υποδηλώνει ότι στη χρονική ρύθμισή του εμπλέκονται κίρκαδικές διαδικασίες. Η χρονική ρύθμιση του ύπνου εξαρτάται από το είδος και ακολουθεί έναν γενικό κανόνα : οι οργανισμοί παραμένουν δραστήριοι κατά τις ώρες όπου η ευκαιρία εύρεσης τροφής υπερβαίνει τον κίνδυνο θήρευσης και ο ύπνος επέρχεται όταν η ανάγκη για επαγρύπνηση μειώνεται. Με τη χρήση μοντέλων με τρωκτικά και πρωτεύοντα (όχι ανθρώπους) ένας αριθμός μελετών των βλαβών του SCN έχουν δείξει ότι ο πυρήνας αυτός είναι μία κρίσιμη εγκεφαλική δομή η οποία διατηρεί το συγχρονισμό της 24ωρης κίρκαδικής ώθησης για ύπνο (Edgar et al, 1993 ; Ibuka et al, 1977 ; Ibuka and Kawamura, 1975 ; Mendelson et al, 2003 ; Mistlberger et al, 1983 ; Tobler et al, 1983). Μελέτες ανθρώπων σε ένα μοντέλο εξαναγκασμένου αποσυγχρονισμού, όπου βιώνουν μια 28ωρη «ημέρα» χωρίς την ύπαρξη κανενός εξωτερικού σήματος, έχουν επιβεβαιώσει την ισχυρή

παρουσία ενός 24ωρου κερκαδικού ρυθμού όσον αφορά την ώθηση για ύπνο (Dijk and Czeisler, 1995).

Έχει τεκμηριωθεί το γεγονός ότι ο κεντρικός βηματοδότης του κερκαδικού ωρολογίου για τα θηλαστικά βρίσκεται μέσα στον SCN (Drucker-Colin et al, 1984 ; Moore and Eichler, 1972 ; Prosser and Gillette, 1989 ; Ralph et al, 1990 ; Stephan and Zucker, 1972). Τοποθετημένος ακριβώς πάνω από το οπτικό χίασμα, ο SCN συνδέεται με περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στον ύπνο και την εγρήγορση. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο SCN επαναπρογραμματίζεται σε καθημερινή βάση μέσω ερεθισμάτων φωτός από τον αμφιβληστροειδή κατά τη διάρκεια της ημέρας και μέσω της έκκρισης μελατονίνης από την επίφυση κατά τη διάρκεια του σκοτεινού κύκλου (Cassone et al, 1986 ; Gillette and McArthur, 1996 ; Johnson et al, 1988). Το φωτεινό σήμα λαμβάνεται από μια εξειδικευμένη ομάδα αμφιβληστροειδικών γαγγλιακών κυττάρων τα οποία περιέχουν τη φωτοχρωστική μελανοψίνη (melanopsin) (Berson et al, 2002 ; Hattar et al, 2003). Αυτό το σήμα φωτός μεταδίδεται κατόπιν από τον αμφιβληστροειδή στον SCN μέσω της αμφιβληστροειδο-υποθαλαμικής οδού (Johnston et al, 1988 ; Mosko and Moore, 1979 ; Rusak, 1979). Αυτά τα χρονικά σήματα κρατούν το ρολόι σε συγχρονισμό με τον εξωτερικό κύκλο ημέρας-νύχτας. Πρόσφατες μελέτες σχεδιασμένες για την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών αυτής ρυθμιστικής λειτουργίας του SCN έχουν δείξει ότι πολλά κερκαδικά σχετικά με το βιολογικό ρολόι γονίδια κωδικοποιούν διαφορετικούς τύπους πρωτεϊνών (BMALL, PERIOD, CRYPTOCHROME, και CLOCK). Αυτές οι πρωτεΐνες δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες για τη ρύθμιση της δικής τους μεταγραφής. Η ρύθμιση της μεταγραφής – μετάφρασης και της μετα- μεταγραφής των κεντρικών κερκαδικών σχετικών με το βιολογικό ρολόι γονιδίων σχηματίζει ανατροφοδοτικούς βρόγχους οι οποίοι τελικώς γεννούν τον κερκαδικό ρυθμό (Gillette and Sejnowski, 2005 ; Jin et al, 1999 ; Lowrey and Takahashi, 2004 ; Reppert and Weaver, 2002). Συνοπτικά, ο συγχρονισμός του ύπνου ρυθμίζεται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστηριότητας του SCN και της αντίστοιχης εξόδου από δομές που επηρεάζουν τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης (Mistlberger, 2005), καθώς και από τη ρύθμιση των κερκαδικών σχετικών με το βιολογικό ρολόι γονιδίων (Albrecht, 2002 ; Allada et al, 2001 ; Pace-Schott and Hobson, 2002 ; Reppert and Weaver, 2002) (βλέπε εικόνα Γ.1).



**Εικόνα Γ.1** Σχηματική απεικόνιση οβελιαίας τομής του ανθρώπινου εγκεφάλου που δείχνει τη θέση εγκεφαλικών περιοχών, νευροδιαβιβαστών και μονοπατιών που εμπλέκονται στη δημιοψγία και τη διατήρηση της εγρήγορσης. Ανιούσες προβολές προερχόμενες από χολινεργικά κύτταρα του εγκεφαλικού στελέχους [συνθέτουν ακετυλοχολίνη (ACh)] στην γεφυροσκελική καλύπτρα (PPT) οδεύουν ραχιαίως προς τον υποθάλαμο για να ενεργοποιήσουν το θαλαμοφλοιικό δίκτυο. Προβολές από PPT χολινεργικά κύτταρα οδεύουν επίσης κοιλιακά προς το βασικό προσεγέφαλο [(BF), τόσο σε χολινεργικά όσο και σε GABAεργικά κύτταρα] για να αναμεταδώσουν ενεργοποιητικά σήματα προς το φλοιό. Ανιούσες αμινεργικές προβολές του εγκεφαλικού στελέχους προερχόμενες από τα νοραδρενεργικά κύτταρα [συνθέτουν νορεπινεφρίνη (NE)] του υπομέλαινος τύπου (LC) και από τα σεροτονινεργικά κύτταρα [συνθέτουν σεροτονίνη (5-HT)] του πυρήνα της ραφής (RN) οδεύουν τόσο ραχιαίως προς το θάλαμο για να ενεργοποιήσουν το θαλαμοφλοιικό δίκτυο όσο και κοιλιακά προς τον υποθάλαμο και τον βασικό προσεγέφαλο για να ενεργοποιήσουν υποθαλαμοφλοιικά και βασικοφλοιικά δίκτυα. Προβολές από αυτές τις αμινεργικές κυτταρικές ομάδες οδεύουν επίσης κατευθείαν στον φλοιό. Προβολές από τα γλουταμινεργικά κύτταρα του εγκεφαλικού στελέχους [συνθέτουν γλουταμινικό (Glut)] στον μεσεγκεφαλικό δικτυωτό σχηματισμό (MRF) οδεύουν ραχιαίως προς τον θάλαμο και κοιλιακά προς τον υποθάλαμο για να ενεργοποιήσουν θαλαμοφλοιικά και υποθαλαμοφλοιικά δίκτυα αντίστοιχα. Προβολές από τα ντοπαμινεργικά κύτταρα [συνθέτουν ντοπαμίνη (DA)] στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (VTA) και τη μέλαινα ουσία (SNC) επίσης οδεύουν προς τον θάλαμο, υποθάλαμο και βασικό προσεγέφαλο για να ενεργοποιήσουν αντίστοιχα θαλαμοφλοιικά,

**Εικόνα Γ.1 συνέχεια** ...υποθαλαμοφλοιικά και βασικοφλοιικά δίκτυα. Οι προβολές από αυτά τα ντοπαμινεργικά κύτταρα επίσης οδεύουν απευθείας στον φλοιό. Ισταμινεργικά κύτταρα [συνθέτουν ισταμίνη (HA)] στον οπίσθιο υποθαλαμικό φυματομαστιαίο πυρήνα (PH-TMN) και χολινεργικά κύτταρα στον βασικό προσεγκέφαλο προβάλλουν απευθείας στον φλοιό. Η ενεργοποίηση κυττάρων στον υπερχιασματικό πυρήνα [(SCN) τόσο γλουταμινεργικά όσο και κύτταρα νευροπεπτιδίου Y], τον πλάγιο υποθάλαμο [(LH-Hert) υποκρετινεργικά/ορεξινεργικά κύτταρα], και τον έσω προμετωπιαίο φλοιό [(mPFC) γλουταμινεργικά κύτταρα] μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν απευθείας ολόκληρο τον φλοιό. Η ενεργοποίηση αυτών των εγκεφαλικών περιοχών τόσο άμεσα όσο και/ή έμμεσα προκαλεί ενεργοποίηση του φλοιού καθώς και συνολική ενεργοποίηση του εγκεφάλου για την προαγωγή και τη διατήρηση συμπεριφορικών καταστάσεων εγρήγορσης. Αν και προς το παρόν γνωρίζουμε πολύ λίγα για τις διάφορες καταστάσεις εγρήγορσης, είναι πιθανόν αυτές να είναι το αποτέλεσμα διαφορικής ενεργοποίησης συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών που προάγουν την εγρήγορση. Η παραγωγή και η άθροιση των μεταβολιτών στον εγκέφαλο [δείχνονται ως μεταβολίτες (+), πράσινο] είναι άμεσα ανάλογες προς την ένταση και τη διάρκεια της ενεργοποίησης αυτών των περιοχών και της συνολικής ενεργοποίησης του εγκεφάλου.

*(Τροποποιημένο από Datta and MacLean, 2007)*

Ο SCN προάγει την εγρήγορση την ημέρα. Η απώλεια εισόδων από τον SCN προκαλεί απώλεια παγίωσης του ύπνου (Dijk and Cajochem, 1997 ; Dijk and Czeisler, 1994). Οι περισσότεροι από τους SCN νευρώνες προβάλλουν στο ραχιαίο-έσω υποθάλαμο, ο οποίος με τη σειρά του προβάλλει στην κοιλιακή-πλάγια προοπτική περιοχή σε μία ομάδα υποθαλαμικών ενδοκρινικών κυττάρων που εκκρίνουν υποκρετίνη, CRH, εκλυτική θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TRH : thyrotropin-releasing hormone), και εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών (GRH : gonadotrophin-releasing hormone), και σε αυτόνομους νευρώνες που προβάλλουν στο εγκεφαλικό στέλεχος και τους νωτιαίους αυτόνομους (συμπαθητικούς και παρασυμπαθητικούς) πυρήνες. Επιπλέον, ο SCN προβάλλει στους νευρώνες του υπομέλαινος τύπου και ανεξάρτητα επηρεάζει άμεσα τους κύκλους της μελατονίνης και της θερμοκρασίας του σώματος.

### **Πλάγιος υποθάλαμος**

Ο πλάγιος υποθάλαμος (τμήμα του οπισθίου υποθαλάμου), είναι η αποκλειστική πηγή των πεπτιδίων υποκρετίνης I και υποκρετίνης II που προάγουν την εγρήγορση. Οι νευρώνες του πλάγιου υποθαλάμου αρχίζουν να πυροδοτούν πριν

την μετάβαση από τον ύπνο στην εγρήγορση (Koyama et al, 2002). Αυτό υποδηλώνει έναν άμεσο ρόλο των υποκρετινών στις μεταβάσεις αυτές. Οι υποκρετινεργικοί νευρώνες του πλάγιου υποθαλάμου στέλνουν πολυπληθείς διεγερτικές προβολές σε αδρενεργικούς, ισταμινεργικούς, ντοπαμινεργικούς και χολινεργικούς πυρήνες που προάγουν την εγρήγορση, και εμπλέκονται στη ρύθμιση αυτών των κέντρων (Siegel, 2004). Οι αδρενεργικοί και σεροτονινεργικοί νευρώνες, με τη σειρά τους, αναστέλλουν την παραγωγή υποκρετινών μέσω ενός αρνητικού ανατροφοδοτικού βρόγχου. Οι χολινεργικοί νευρώνες, από την άλλη, διεγείρουν τους υποκρετινεργικούς νευρώνες μέσω ενός θετικού ανατροφοδοτικού βρόγχου. Έτσι, ο ρόλος των υποκρετινών είναι η διευκόλυνση της κινητικής δραστηριότητας στις συμπεριφορές όπου υπάρχουν κίνητρα και ο συντονισμός αυτής με την ενεργοποίηση αισθητικών συστημάτων και συστημάτων προσοχής (Siegel, 2004).

### **Ο κοιλιακός-πλάγιος πυρήνας (VLPO)**

Αυτός ο πυρήνας του πρόσθιου τμήματος του υποθαλάμου είναι ένα κέντρο «γένεσης ύπνου», το οποίο αντιτίθεται στις προαγωγικές της εγρήγορσης επιδράσεις του οπισθίου υποθαλάμου. Δύο κύριοι πυρήνες έχουν ταυτοποιηθεί – ένας που βρίσκεται στην κοιλιακή-πλάγια περιοχή (VLPO) και σχετίζεται με τον NREM ύπνο και ένας άλλος που εντοπίζεται ραχιαία και έσω της VLPO ο οποίος συνδέεται με τον REM ύπνο (Lu et al, 2000, 2002). Οι VLPO νευρώνες ενεργοποιούνται από παράγοντες που επάγουν ύπνο όπως είναι η αδενosίνη και η προσταγλανδίνη D<sub>2</sub>. Είναι επίσης ευαίσθητοι στη θερμοκρασία (θερμό). Αυτοί οι VLPO νευρώνες περιέχουν ανασταλτικούς διαβιβαστές (GABA και γαλανίνη) και προβάλλουν σε νευρώνες του υποθαλάμου και του εγκεφαλικού στελέχους που προάγουν την εγρήγορση. Η απελευθέρωση GABA στις περιοχές που προάγουν την εγρήγορση αυξάνει κατά τον REM ύπνο και η VLPO ρυθμίζει το ποσό της δραστηριότητας των δέλτα κυμάτων. Επειδή η ενεργοποίηση της VLPO απαιτείται για τη φυσιολογική ρύθμιση του ύπνου, είναι ένα βασικό στοιχείο του κεντρικού κυκλώματος του ύπνου-εγρήγορσης.

### Φυματομαστιαίος πυρήνας

Είναι ήδη γνωστό από καιρό ότι τα αντισταμινικά έχουν μια ισχυρή υπνωτική δράση. Ωστόσο, μόλις πρόσφατα ταυτοποιήθηκαν στον εγκέφαλο οι ισταμινεργικοί νευρώνες (Watanabe et al, 1984 ; Panula et al, 2001). Μέχρι τώρα, ισταμινεργικοί νευρώνες έχουν ταυτοποιηθεί στον οπίσθιο υποθάλαμο στην περιοχή του φυματομαστιαίου πυρήνα. Αυτοί οι νευρώνες προβάλλουν σε όλο το ΚΝΣ, δίνοντας περισσότερες προβολές στο φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, την αμυγδαλή και την μέλαινα ουσία. Ο φυματομαστιαίος πυρήνας δέχεται εισόδους από υποκρετινεργικούς νευρώνες του πλάγιου υποθαλάμου καθώς και από GABAεργικούς νευρώνες της VLPO, που συνεισφέρουν στο ρυθμό πυροδότησης αυτών των ισταμινεργικών νευρώνων σε σχέση με τον ύπνο ή άλλες συμπεριφορικές δραστηριότητες.

### Επίφυση

Η επίφυση διαθέτει μεγάλη αγγείωση και βρίσκεται οπισθο-ραχιαίως της 3<sup>ης</sup> κοιλίας. Εκκρίνει μελατονίνη στους γύρω εγκεφαλικούς κόλπους εις απόκριση στη φωτική πληροφορία που δέχεται κυρίως από τους οφθαλμούς. Όταν εκτίθενται στο φως, τα αμφιβληστροειδικά γαγγλιακά κύτταρα απελευθερώνουν μελανοψίνη μέσα στον SCN (Rovencio et al, 2002), ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί τη συμπαθητική διαμεσοπλάγια (intermediolateral) κυτταρική στήλη στο θωρακικό νωτιαίο μυελό, που έχει έναν αρνητικό ανατροφοδοτικό βρόγχο με την επίφυση, απολήγοντας σε αναστολή της απελευθέρωσης της μελατονίνης. Η σχέση μεταξύ της επίφυσης, της μελατονίνης και του ύπνου δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.

### Εγκεφαλικό στέλεχος

Περιοχές του ρυγχαίου δικτυωτού σχηματισμού στέλνουν προβολές στον πρόσθιο εγκέφαλο μέσω 2 κύριων μονοπατιών, κρίσιμων για τη ρύθμιση των κύκλων ύπνου-εγρήγορσης. Το ένα μονοπάτι ανέρχεται ραχιαίως μέσω του πλάγιου

υποθαλάμου προς το βασικό προσεγκέφαλο. Το ραχιαίο ανιόν μονοπάτι προβάλλει σε πολλούς θαλαμικούς πυρήνες, οι οποίοι με τη σειρά τους έχουν ευρείες προβολές στο φλοιό (Steriade, 1981 ; Jasper, 1949). Νευρώνες στη ρυγχαία γέφυρα και τον ουραίο μεσεγκέφαλο είναι οι πρωταρχικές πηγές των ανιουσών προβολών προς τους ραχιαίους θαλαμικούς πυρήνες. Αυτοί οι νευρώνες πυροδοτούν γρήγορα κατά την εγρήγορση, αλλά επιβραδύνουν κατά τον ύπνο αργών κυμάτων και ανακτούν τη γρήγορη πυροδότησή τους κατά τον REM ύπνο. Η απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στο θάλαμο αυξάνει κατά την εγρήγορση και τον REM ύπνο, και είναι κυρίως διεγερτική. Τα κοιλιακά ανιόντα μονοπάτια του ρυγχαίου δικτυωτού σχηματισμού του εγκεφαλικού στελέχους προβάλλουν ρυγχαίως μέσω του πλάγιου υποθαλάμου, τερματίζοντας σε μεγαλοκυτταρικούς νευρώνες της ανώνυμης ουσίας, του έσω διαφράγματος και της διαγώνιας ζώνης (Steriade, 1981 ; Jasper, 1949). Αυτές είναι περιοχές που περιέχουν νευρώνες που προβάλλουν στο φλοιό. Αυτό το μονοπάτι ξεκινά από το νοραδρενεργικό πυρήνα LC και από τους σεροτονινεργικούς ραχιαίους και μέσους πυρήνες της ραφής. Αυτά τα κύτταρα πυροδοτούν ενεργά κατά την εγρήγορση και σταματούν κατά τον REM ύπνο. Περιοχές ουραίως της γέφυρας επίσης συμμετέχουν στη ρύθμιση του ύπνου και της εγρήγορσης.

## **2. Φυσιολογικά χαρακτηριστικά της εγρήγορσης, του NREM και του REM ύπνου**

Στο εργαστήριο, χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός ηλεκτροεγκεφαλογραφίας (EEG : electroencephalography), ηλεκτρομυογραφίας (EMG : electromyography), και ηλεκτροοφθαλμογραφίας (EOG : electrooculography) προκειμένου να χαρακτηριστούν αντικειμενικά τα διάφορα στάδια του ύπνου (Datta, 1995, 1997). Αυτές οι μετρήσεις συνολικά απαρτίζουν την πολυπνογραφία (polysomnography). Η κατάσταση εγρήγορσης χαρακτηρίζεται από χαμηλού εύρους συγχρονισμό γρήγορων ταλαντώσεων στο φλοιικό EEG (καλείται επίσης ενεργοποιημένο EEG) στην κλίμακα των 20-60 Hz και από την παρουσία μυϊκού τόνου στο EMG.

Η φυσιολογική ταυτοποίηση των διαφορετικών σταδίων του NREM ύπνου απαιτεί μόνο φλοιικές EEG καταγραφές, καθιστώντας την αναγνώρισή τους ευκολότερη σε σχέση με την ταυτοποίηση του REM ύπνου. Στον άνθρωπο, ο NREM



ύπνος διαιρείται σε 4 στάδια, καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε αυξανόμενο βάθος ύπνου. Καθώς το βάθος του ύπνου αυξάνει, οι EEG καταγραφές προοδευτικά κυριαρχούνται από υψηλής τάσης, χαμηλής συχνότητας δραστηριότητα κυμάτων. Στα βαθύτερα στάδια του NREM ύπνου (στάδια III και IV), που καλούνται επίσης και ύπνος αργών κυμάτων (SWS), μόνο χαμηλής συχνότητας δραστηριότητα κυμάτων είναι παρούσα. Το στάδιο II του NREM ύπνου χαρακτηρίζεται από αργές (<1 Hz) ταλαντώσεις με διακριτές αιχμές ύπνου (waxing and waning κυμάτων 12-14 Hz που διαρκούν μεταξύ 0.5 και 1.0 sec) και κυματομορφές K-συμπλέγματος (ένα αρνητικό απότομο κύμα που ακολουθείται αμέσως από πιο αργό θετικό στοιχείο). Το στάδιο I του NREM ύπνου χαρακτηρίζεται από σχετικά χαμηλής τάσης, μικτής συχνότητας δραστηριότητα (3-7 Hz) και κορυφαία απότομα κύματα στο EEG. Οι διακρίσεις των σταδίων του ύπνου στα ζωικά μοντέλα διαφέρουν ελαφρώς από αυτές στους ανθρώπους. Τα πιο κοινά, και προτιμώμενα, ζωικά μοντέλα περιλαμβάνουν τα ποντίκια, τους αρουραίους και τις γάτες. Σε αυτά τα ζώα, ο NREM ύπνος φυσιολογικά διαιρείται σε 2 στάδια (SWS στάδια I και II). Το SWS-I ταυτοποιείται από την παρουσία αιχμών ύπνου στο φλοιικό EEG. Το SWS-II θεωρείται βαθύς ύπνος, καλούμενος επίσης και δέλτα ύπνος, και χαρακτηρίζεται από την παρουσία υψηλού εύρους, χαμηλής συχνότητας κυμάτων (0.1-4.0 Hz) στο φλοιικό EEG.

Ο REM ύπνος χαρακτηρίζεται από μια σειρά γεγονότων συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων : (1) χαμηλού εύρους συγχρονισμό γρήγορων ταλαντώσεων στο φλοιικό EEG (καλείται επίσης και ενεργοποιημένο EEG), (2) πολύ χαμηλό μυϊκό τόνο (ατονία) στο EMG. Η ατονία είναι ιδιαίτερος ισχυρή στους μυς αντιβαρύτητας, ενώ το διάφραγμα και οι εξω-οφθαλμικοί μύες διατηρούν σημαντικό τόνο, και (3) παρουσία μονών και ομαδικών REMs (γρήγορων οφθαλμικών κινήσεων) στο EOG. Εκτός αυτών των πολυπνογραφικών στοιχείων, άλλα φυσιολογικά σημεία ειδικά του REM ύπνου είναι : μυοκλονικές συσπάσεις εμφανέστερες στους μύες του προσώπου και των άκρων, έκδηλες διακυμάνσεις στους καρδιο-αναπνευστικούς ρυθμούς και την κεντρική θερμοκρασία του σώματος, καθώς και στύση και κλειτοριδική ευαισθησία. Δύο άλλα φυσιολογικά σημεία (απαιτούν χειρουργικές εμφυτεύσεις ηλεκτροδίων καταγραφής) μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την ταυτοποίηση του REM ύπνου στους αρουραίους και τις γάτες. Αυτά τα δύο σημεία είναι : (1) ο θήτα ρυθμός στο ιπποκαμπικό EEG και (2) τα με αιχμές δυναμικά πεδίου στη γέφυρα (P-κύματα), τον πλάγιο γονατώδη πυρήνα ,

και τον ινιακό φλοιό [που καλούνται ως γεφυρο-γονατο-ινιακές (PGO : pontogeniculo-occipital) αιχμές]. Επιπροσθέτως αυτών των φυσιολογικών σημείων, η εμφάνιση ζωηρών ονείρων είναι μια σημαντική νοητική εμπειρία του REM ύπνου.

Η κυκλική οργάνωση του ύπνου ποικίλει ανάμεσα στα είδη. Το μήκος κάθε REM-NREM περιόδου αυξάνει καθώς αυξάνει το μέγεθος του εγκεφάλου μεταξύ των ειδών. Μέσα στα είδη, το βάθος και η αναλογία της φάσης του NREM ύπνου σε κάθε κύκλο επίσης αυξάνει με την ωρίμανση του εγκεφάλου. Στους ενήλικες ανθρώπους και τα πρωτεύοντα, η κιρκαδική κατανομή της περιόδου του ύπνου είναι μονοφασική, ενώ στους ποντικούς, τους αρουραίους και τις γάτες, η κιρκαδική κατανομή των περιόδων ύπνου είναι πολυφασική. Στους ανθρώπους, ο NREM και REM ύπνος εναλλάσσεται στους 4 ή 6 κύκλους ύπνου που συμβαίνουν κάθε νύχτα. Νωρίς τη νύχτα, ο NREM ύπνος είναι βαθύτερος και καταλαμβάνει ένα δυσανάλογα μεγάλο χρονικό διάστημα, κυρίως κατά τον πρώτο κύκλο, όταν η REM περίοδος μπορεί να είναι βραχεία ή απύσα. Αργότερα τη νύχτα, ο NREM ύπνος είναι ρηχός, και ένα αυξανόμενο τμήμα κάθε κύκλου αφιερώνεται στον REM ύπνο. Στον ποντικό, τον αρουραίο και τη γάτα, οι κύκλοι NREM-REM είναι βραχύτεροι των ανθρώπων και των πρωτευόντων.

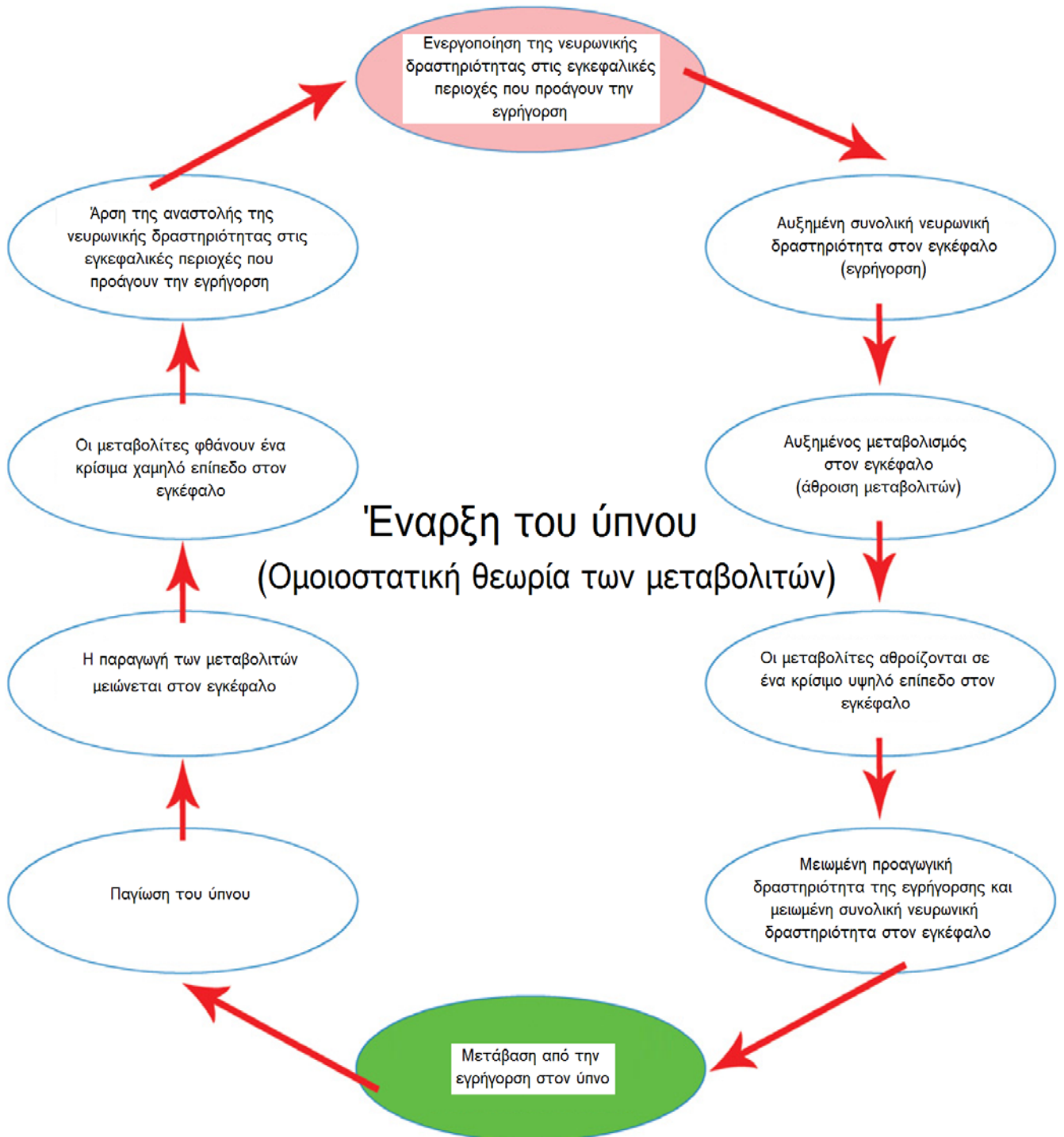
### 3. Έναρξη του ύπνου

Αν και ο συγχρονισμός του ύπνου ρυθμίζεται από τον SCN, η έναρξη του ύπνου είναι μια σύνθετη παθητική διαδικασία. Η ιδέα ότι ο ύπνος είναι μια παθητική διαδικασία ήταν η κύρια αρχή της θεωρίας της απενεργοποίησης του δικτυωτού σχηματισμού (Moruzzi, 1972). Αυτή η θεωρία βασιζόταν σε δύο υποθέσεις. Πρώτον, στο ότι η κατάσταση εγρήγορσης απαιτεί ένα κρίσιμο επίπεδο εγκεφαλικής δραστηριότητας το οποίο διατηρείται μέσω μιας σταθερής ροής ανιουσών ώσεων από το δικτυωτό σχηματισμό του εγκεφαλικού στελέχους. Δεύτερον, στο ότι μια μείωση της τονικής δραστηριότητας του ανιόντος δικτυωτού συστήματος απαιτείται για τη φυσιολογική έλευση του ύπνου. Στις τελευταίες δεκαετίες, έχουν συλλεχθεί πολλές πληροφορίες σχετικά με τις αλλαγές που συμβαίνουν κατά την μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο στις φυσιολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου και των αισθητικών, κινητικών και

μεταβολικών διαδικασιών. Βάσει αυτών των νέων πληροφοριών, οι Datta και MacLean (2007) προτείνουν ότι η έναρξη του ύπνου είναι μια παθητική διαδικασία και ότι αυτή η διαδικασία εξαρτάται από την ομοιοστατική ρύθμιση των επιπέδων των μεταβολιτών που σχετίζονται με τη δραστηριότητα.

Κατά την εγρήγορση, ο μεταβολικός ρυθμός που σχετίζεται με τη δραστηριότητα στον εγκέφαλο και το σώμα βρίσκεται σε ένα πολύ υψηλότερο επίπεδο σε σύγκριση με αυτό που παρατηρείται στον ύπνο και/ή στις περιόδους ηρεμίας. Ο αυξημένος μεταβολικός ρυθμός κατά την εγρήγορση συνοδεύεται από αυξημένο ρυθμό σύνθεσης μεταβολιτών ο οποίος είναι υψηλότερος από το ρυθμό κάθαρσης. Ως αποτέλεσμα, τα επίπεδα συγκεκριμένων μεταβολιτών τείνουν να αθροίζονται στον εγκέφαλο και το σώμα. Όταν αυτοί οι μεταβολίτες φθάσουν ένα κρίσιμο σημείο, η μεταβολική μας διαδικασία απαντά με επιβράδυνση των νευρωνικών δραστηριοτήτων που προάγουν την εγρήγορση, μειώνοντας έτσι το ρυθμό παραγωγής μέχρι το ποσό των μεταβολιτών να επιστρέψει στα βασικά του επίπεδα. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο ρυθμός της κάθαρσης των μεταβολιτών παραμένει ο ίδιος. Η μειωμένη δραστηριότητα των νευρωνικών συστημάτων που προάγουν την εγρήγορση απολήγει σε μειωμένη σύνθεση μεταβολιτών. Η επαναφορά των μεταβολιτών στα βασικά επίπεδα μπορεί να θεωρηθεί ως μια διαδικασία μεταβολικής ομοιόστασης. Αυτή η ομοιοστατική απαίτηση για χαμηλότερα επίπεδα μεταβολιτών ξεκινά στο κυτταρικό επίπεδο, επηρεάζοντας τελικά τη συμπεριφορά σε επίπεδο συστημάτων και είναι ο κύριος παράγοντας που απαιτείται για την έναρξη του ύπνου. Η έναρξη του ύπνου στο κυτταρικό επίπεδο έχει κάποιες ομοιότητες με τη «θεωρία των νευρωνικών ομάδων για τη λειτουργία του ύπνου» (Kueger and Obal, 1993, 2003 ; Rector et al, 2005). Η μεταβολική ομοιοστατική θεωρία για την έναρξη του ύπνου προβλέπει ότι η συχνότητα των περιόδων ύπνου θα έχει μια θετική συσχέτιση με το ρυθμό άθροισης των μεταβολιτών που σχετίζονται με τη δραστηριότητα. Αυτή η θεωρία επίσης προβλέπει ότι η διάρκεια των περιόδων ύπνου θα έχει μια αντίστροφη συσχέτιση με το ρυθμό κάθαρσης των μεταβολιτών. Πρέπει να τονιστεί ότι αυτή η θεωρία έχει εφαρμογή μόνον στα χερσαία θηλαστικά (βλέπε Γ.2).

Οι μεταβολικοί παράγοντες που συνεισφέρουν στην έναρξη του ύπνου είναι ενδογενείς μεταβολίτες που παράγονται κατά την εγρήγορση και αυξάνουν αναλογικά



**Εικόνα Γ.2** Ομοιοστατική θεωρία των μεταβολιτών για τους φυσιολογικούς μηχανισμούς της έναρξης του ύπνου. Κατά την εγρήγορση η μεταβολίτες αθροίζονται στο ν εγκέφαλο ως αποτέλεσμα της αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας στις δομές που προάγουν την εγρήγορση και της αυξημένης συνολικής νευρωνικής δραστηριότητας. Όταν αυτοί οι μεταβολίτες αθροίζονται σε ένα κρίσιμο υψηλό επίπεδο ο εγκέφαλος αποκρίνεται μειώνοντας τη νευρωνική δραστηριότητα στις περιοχές που προάγουν την εγρήγορση και τελικά μειώνοντας τη συνολική νευρωνική δραστηριότητα. Αυτό προκαλεί απόσυρση της εγρήγορσης και τελικά δημιουργεί την έναρξη του ύπνου (πράσινο). Έτσι, η έναρξη του ύπνου είναι μια παθητική διαδικασία. Αντιστρόφως κατά τον παγιωμένο ύπνο οι μεταβολίτες φθάνουν ένα κρίσιμο χαμηλό επίπεδο γεγονός που απολήγει σε άρση της αναστολής της νευρωνικής δραστηριότητας στις εγκεφαλικές περιοχές που προάγουν την εγρήγορση (ροζ). Αυτή η άρση της αναστολής οδηγεί σε αύξηση της νευρωνικής δραστηριότητας και στην έκφραση συμπεριφορικών καταστάσεων εγρήγορσης.

*(Τροποποιημένο από Datta and MacLean, 2007)*

με την αύξηση της διάρκειας και της έντασης της εγρήγορσης. Η αργή άθροιση αυτών των μεταβολικών παραγόντων αυξάνει την τάση για ύπνο, και όταν η άθροιση αυτή φθάσει σε συγκεκριμένα επίπεδα διευκολύνει την έλευση του ύπνου μέσω καταστολής της εγρήγορσης. Η ενδοεγκεφαλική εφαρμογή αυτών των παραγόντων επίσης προκαλεί ύπνο. Σήμερα, μεταξύ των εκατοντάδων γνωστών μεταβολιτών, η αδενοσίνη, τα νευροανασταλτικά αμινοξέα (GABA και γλυκίνη), η προσταγλανδίνη D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), οι κυτταροκίνες (ιντερλευκίνη-I βήτα) και ο TNFα (tumor necrosis factor alpha) έχουν ταυτοποιηθεί ως μεταβολικοί παράγοντες που συνεισφέρουν στην έναρξη του ύπνου. Κάποιοι από τους ανωτέρω μεταβολικούς παράγοντες, μετά την έναρξη του ύπνου, εμπλέκονται και επίσης και στην επαγωγή του ύπνου. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι παράγοντες που εμπλέκονται μόνο στην επαγωγή του ύπνου δεν είναι μεταβολικοί παράγοντες (δηλαδή δεν συντίθενται ως μεταβολικά υποπροϊόντα). Αντιθέτως, οι παράγοντες που επάγουν τον ύπνο συντίθενται μετά την εγκατάσταση του SWS. Αυτοί και πολλοί άλλοι παράγοντες που επάγουν τον ύπνο ανασκοπούνται από τους Obal και Krueger (2003).

### 3.1 Αδενοσίνη

Το πουρινικό νουκλεοσίδιο αδενοσίνη, ευρέως διαδεδομένο στην καθημερινή λειτουργικότητα, αποτελείται από αδενίνη προσκολλημένη σε τμήμα ριβόζης. Η ενδοκυττάρια αδενοσίνη απελευθερώνεται όταν η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP : adenosine triphosphate) υδρολύεται στα πλαίσια της κυτταρικής μεταβολικής δραστηριότητας (Obal and Krueger, 2003). Μετά την υδρόλυση, η περίσσια αδενοσίνη μεταφέρεται έξω από το κύτταρο κατά μήκος της κλίσης της συγκέντρωσής της. Η ATP επίσης συν-απελευθερώνεται σε ορισμένα κυστίδια που περιέχουν νευροδιαβιβαστές, όπως ακετυλοχολίνη, γλουταμινικό, νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη. Η εξωκυττάρια ATP μεταβολίζεται κατόπιν σε αδενοσίνη μέσω εξωενζύμων. Τα εξωκυττάρια επίπεδα αδενοσίνης αυξάνουν με την υψηλότερη νευρωνική και μεταβολική δραστηριότητα κατά την εγρήγορση και μειώνονται κατά τον ύπνο (Basheer et al, 2004 ; Chagoya de Sanchez et al, 1993 ; Porkka-Heiskanen et al, 1997, 2000 ; Strecker et al, 2000). Σημαντικά επίπεδα αδενοσίνης αθροίζονται στον BF και το φλοιό κατά τη διάρκεια μιας περιόδου εξαναγκασμένης εγρήγορσης η

οποία επεκτείνεται πέρα από τη φυσιολογική έναρξη του ύπνου (Basheer et al, 2004 ; Porkka-Heiskanen et al, 2000). Τα αυξημένα επίπεδα αδενοσίνης που απορρέουν από την αποστέρηση ύπνου σταδιακά μειώνονται σε μια 3ωρη περίοδο ανάρρωσης μετά την αποστέρηση (Porkka-Heiskanen et al, 2000). Η χορήγηση αδενοσίνης μέσω ενδοεγκεφαλικής ή συστημικής έγχυσης αυξάνει τη διάρκεια του ύπνου και επαυξάνει τη EEG δραστηριότητα αργών κυμάτων σε αρουραίους (Radulovacki, 1985 ; Ticho and Radulovacki, 1991). Αντιστρόφως, η παρεμπόδιση της σύνθεσης της αδενοσίνης και/ή της δράσης της μέσω υποδοχέων στον εγκέφαλο εξαλείφει αποτελεσματικά τον SWS και αυξάνει την εγρήγορση (Kalinchuk et al, 2003 ; Landolt et al, 1995 ; Schwierin et al, 1996). Πιο πρόσφατα δείχθηκε ότι χρησιμοποιώντας καταγραφές καθηλωμένου δυναμικού σε υποθαλαμικές τομές, η εφαρμογή αδενοσίνης αναστέλλει τη δραστηριότητα των υποκρετινεργικών νευρώνων του LH, μιας περιοχής που προάγει την εγρήγορση (Liu and Gao, 2007).

### 3.2 Ανασταλτικά αμινοξέα

Τα GABA και γλυκίνη είναι τα σημαντικότερα ανασταλτικά αμινοξέα στο ΚΝΣ. Το GABA δρα σε όλα τα μέρη του νευράξονα, και η γλυκίνη δρα κυρίως στο νωτιαίο μυελό και το εγκεφαλικό στέλεχος. Το GABA σχηματίζεται μέσω ενός μεταβολικού μονοπατιού που καλείται GABA εκτροπέας (GABA shunt). Το αρχικό βήμα σε αυτό το μονοπάτι χρησιμοποιεί α-κετογλουταρικό οξύ το οποίο σχηματίζεται από τον μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω του κύκλου του Krebs. Το α-κετογλουταρικό οξύ κατόπιν διαμιμώνεται μέσω της α-oxoglutarate τρανσαμινάσης για να σχηματίσει γλουταμινικό, τον άμεσο πρόδρομο του GABA. Τέλος, το γλουταμινικό αποκαρβοξυλιώνεται μέσω του ενζύμου αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού (GAD : glutamic acid decarboxylase), για να σχηματίσει το GABA. Για την παραγωγή του GABA, το γλουταμινικό συντίθεται επίσης από γλουταμίνη μέσω της δραστηριότητας της γλουταμινάσης (Paul, 1995 ; Roberts, 1986). Η αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα απολήγει σε αύξηση της τοπικής σύνθεσης GABA και της ενζυματικής δραστηριότητας της GAD (Erlander and Tobin, 1991). Η γλυκίνη συντίθεται από τη διάσπαση της σερίνης μέσω του ενζύμου υδροξυμεθυλοτρανσφεράσης της σερίνης. Η σερίνη μπορεί να συντεθεί από το

γλυκολυτικό ενδιάμεσο 3-φωσφογλυκερικό οξύ μέσω μιας συνδεδεμένης με NAD<sup>+</sup> δεϋδρογονάσης η οποία μετατρέπει αυτό το ενδιάμεσο σε 3-φωσφοϋδροξυπυρουβικό οξύ. Το τελευταίο κατόπιν υπόκειται σε διαμίνωση με γλουταμινικό προς δημιουργία 3-φωσφοσερίνης, και ακολουθεί η μη αναστρέψιμη αφαίρεση της φωσφορικής ομάδας από μία φωσφατάση. Αυτό το κυτοσολικό μονοπάτι από το 3-φωσφογλυκερικό κατανέμεται ευρέως και θεωρείται το κύριο μονοπάτι της σύνθεσης σερίνης στα θηλαστικά. Μόλις σχηματισθεί η σερίνη από τα γλυκολυτικά ενδιάμεσα, μπορεί να μετατραπεί σε γλυκίνη μέσω της υδροξυμεθυλοτρανσφεράσης της σερίνης. Ένα περιορισμένο ποσό γλυκίνης μπορεί να συντεθεί από τον καταβολισμό της θρεονίνης μέσω του συμπλέγματος διάσπασης της θρεονίνης. Η γλυκίνη μπορεί επίσης να παραχθεί από τον μεταβολισμό της βηταΐνης (ή από τη διάσπαση του προδρόμου της, χολίνης) μέσω διαδοχικής αφαίρεσης των μεθυλικών ομάδων από την αμινομάδα της βηταΐνης. Αυτό οδηγεί στο σχηματισμό των διμεθυλγλυκίνης και μονομεθυλγλυκίνης και, τελικά στη δημιουργία της γλυκίνης (Stipanuk, 2000).

Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι όταν αυξάνεται η νευρωνική δραστηριότητα και η μεταβολική απαίτηση κατά την αυθόρμητη και/ή εξαναγκασμένη εγρήγορση, τα επίπεδα GABA και γλυκίνης στον εγκέφαλο αυξάνονται ως μεταβολιτών (Gong et al, 2004 ; Karadzic et al, 1971 ; Murck et al, 2002 ; Stipanuk, 2000). Η συνολική αύξηση του GABA μέσω ενδοεγκεφαλοκοιλιακής έγχυσης προάγει τα ηλεκτροφυσιολογικά σημεία του NREM ύπνου (Gottesmann, 2002). Η αναστολή του GABA που απορρέει από ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ενός GABA<sub>B</sub> ή ενός GABA<sub>C</sub> ανταγωνιστή αυξάνει την εγρήγορση και μειώνει τον SWS (Arnaud et al, 2001 ; Gauthier et al, 1997). Υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν ότι η ενδογενής γλυκίνη μπορεί να καταστείλει τις κινητικές δραστηριότητες, μια αναγκαία προϋπόθεση για την έναρξη του ύπνου, μέσω αναστολής των κινητικών νευρώνων στο εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό (Chase et al, 1989 ; Jonas et al, 1998 ; Kodama et al, 2003 ; O'Brien and Berger, 1999 ; Russier et al, 2002 ; Soja et al, 1991 ; Spencer et al, 1989 ; Yamuy et al, 1999).

### 3. 3 Προσταγλανδίνες

Η περισσότερη άφθονη προσταγλανδίνη (PG ; prostaglandin) στο ΚΝΣ των θηλαστικών είναι η PGD<sub>2</sub> (Hayaishi, 1991 ; Matsumura et al, 1994 ; Obal and Krueger, 2003). Οι PGs είναι μια οικογένεια μη κορεσμένων λιπαρών οξέων που περιέχουν 20 άτομα άνθρακα και ένα δακτύλιο κυκλοπεντανίου. Αυτά τα εικοσανοειδή παράγονται από τον καταρράκτη του αραχιδονικού οξέος στον οποίο το αραχιδονικό οξύ μετατρέπεται σε PGH<sub>2</sub> μέσω του μονοπατιού της κυκλοξυγενάσης (Obal and Krueger, 2003). Ο επόμενος ισομερισμός της PGH<sub>2</sub> σε PGD<sub>2</sub> καταλύεται από το ένζυμο σύνθεσης της PGD (PGDS) (Hayaishi, 1991 ; Urade et al, 1985). Η σύνθεση της PGD<sub>2</sub> εκφράζεται κυρίως στις λεπτομήνιγγες, τα επιθηλιακά κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος, και τα ολιγοδενδροκύτταρα (Urade et al, 1993). Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται ένα σημαντικό ποσό PGDS δραστηριότητας στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) μεταξύ της αραχνοειδούς μεμβράνης και της χοριοειδούς μήνιγγας (Hayaishi, 1991). Μια αύξηση στις PGD<sub>2</sub> και PGDS συσχετίζεται με αλληλεπιδράσεις μεταξύ νευρώνων και γλοίας και με αρκετές γλοιακές λειτουργίες όπως είναι ο μεταβολισμός και η διατήρηση της μυελίνης (Urade et al, 1987). Τα επίπεδα της PGD<sub>2</sub> αλλάζουν επίσης με ένα τρόπο που σχετίζεται στενά με τις καταστάσεις ύπνου-εγρήγορσης, ιδιαίτερα με την αυξημένη ένταση της εγρήγορσης. Καθώς αυξάνει η διάρκεια της εξαναγκασμένης αποστέρησης ύπνου, οι αρουραίοι εμφανίζουν υψηλότερη συγκέντρωση PGD<sub>2</sub> στο ENY (Ram et al, 1997). Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις PGD<sub>2</sub> παρουσιάζονται στις 2.5 ώρες και εμμένουν σε υψηλά επίπεδα μετά από 10 ώρες αποστέρησης ύπνου (Ram et al, 1997). Μία σημαντική αύξηση στον NREM ύπνο παρατηρείται επίσης μετά από έγχυση PGD<sub>2</sub> μέσα στην POA ή μετά από συνεχή έγχυση μέσα στην πλάγια ή την τρίτη κοιλία (Inoue et al, 1984 ; Onoe et al, 1988). Έχει επίσης δειχθεί ότι η έγχυση PGD<sub>2</sub> μέσα στην εξώτερη επιφάνεια του ρυγχαίου BF αυξάνει τον SWS στους αρουραίους (Hayaishi, 1991 ; Matsumura et al, 1994). Ο NREM ύπνος μειώνεται επίσης σημαντικά σε αρουραίους μετά από αναστολή της PGDS μέσω αναστολής των μονοπατιών κυκλοξυγενάσης ή μέσω έγχυσης ανόργανων στοιχείων σεληνίου (Matsumura et al, 1991 ; Naito et al, 1988).



### 3.4 Κυτταροκίνες

Παραγόμενες από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των νευρώνων, οι κυτταροκίνες διεγείρουν λεπτές αλλαγές στον κυτταρικό μεταβολισμό (Botchkina et al, 1997 ; Cheng et al, 1994 ; Dinarello, 1994 ; Vitkovic et al, 2000). Θεωρείται ότι οι κυτταροκίνες παράγονται εις απόκριση στη νευρωνική δραστηριότητα και ότι επηρεάζουν κυρίως σχέσεις εισόδου-εξόδου μέσα στα νευρικά κυκλώματα απ'όπου προέρχονται (Krueger et al, 2001). Δύο κυτταροκίνες που έχουν μελετηθεί ευρέως σε σχέση με τη ρύθμιση του ύπνου είναι οι IL-1β και TNFα (Alam et al, 2004 ; Krueger et al, 1984, 2001 ; Nistico et al, 1992 ; Opp et al, 1991 ; Shoham et al, 1987).

Η δομή της IL-1 εμφανίζει 6 βήτα-αλυσίδες οι οποίες σχηματίζουν ένα βήτα-κύλινδρο, ο οποίος φράσσεται στην μία άκρη από 6 άλλες βήτα-αλυσίδες (Vigers et al, 1994). Η IL-1β παράγεται από τη γλοία, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους νευρώνες (Breder et al, 1988 ; Obal and Krueger, 2003). Αφού η προ-IL-1β διασπαστεί μέσω του IL-1β μετατρεπτικού ενζύμου, η βιολογικά δραστική IL-1β μεταφέρεται έξω από το κύτταρο (Dinarello, 1994 ; Obal and Krueger, 2003). Ποικίλλουσες συγκεντρώσεις IL-1β ανιχνεύονται σε όλο τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης τόσο στον εγκέφαλο όσο και στο αίμα. Τα υποθαλαμικά επίπεδα IL-1β στον αρουραίο είναι υψηλότερα κατά την έναρξη της ημέρας, μία χρονική στιγμή όπου η ομοιοστατική απαίτηση για NREM ύπνο είναι μέγιστη (Nguyen et al, 1998). Σε αναλύσεις του αίματος και του ENY ανθρώπων, τα επίπεδα της IL-1β κορυφώνονται κατά την έναρξη και τις πρώτες ώρες του ύπνου και μειώνονται κατά τη διάρκεια της νύχτας και τις πρωινές ώρες (Hohagen et al, 1993 ; Moldofsky et al, 1986). Μετά από αποστέρηση ύπνου, εμφανίζεται μια σημαντική αύξηση στο IL-1β mRNA στον υποθάλαμο και το φλοιό των αρουραίων (Taishi et al, 1997). Τα επίπεδα IL-1β στο αίμα αυξάνουν επίσης μετά από αποστέρηση ύπνου σε ανθρώπους (Hohagen et al, 1993). Το ποσό του NREM ύπνου επαυξάνεται μετά από ενδοφλέβια ή ενδοπεριτοναϊκή έγχυση IL-1β ή μετά από άμεση έγχυση IL-1β σε εγκεφαλικές περιοχές (Fang et al, 1998 ; Krueger et al, 2001 ; Opp and Krueger, 1994a ; Tobler et al, 1984). Επιπροσθέτως της επαγωγής του ύπνου, η ενδοφλέβια έγχυση IL-1β επαυξάνει την EEG δραστηριότητα κατά τον NREM ύπνο σε κουνέλια (Krueger et al, 1984), αν και αυτή η επίδραση εξαρτάται από το ζωικό είδος και από την οδό χορήγησης. Εάν η IL-1β εφαρμοστεί τοπικά στο φλοιό, η EEG δέλτα δύναμη

επαυξάνεται τοπικά κατά τον NREM ύπνο αλλά όχι κατά τον REM ύπνο ή την εγρήγορση, γεγονός που υποδηλώνει ειδικές της κατάστασης παρακρινικές δράσεις της IL-1β στον εγκέφαλο (Yasuda et al, 2005). Αυτές οι δράσεις εμπλέκουν επικοινωνία μεταξύ φλοιού και δικτυωτού θαλαμικού σχηματισμού καθώς και ενεργοποίηση της VLPO και άλλων υποθαλαμικών περιοχών. Ουσίες που αναστέλλουν την παραγωγή IL-1β, όπως είναι IL ανταγωνιστές, η CRH και αντι-IL-1 αντισώματα, ή η αναστολή της διάσπασης της βιολογικά ενεργής IL-1, μειώνουν τον αυθόρμητο ύπνο στο κουνέλι (Imeri et al, 2006 ; Orr and Krueger, 1994b ; Takahashi et al, 1996a).

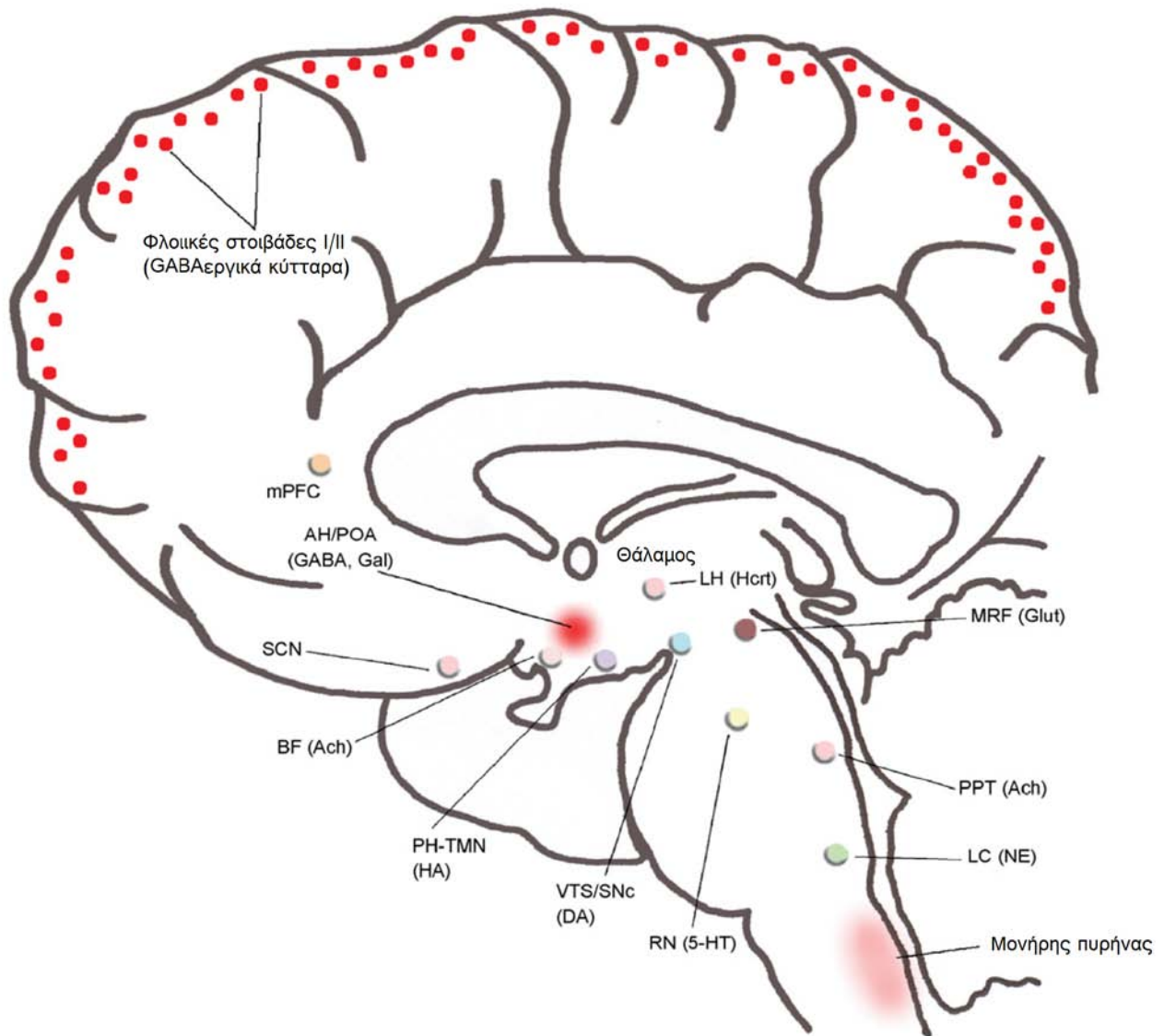
Όμοια με την IL-1β, ο TNFα παράγεται από τη γλοία, τα αστροκύτταρα, και τους νευρώνες στο ΚΝΣ (Breder et al, 1993 ; Obal and Krueger, 2003). Ο ώριμος TNFα είναι μια κυτταροκίνη 157 αμινοξέων που συνθέτεται από δύο φύλλα (sheets) των 5 βήτα αλυσίδων το καθένα που περιέχουν ένα beta-sandwich, και από μία δυσουλφιδική γέφυρα (Eck and Sprang, 1989 ; Spriggs et al, 1992). Τα υψηλότερα επίπεδα TNFα στους αρουραίους παρατηρούνται την αυγή, λίγο πριν την έναρξη του ύπνου, και είναι 10 φορές υψηλότερα από τις ελάχιστες νυχτερινές τιμές (Floyd and Krueger, 1997). Τα επίπεδα υποθαλαμικού TNFα mRNA και τα κυκλοφορούντα επίπεδα TNF αυξάνουν με την αποστέρηση ύπνου σε αρουραίους (Tahishi et al, 1999 ; Yamasu et al, 1992). Μετά από ολική αποστέρηση ύπνου σε ανθρώπους παρατηρείται μια σημαντική αύξηση στον TNFα διαλυτό υποδοχέα σε δείγματα πλάσματος αίματος (Shearer et al, 2001). Η μικροέγχυση TNFα μέσα στην POA επαυξάνει σημαντικά τον NREM ύπνο σε αρουραίους (Kubota et al, 2002). Η διάρκεια του NREM αυξάνει επίσης μετά από ενδοεγκεφαλοκοιλιακή, ενδοφλέβια ή ενδοπεριτοναϊκή έγχυση TNFα (Obal and Krueger, 2003). Η άμεση ένεση TNF μέσα στην POA επαυξάνει τον NREM ύπνο ενώ η έγχυση ενός αναστολέα του TNF αναστέλλει τον NREM ύπνο (Kubota et al, 2002). Επιπλέον, η μικροέγχυση TNFα μέσα στον υποαραχνοειδή χώρο κάτω από τον BF σε αρουραίους, μια περιοχή που ενέχεται στην παραγωγή PGD2, επαυξάνει τον NREM ύπνο (Terao et al, 1998). Επιπροσθέτως της αύξησης του ποσού του NREM ύπνου, η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση TNFα έχει δείχθει ότι δυναμώνει την EEG δραστηριότητα αργών κυμάτων σε κουνέλια (Shoham et al, 1987). Αυτή η επίδραση, όπως και αυτή της IL-1, εξαρτάται από το ζωικό είδος και την οδό χορήγησης. Επίσης όπως η IL-1, η μικροέγχυση TNF πάνω στην επιφάνεια του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων επαυξάνει την EEG

δέλτα δύναμη τοπικά. Επιπλέον, η μικροέγχυση TNF διαλυτών υποδοχέων μειώνει την αυξημένη από απώλεια ύπνου EEG δέλτα δύναμη τοπικά (Yoshida et al, 2004). Η αναστολή του TNFα μέσω αντι-TNF αντισωμάτων ή μέσω τμημάτων TNF διαλυτών υποδοχέων μειώνει τον αυθόρμητο ύπνο σε αρουραίους και κουνέλια (Takahashi et al, 1995, 1996b).

#### 4. Μηχανισμοί γένεσης και διατήρησης του SWS

Ο SWS εμφανίζεται μετά την έναρξη του ύπνου και θεωρείται ως η πιο ήρεμη κατάσταση του εγκεφάλου. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η μείωση της νευρωνικής δραστηριότητας στις εγκεφαλικές περιοχές που προάγουν την εγρήγορση είναι ένα από τα πιο σημαντικά γεγονότα που προηγούνται του SWS (βλέπε Εικόνα Γ.3). Μαζί με την μείωση της νευρωνικής δραστηριότητας αναστέλλεται και η μετάδοση εισερχόμενων αισθητικών σημάτων στο φλοιό μέσω των θαλαμικών αισθητικών νευρώνων. Ο αισθητικός έλεγχος στο επίπεδο του θαλάμου επιτυγχάνεται όταν οι θαλαμικοί νευρώνες αναμετάδοσης υπερπολώνονται από εκφορτίσεις GABAεργικών νευρώνων στο θαλαμικό δικτυωτό σχηματισμό (Llinas and Steriade, 2006). Σε αντίθεση με τους σύνθετους μηχανισμούς που ευθύνονται για τη δημιουργία του REM ύπνου, ο SWS δημιουργείται απλά μέσω ενεργοποίησης των GABAεργικών νευρώνων της POA του υποθαλάμου. Η σύνθεση μιας συγκεκριμένης ορμόνης, της εκλυτικής της αυξητικής ορμόνης (GHRH : growth hormone-releasing hormone), η οποία εντείνει τις διαμεσολαβούμενες από το GABA δραστηριότητες στον εγκέφαλο, επίσης αυξάνει το βάθος και τη διάρκεια του SWS (Krueger and Obal, 2003 ; Obal and Krueger, 2004).

Η ύπαρξη ενός υπογενετικού ρόλου για την POA προτάθηκε για πρώτη φορά από τον von Economo (1930). Σε αναλύσεις μεταθανάτιων εγκεφαλικών ιστών ασθενών με αϋπνία στα πλαίσια ιικής εγκεφαλίτιδας, ο von Economo κατέδειξε φλεγμονώδεις βλάβες μέσα στην περιοχή που αναγνωριζόταν ως POA. Ο Nauta (1946) υποστήριξε αυτήν την υπόθεση μέσω πειραματικής αναπαραγωγής συμπεριφορικής αϋπνίας σε αρουραίους με αμφίπλευρη βλάβη της POA. Επιπλέον, οι πολυγραφικές καταγραφές των σταδίων ύπνου-εγρήγορσης σε γάτες με εντοπισμένες



**Εικόνα Γ.3** Σχηματική απεικόνιση του ανθρώπινου εγκεφάλου που δείχνει περιοχές οι οποίες εμπλέκονται στη δημιουργία και τη διατήρηση του ύπνου αργών κυμάτων (SWS). Μετά την έναρξη του ύπνου, η κατεσταλμένη νευρωνική δραστηριότητα στις εγκεφαλικές περιοχές που προάγουν την εγρήγορση επιτρέπει την ενεργοποίηση GABAεργικών και γαλανινεργικών (Gal) κυττάρων στην πρόσθια υποθαλαμική/προοπτική περιοχή (AH/POA). Η αυξημένη δραστηριότητα των GABAεργικών και γαλανινεργικών κυττάρων στην AH/POA (κόκκινο) τελικά δημιουργεί τον SWS. Αυτά τα GABAεργικά και γαλανινεργικά κύτταρα ενεργώνουν τις κύριες κυτταρικές ομάδες του εγκεφάλου που προάγουν την εγρήγορση συμπεριλαμβανομένων: των ισταμινεργικών κυττάρων (HA) στο φυματομαστιαίο πυρήνα (PH-TMN), των υποκρετινεργικών/ορεξινεργικών κυττάρων (Hcrt) στον πλάγιο υποθάλαμο (LH), των νοραδρενεργικών κυττάρων (NE) στον υπομέλαινα τόπο (LC), των σεροτονινεργικών κυττάρων (5-HT) στον πυρήνα της ραφής (RN) και των χολινεργικών κυττάρων (Ach) στη γεφυροσκελική καλύπτρα (PPT). Η συνεχής αναστολή αυτών των δομών που προάγουν την εγρήγορση, μέσω απελευθέρωσης GABA και γαλανίνης, διατηρεί τον SWS. Λόγω της αυξημένης απελευθέρωσης GABA και γαλανίνης, η νευρωνική δραστηριότητα παραμένει κατεσταλμένη σε άλλες περιοχές που προάγουν την εγρήγορση, συμπεριλαμβανομένων: του έσω προμετωπιαίου φλοιού (mPFC), του υπερχιασματικού πυρήνα (SCN), του βασικού προσεγκεφάλου (BF), της κοιλιακής καλυπτικής περιοχής (VTA)/μέλαινας ουσίας (SNc) και του έσω δικτυωτού σχηματισμού (MRF). Επιπροσθέτων των AH/POA GABAεργικών και γαλανινεργικών κυττάρων, Η αυξημένη δραστηριότητα των GABAεργικών κυττάρων στις στοιβάδες I και II στο φλοιό και των κυττάρων στον μονήρη πυρήνα επίσης συνεισφέρει στη διατήρηση του SWS.

(Τροποποιημένο από Datta and MacLean, 2007)

ηλεκτρολυτικές βλάβες του πρόσθιου υποθαλάμου κατέδειξαν αντικειμενικά το ρόλο της POA στη δημιουργία του SWS (McGinty and Sterman, 1968). Η πρόοδος των πειραματικών τεχνικών έχει επιβεβαιώσει, αλλά και επεκτείνει, τα ευρήματα αυτών των πρώτων μελετών. Για παράδειγμα, η ειδική βλάβη των κυτταρικών σωμάτων στην POA του πρόσθιου υποθαλάμου έχει δείξει ότι καταστέλλει αποτελεσματικά τον SWS στα θηλαστικά (John and Kumar, 1998 ; John et al, 1994 ; Kumar et al, 1996 ; Lu et al, 2000 ; Srividya et al, 2006). Με τη χρήση τεχνικών καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων, διάφοροι ερευνητές ταυτοποίησαν έναν μεγάλο πληθυσμό κυττάρων μέσα στην POA που είναι περισσότερο ενεργός κατά τη διάρκεια των ηλεκτροφυσιολογικών και συμπεριφορικών σημείων του SWS (Alam et al, 1995 ; Findlay and Hayward, 1969 ; Glotzbach and Heller, 1984 ; Kaitin, 1984 ; Koyama and Hayaishi, 1994 ; Kumar et al, 1989 ; Lincoln, 1969 ; McGinty and Szymusiak, 1990, 2000 ; Suntsova et al, 2002 ; Szymusiak et al, 1998). Ένας αριθμός μελετών τοπικής μικροέγχυσης έχει αναδείξει επίσης τον κρίσιμο ρόλο της POA στη δημιουργία του SWS (Datta et al, 1985, 1988 ; Kumar et al, 1986 ; Mendelson and Martin, 1992 ; Ticho and Radulovacki, 1991).

Ορισμένες πρόσφατες μελέτες έχουν ισχυριστεί ότι οι μόνες περιοχές που ευθύνονται για τη γένεση του SWS βρίσκονται μέσα στην VLPOA και/ή την μέση POA (MnPOA : median POA) (Gaus et al, 2002 ; Gvilia et al, 2006 ; Lu et al, 2002 ; Saper et al, 2001 ; Sherin et al, 1996, 1998). Αυτή η υπόθεση βασίστηκε κυρίως σε μια σημαντική αύξηση της c-Fos ανοσοαντιδραστικότητας που παρατηρείται κατά τον SWS μέσα στην VLPOA και την MnPOA (Gong et al, 2000, 2004). Ωστόσο, οι Datta και MacLean (2007) αναφέρουν ότι, αν και χρησιμοποιώντας ένα ίδιο πειραματικό παράδειγμα, επίσης παρατήρησαν μια αύξηση στην c-Fos δραστηριότητα μέσα σε αυτές τις δύο περιοχές, μια πιο εκτενή ανάλυση αποκάλυψε ότι οι γύρω περιοχές επίσης εμφανίζουν αυξημένη c-Fos ανοσοαντιδραστικότητα κατά τον SWS. Στην πραγματικότητα, οι παρατηρήσεις τους δείχνουν ότι ο αριθμός των c-Fos σεσημασμένων κυττάρων στην έσω προοπτική περιοχή (mPOA), και σε ορισμένα τμήματα του BF, ήταν σχετικά υψηλότερος σε σύγκριση με την VLPOA και την MnPOA. Μία άλλη μελέτη που χρησιμοποίησε λειτουργική MRI (fMRI : functional magnetic resonance imaging) σε αρουραίους έδειξε ότι η mPOA είναι περισσότερο ενεργή σε σχέση με άλλα τμήματα του υποθαλάμου και τον BF κατά τον SWS (Khubchandani et al, 2005). Τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών

υποδηλώνουν ότι μικρές βλάβες μέσα στην VLPOA και την MnPOA καταστέλλουν αποτελεσματικά τον SWS (Gerashchenko et al, 2003 ; Lu et al, 2000), ωστόσο, παρόμοια πειράματα των Datta και MacLean (2007) έδειξαν μόνο μια ελαφρά μείωση του SWS η οποία διήρκεσε περίπου 2 ημέρες. Επιπρόσθετα, μια μεγαλύτερη βλάβη η οποία περιλάμβανε ολόκληρη την POA μείωσε τον SWS κατά 50% για περίπου 14 ημέρες. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι, σε σύγκριση με την VLPOA, μια βλάβη στην mPOA, είναι πιο αποτελεσματική στην μείωση του SWS (John and Kumar, 1998 ; John et al, 1994 ; Srividya et al, 2006).

Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση των νευρώνων της POA που είναι ενεργοί κατά τον ύπνο έχει δείξει ότι η πλειοψηφία περιέχει τους ανασταλτικούς νευροδιαβιβαστές GABA και γαλανίνη (Gaus et al, 2002 ; Gvilia et al, 2006 ; Sherin et al, 1996, 1998). Αυτά τα ενεργά στον ύπνο κύτταρα εννευρώνουν πολλές εγκεφαλικές περιοχές που προάγουν την εγρήγορση, συμπεριλαμβανομένων των TMN, LH, LC, DRN, και PPT/LDT (Gritti et al, 1994 ; Sherin et al, 1998 ; Steininger et al, 2001 ; Zardetto-Smith and Johnson, 1995). Έτσι, είναι πιθανό η αυξημένη δραστηριότητα των ενεργών κατά τον SWS GABAεργικών κυττάρων της POA να απελευθερώνει GABA σε στόχους μέσα στις περιοχές του εγκεφάλου που προάγουν την εγρήγορση. Το απελευθερούμενο GABA θα μπορούσε να καταστείλει τη δραστηριότητα σε αυτές τις περιοχές με δύο διαφορετικούς τρόπους : (1) η ενεργοποίηση των GABA υποδοχέων να διαμεσολαβεί την αναστολή των κυττάρων που προάγουν την εγρήγορση ή (2) μέσω αναστολής της προσυναπτικής απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή ο οποίος είναι απαραίτητος για την ενεργοποίηση των κυττάρων που προάγουν την εγρήγορση (Gottesmann, 2002 ; Ullloor et al, 2004). Νευροφαρμακολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο SWS επάγεται επίσης από ηρεμιστικά και υπνωτικά φάρμακα τα οποία εμπλέκουν ενδυνάμωση της GABAεργικής νευροδιαβίβασης της POA (Mendelson, 2001 ; Sallanon et al, 1989 ; Tung et al, 2001 ; Tung and Mendelson, 2004). Φαίνεται λοιπόν ότι ο κύριος παράγοντας που επάγει τον SWS στα χερσαία θηλαστικά είναι η ενεργοποίηση των GABAεργικών POA νευρώνων.

Από την άλλη, ένας αριθμός φαρμακολογικών μελετών έχει δείξει ότι η εφαρμογή νοραδρενεργικών και σεροτονινεργικών φαρμάκων στην POA επάγει την εγρήγορση (Datta et al, 1985, 1987 ; Kumar et al, 1984, 1986 ; Yamaguchi et al, 1963b). Η ιοντοφορική εφαρμογή τόσο νοραδρεναλίνης όσο και σεροτονίνης επίσης ενεργοποιεί κύτταρα στην POA (Beckman and Eisenman, 1970 ; Cunningham et al,

1967 ; Jell, 1973, 1974 ; Knox et al, 1973 ; Murakami, 1973). Αυτά τα αποτελέσματα, σε αντίθεση με την ερμηνεία που δόθηκε πιο πάνω, υποδηλώνουν ότι η ενεργοποίηση των GABAεργικών POA κυττάρων θα μπορούσε να επάγει την εγρήγορση. Ίσως, και κάποιοι άλλοι παράγοντες να εμπλέκονται στη διαμεσολαβούμενη από την ενεργοποίηση των GABAεργικών POA κυττάρων επαγωγή του SWS. Πράγματι, η πρόσφατη έρευνα έχει δείξει ότι η παρουσία ενός επαγωγικού του ύπνου παράγοντα, της GHRH, μπορεί να παίζει κρίσιμο ρόλο στην επαγωγή του SWS που διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση των GABAεργικών POA κυττάρων.

Η GHRH είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 40-44 αμινοξέα και είναι ένα μέλος της secretin-glucagon πεπτιδικής οικογένειας (Mayo et al, 1995). Υπάρχουν δύο διαφορετικές ομάδες GHRHεργικών νευρώνων στον υποθάλαμο : η μία ομάδα, που περιέχει την πλειοψηφία των GHRHεργικών κυττάρων, βρίσκεται στον τοξοειδή πυρήνα και η άλλη ομάδα, η οποία περιέχει μικρότερο αριθμό κυττάρων, εντοπίζεται γύρω από τον κοιλιακό-έσω πυρήνα και τον παρακοιλιακό πυρήνα (Daikoku et al, 1986 ; Merchenthaler et al, 1984 ; Sawchenko et al, 1985). Στον αρουραίο, τα υποθαλαμικά επίπεδα GHRH mRNA κορυφώνονται περίπου την ώρα που φωτίζει, μειώνονται προς το τέλος της φωτεινής περιόδου και παραμένουν σε πολύ χαμηλά επίπεδα καθόλη τη διάρκεια της νύχτας (Bredow et al, 1996 ; Toppila et al, 1997). Η έλευση του φωτός ακολουθείται από μια βραχεία αύξηση στα επίπεδα της GHRH γεγονός που υποδηλώνει ότι το mRNA μεταφράζεται σε πρωτεΐνη πολύ γρήγορα (Gardi et al, 1999). Έχει επίσης δειχθεί ότι η αποστέρηση ύπνου αυξάνει τα υποθαλαμικά GHRH mRNA επίπεδα και εξαντλεί τα επίπεδα του GHRH πεπτιδίου (Gardi et al, 1999 ; Toppila et al, 1997 ; Zhang et al, 1998). Αυτή η ανατομική και χρονική έκφραση του GHRH mRNA και της σύνθεσης της GHRH υποδηλώνουν την πιθανότητα η GHRH να εμπλέκεται στην επαγωγή του SWS.

Οι GHRHεργικοί νευρώνες στον τοξοειδή πυρήνα είναι η κύρια πηγή της GHRH που απελευθερώνεται στο μέσο έπαρμα. Έτσι, ο έλεγχος της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (GH : growth hormone) από την υπό φση είναι η κύρια λειτουργία αυτής της νευρωνικής ομάδας (Obal and Krueger, 2004). Τα πρόσθια υποφυσιακά σωματοτρόφα κύτταρα παράγουν GH. Η έκκρισή της συμβαίνει κατά παλμούς καθόλη τη διάρκεια της ημέρας αλλά, μετά την έναρξη του ύπνου, ο βαθύς SWS σχετίζεται με μεγάλες ώσεις έκκρισης GH. Η έκκριση της GH κατά τον SWS μπορεί να αυξηθεί στα 2/3 της ολικής έκκρισης GH στα νεαρά αρσενικά. Η

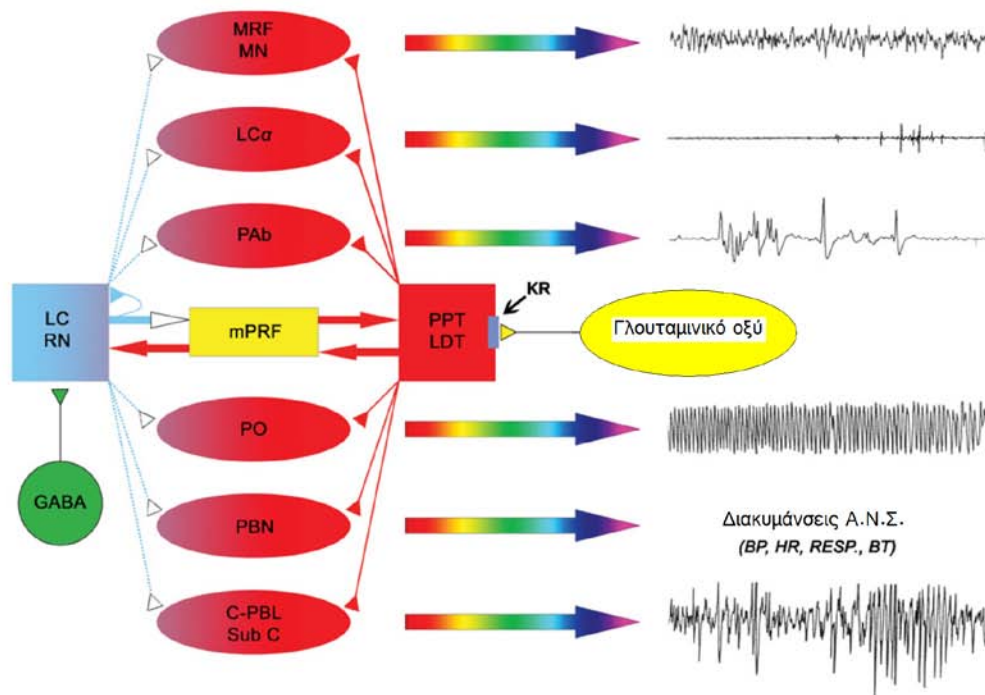
πλειοψηφία των GHRHεργικών νευρώνων που βρίσκονται εκτός του τοξοειδούς πυρήνα αλλά και τμήμα των GHRHεργικών νευρώνων του τοξοειδούς πυρήνα προβάλλουν κυρίως στην POA. Αυτή η GHRHεργική νευρωνική προβολή στην POA είναι σημαντική επειδή η ενεργοποίηση των POA GABAεργικών κυττάρων έχειδειχθεί ότι εμπλέκεται στη δημιουργία και τη διατήρηση του SWS. Πράγματι, η συστηματική έγχυση GHRH αύξησε τον SWS σε ανθρώπους (Kerkhofs et al, 1993 ; Marshall et al, 1999 ; Schussler et al, 2006 ; Steiger et al, 1992) και αρουραίους (Obal et al, 1996). Η χορήγηση μέσα στις εγκεφαλικές κοιλίες GHRH απολήγει σε αύξηση του SWS στον αρουραίο (Ehlers et al, 1986 ; Nistico et al, 1987 ; Obal et al, 1988). Η αναστολή της ενδογενούς GHRH μέσω είτε ενός ανταγωνιστή (Obal et al, 1991) είτε μέσω χρήσης αντι-GHRH αντισωμάτων (Obal et al, 1992) καταστέλλει τον SWS. Η αναστολή της ενδογενούς GHRH μέσω ανατροφοδοτικής αναστολής μετά από εφαρμογή GH επίσης καταστέλλει τον SWS (Stern et al, 1975). Μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι ο SWS μειώνεται στα διαγονιδιακά ζώα που φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο της GHRH, όπως είναι οι dw/dw αρουραίοι (Obal et al, 2001) και τα lit/lit ποντίκια (Obal et al, 2003) σε σύγκριση με τον άγριο τύπο τους. Βάσει των ανωτέρω ευρημάτων, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η GHRH είναι ένα σημαντικό υποθαλαμικό πεπτιδίο για την επαγωγή του SWS. Μία άλλη μελέτη έχει δείξει ότι η εφαρμογή GHRH άμεσα μέσα στην mPOA αυξάνει τον SWS (Zhang et al, 1998). Η ίδια μελέτη επίσης έδειξε ότι ο αυθόρμητος και ο rebound SWS μετά από 3 ώρες ολικής αποστέρησης ύπνου καταστέλλεται όταν μικροεγχύεται GHRH ανταγωνιστής μέσα στην mPOA. Πιο πρόσφατα, έχει επίσηςδειχθεί ότι η εφαρμογή GHRH σε καλλιέργεια υποθαλαμικών κυττάρων αυξάνει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα ασβεστίου στα GABAεργικά κύτταρα (De et al, 2002). Συνολικά, θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι ανωτέρω μελέτες υποδηλώνουν ότι, για την επαγωγή του SWS, η GHRH που απελευθερώνεται στην POA δεσμεύεται σε GHRH υποδοχείς για την ενεργοποίηση των POA GABAεργικών κυττάρων.



## 5. Μηχανισμοί δημιουργίας και διατήρησης του REM ύπνου

### Το CMN μοντέλο της ρύθμισης του REM ύπνου

Σύμφωνα με το κυτταρικό-μοριακό-δικτυακό (CMN : cellular-molecular-network) μοντέλο (Datta, 1995 ; Vertes, 1984) (βλέπε Εικόνα Γ.4), τα ξεχωριστά γεγονότα του REM ύπνου δημιουργούνται από διακριτές κυτταρικές ομάδες που βρίσκονται στο εγκεφαλικό στέλεχος. Είναι μάλλον διακριτά στοιχεία ενός ευρέως καταναμημένου δικτύου παρά ένα μεμονωμένο «κέντρο» του REM ύπνου. Για παράδειγμα, η μυική ατονία εκτελείται από την ενεργοποίηση νευρώνων στον υπομέλαινα τόπο άλφα (LCα), οι γρήγορες οφθαλμικές κινήσεις (REMs) δημιουργούνται από την ενεργοποίηση νευρώνων στον περι-απαγωγό (PAb : peri-abducens) δικτυωτό σχηματισμό, τα PGO κύματα αναδύονται από την ενεργοποίηση νευρώνων στην ουραία-πλάγια περισκελική (C-PBL : caudo-lateral peribrachial) περιοχή στα αρπακτικά θηλαστικά και από την ενεργοποίηση νευρώνων στο ραχιαίο τμήμα του υπο-υπομέλαινα (Sub C : subcoeruleus) πυρήνα στα θηλαστικά-λεία, ο ιπποκαμικός θήτα ρυθμός παράγεται μέσω της ενεργοποίησης νευρώνων στον pontis oralis (PO), οι μυικές συσπάσεις εμφανίζονται με την ενεργοποίηση νευρώνων στον γιγαντοκυτταρικό πυρήνα (ιδιαίτερος του ουραίου τμήματος), και η αυξημένη εγκεφαλική θερμοκρασία και οι καρδιο-αναπνευστικές διακυμάνσεις συμβαίνουν μέσω ενεργοποίησης νευρώνων στον παρασκελικό πυρήνα (PBN : parabrachial nucleus). Το REM σημείο της φλοιικής EEG ενεργοποίησης, ωστόσο, δημιουργείται από την από κοινού ενεργοποίηση νευρώνων στον μεσεγκεφαλικό δικτυωτό σχηματισμό (MRF : mesencephalic reticular formation) και τον δικτυωτό σχηματισμό του προμήκους που προβάλλει ρυγχαίως [καλούμενο επίσης και ως προμηκικό μεγαλοκυτταρικό πυρήνα (MN : magnocellular nucleus)]. Πρέπει να τονιστεί εδώ ότι αυτές οι κυτταρικές ομάδες είναι απλά οι εκτελεστικοί νευρώνες του καθενός REM σημείου. Για την τελική έκφραση ενός σημείου, οι αντίστοιχοι εκτελεστικοί νευρώνες χρησιμοποιούν ένα συγκεκριμένο νευρωνικό δίκτυο μοναδικό για αυτό το REM σημείο. Στην ουσία, καθένα από αυτά τα σημεία REM ύπνου έχει ένα ξεχωριστό, εξειδικευμένο δίκτυο και έτσι, καθένα από αυτά, θα μπορούσε να τροποποιηθεί μέσω πολλών νευροδιαβιβαστών σε διάφορες θέσεις του εκάστοτε κυκλώματος.



**Εικόνα Γ.4** Το κυτταρικό-μοριακό-δικτυακό μοντέλο των φυσιολογικών μηχανισμών για τη δημιουργία του REM ύπνου. Κάθε ένα από τα σημεία του REM ύπνου (δεξιά στήλη, πολυγραφικά σημεία) εκτελείται από την αυξημένη ενεργοποίηση διακριτών κυτταρικών ομάδων στο εγκεφαλικό στέλεχος (κόκκινα οβάλ σχήματα). Για παράδειγμα, η φλουική EEG ενεργοποίηση εκτελείται από την ενεργοποίηση νευρώνων τόσο στον μεσεγκεφαλικό δικτυωτό σχηματισμό (MRF) όσο και στον ρυγχαίως προβάλλοντα προμηκικό δικτυωτό σχηματισμό (προμηκικός μεγαλοκυτταρικός πυρήνας, MN)· η μυική ατονία εκτελείται από νευρώνες στον υπομέλαινα τόπο άλφα (LCα)· οι γρήγορες οφθαλμικές κινήσεις εκτελούνται από νευρώνες στον περι-απαγωγό δικτυωτό σχηματισμό (PAb)· τα PGO/P-κύματα εκτελούνται από νευρώνες στην ουραιοπλάγια περισκελική περιοχή (C-PBL) των αρπακτικών θηλαστικών και στο ραχιαίο τμήμα του υπο-υπομέλαινος πυρήνα (Sub C) των θηλαστικών-θηραμάτων· ο υποκαμπικός θήτα ρυθμός εκτελείται από νευρώνες στον pontis oralis (PO) και η αυξημένη θερμοκρασία του εγκεφάλου και οι καρδιοαναπνευστικές διακυμάνσεις εκτελούνται από τους νευρώνες στον παρασκελικό πυρήνα (PBN). Αυτοί οι εκτελεστικοί νευρώνες που δημιουργούν τα REM σημεία διεγείρονται από την αυξημένη απελευθέρωση χολινεργικών νευροδιαβιβαστών ενώ η απελευθέρωση των αμινεργικών νευροδιαβιβαστών είναι μειωμένη και/ή απύσχα. Οι πηγές των χολινεργικών νευροδιαβιβαστών (κόκκινο) είναι οι χολινεργικοί νευρώνες στη γεφυροσκελική καλύπτρα (PPT) και στην πλάγια ραχιαία καλύπτρα (LDT). «Πηγές» των αμινεργικών νευροδιαβιβαστών (μπλε) αποτελούν οι νοραδρενεργικοί νευρώνες στον υπομέλαινα τόπο (LC) και σεροτονινεργικοί νευρώνες στον πυρήνα της ραφής (RN). Για την έναρξη του REM ύπνου, καινικοί υποδοχείς στα χολινεργικά κύτταρα ενεργοποιούνται από την αυξημένη απελευθέρωση γλουταμινικού (κίτρινο) ενεργοποιώντας τελικά τα χολινεργικά κύτταρα και αυξάνοντας την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου καθώς και στην χολινο-δεκτική περιοχή επαγωγής του REM ύπνου στον έσω γεφυρικό δικτυωτό σχηματισμό (mPRF). Ενώ, τα PPT/LDT χολινεργικά κύτταρα ενεργοποιούνται, τοπικά GABAεργικά κύτταρα (πράσινο) στους LC και RN ενεργοποιούνται επίσης. Η ενεργοποίηση αυτών των τοπικών GABAεργικών κυττάρων αναστέλλει ενεργά αμινεργικά κύτταρα στους LC και RN. Η ενεργή αναστολή αυτών των αμινεργικών κυττάρων μειώνει και/ή σταματά την απελευθέρωση αμινεργικών νευροδιαβιβαστών σε αυτές τις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου. Για τη διατήρηση

**Εικόνα Γ.4 συνέχεια** ...των REM επεισοδίων η αυξημένη απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στον mPRF ενεργοποιεί γλουταμινεργικά κύτταρα τα οποία συνεχίζουν να απελευθερώνουν γλουταμινικό στην PPT/LDT διατηρώντας την δραστηριότητα των χολινεργικών κυττάρων. Έτσι, τα PPT/LDT χολινεργικά κύτταρα και τα mPRF γλουταμινεργικά κύτταρα δημιουργούν έναν θετικό ανατροφοδοτικό βρόγχο για τη διατήρηση του REM. Η ενεργοποίηση των mPRF γλουταμινεργικών κυττάρων απελευθερώνει επίσης γλουταμινικό στους LC και RN. Αυτό το γλουταμινικό θα μπορούσε επίσης να ενεργοποιεί τόσο αμινεργικά όσο και τοπικά GABAεργικά κύτταρα στους LC και RN. Η ενεργοποίηση των GABAεργικών κυττάρων ενισχύει την ανασταλτική τους απόκριση προς αυτά τα αμινεργικά κύτταρα. Ωστόσο, η πιθανότητα του προερχόμενου από τον mPRF γλουταμινικού να ενεργοποιεί αυτά τα αμινεργικά κύτταρα εξαλείφεται από την αυξημένη απελευθέρωση GABA στους LC και RN και επίσης από την αυτοαναστολή.  
(Τροποποιημένο από Datta and MacLean, 2007)

Οι συνθήκες για τη διέγερση και την απενεργοποίηση των ανωτέρω εκτελεστικών νευρώνων ρυθμίζονται από τις αναλογίες των διαθέσιμων αμινεργικών και χολινεργικών νευροδιαβιβαστών μέσα σε αυτές τις κυτταρικές ομάδες. Η πηγή των αμινεργικών νευροδιαβιβαστών είναι οι LC και RN, ενώ οι χολινεργικοί νευροδιαβιβαστές προέρχονται από τις LDT και PPT περιοχές. Η δραστηριότητα τόσο των αμινεργικών όσο και των χολινεργικών κυττάρων είναι σχεδόν ίση κατά την εγρήγορση και η έναρξη του SWS επιφέρει μια ίση μείωση σε αυτήν. Επομένως, κατά την εγρήγορση και τον SWS η αναλογία αμινεργικών προς χολινεργικών νευροδιαβιβαστών στις περιοχές που δημιουργούν τον REM ύπνο είναι ανάλογη. Κατά τον REM ύπνο, ωστόσο, η δραστηριότητα των αμινεργικών κυττάρων μειώνεται έκδηλα ή απουσιάζει και η δραστηριότητα των χολινεργικών κυττάρων είναι συγκριτικά υψηλή. Το επίπεδο της χολινεργικής δραστηριότητας κατά τον REM ύπνο είναι περίπου 35% μικρότερο της δραστηριότητας κατά την εγρήγορση. Έτσι, όταν μια υποθετική αναλογία αμινεργικών και χολινεργικών νευροδιαβιβαστών είναι 1:1, οι περιοχές που δημιουργούν τον REM ύπνο παραμένουν σε κατάσταση απενεργοποίησης. Ωστόσο, όταν αυτή η αναλογία είναι 0:0.65, οι εκτελεστικοί νευρώνες διεγείρονται και εκφράζουν αυτά τα σημεία REM ύπνου.

### Περιοχές που προκαλούν τη φλοιική EEG ενεργοποίηση

Το υψηλής συχνότητας, χαμηλού εύρους φλοιικό EEG είναι παρόν τόσο κατά την εγρήγορση όσο και κατά τον REM ύπνο, γεγονός που δυσκολεύει την ταυτοποίηση των REM εκτελεστικών νευρώνων για αυτό το σημείο. Ο Jouvet (1962) πρότεινε ότι ο πυρήνας *rontis caudalis* ήταν η περιοχή που εμπλεκόταν πιο άμεσα στην ενεργοποίηση του φλοιικού EEG κατά τον REM ύπνο. Έτσι, οι αρχικές μελέτες που εξέταζαν τα νευρικά υποστρώματα που ελέγχουν το ενεργό φλοιικό EEG κατά τον REM ύπνο επικεντρώθηκαν στη γέφυρα παρά στον μεσεγκέφαλο ή τον προμήκη. Μια σειρά μελετών διερεύνησε ηλεκτρολυτικές βλάβες σε ολόκληρη τη γέφυρα προκειμένου να εξετασθούν αλλαγές στην αρχιτεκτονική του REM ύπνου (Carli et al, 1963, 1965 ; Carli and Zanchetti, 1965 ; Zanchetti, 1967). Τα συνολικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η ενεργοποίηση του φλοιικού EEG κατά τον REM ύπνο δεν επηρεαζόταν από βλάβες στους πρόσθιους, ραχιαίους και μέσους RN, αλλά ούτε και από βλάβες στον υπομέλαινα και υπο-υπομέλαινα πυρήνα, το δικτυωτό καλυπτρικό γεφυρικό πυρήνα, τους ραχιαίους και κοιλιακούς καλυπτρικούς πυρήνες του Gudden και τον πυρήνα *rontis caudalis*. Αφού αυτές οι μελέτες μείωσαν την πιθανότητα να εμπλέκεται η γέφυρα στη φλοιική ενεργοποίηση που συμβαίνει κατά τον REM ύπνο, οι ερευνητές εστίασαν την προσοχή τους στον μεσεγκέφαλο. Δύο πρώιμες μελέτες βλάβης/εγκάρσιας τομής παρείχαν δεδομένα που έδειχναν ότι ο μεσεγκέφαλος μπορεί να είναι πιο σημαντικός από τη γέφυρα στη δημιουργία αυτής της φλοιικής ενεργοποίησης (Candia et al, 1967 ; Hobson, 1965). Αυτός ο ρόλος των μεσεγκεφαλικών κυττάρων ενισχύθηκε περαιτέρω από το εύρημα ότι η ψύξη του MRF, η οποία προσωρινά εμποδίζει τη νευρωνική δραστηριότητα, οδηγεί σε μια αναστρέψιμη καταστολή της φλοιικής EEG ενεργοποίησης (Jones and Bickford, 1977 ; Skinner, 1970). Πιο πρόσφατες μελέτες, χρησιμοποιώντας βλάβες μέσω καϊνικού οξέος, επιβεβαίωσαν το ότι αυτό το σημείο REM ύπνου δεν δημιουργείται από τη γέφυρα (Sastre et al, 1981). Μία άλλη μελέτη χημικής διέγερσης έδειξε ότι η μικροέγχυση καϊνικού οξέος μέσα στον μεσεγκέφαλο ενεργοποιεί αμέσως (λανθάνοντες χρόνοι μεταξύ 20 και 30 sec) το φλοιικό EEG σε γάτες που συμπεριφέρονταν ελεύθερα (Kitsikis and Steriade, 1981). Αυτή η επαγόμενη, ανεξάρτητη της καταστάσεως δραστηριότητα του φλοιικού EEG διήρκεσε περίπου

12-24 ώρες. Επομένως, είναι πιθανόν η ενεργοποίηση της ανωτέρω μεσεγκεφαλικής περιοχής να συσχετίζεται με τη φλοιική EEG ενεργοποίηση κατά τον REM ύπνο.

Η σημασία του μεσεγκεφάλου στη γένεση του φλοιικού EEG, ιδίως κατά τον REM ύπνο, επαληθεύτηκε μέσω ανάλυσης της εξαρτώμενης από την κατάσταση δραστηριότητας των μεμονωμένων νευρώνων. Μια σειρά μελετών καταγραφής των μοτίβων της δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων έδειξε ότι, όταν συγκρίνονται με την πιο αργή EEG κατάσταση του SWS, οι τονικοί ρυθμοί πυροδότησης των MRF νευρώνων είναι σημαντικά υψηλότεροι κατά την ενεργή κατάσταση του EEG στην εγρήγορση και τον REM ύπνο (Kasamatsu, 1970 ; Manohar et al, 1972 ; Steriade et al, 1982). Έχει αναφερθεί επίσης ότι αυτά τα κύτταρα αρχίζουν να αυξάνουν το ρυθμό πυροδότησής τους πριν αρχίσουν οι αλλαγές στη φλοιική EEG δραστηριότητα κατά την μετάβαση από τον SWS στον REM ύπνο (Steriade et al, 1982). Μία άλλη μελέτη καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων ταυτοποίησε έναν πληθυσμό νευρώνων στον προμηκικό δικτυωτό σχηματισμό (MN : medullary magnocellular nucleus : προμηκικό μεγαλοκυτταρικό πυρήνα) που προβάλλουν ρυγχαίως και που ενεργοποιούνται τονικά κατά τον REM ύπνο (Steriade et al, 1984). Αυτά τα κύτταρα αρχίζουν να αυξάνουν το ρυθμό πυροδότησής τους περίπου ένα λεπτό πριν την μετάβαση από τον SWS στον REM ύπνο και εμφανίζουν την μέγιστη πυροδότηση κατά τον REM ύπνο. Βάσει αυτών των μοτίβων δραστηριότητας, οι Steriade et al (1984) πρότειναν ότι αυτά τα κύτταρα του προμηκικού δικτυωτού σχηματισμού δρουν συνεργικά με τους MRF νευρώνες για τον έλεγχο της EEG ενεργοποίησης κατά τον REM ύπνο. Προτείνεται ότι για αυτήν την EEG ενεργοποίηση ενεργοποιούνται γλουταμινεργικά κύτταρα στον MRF και MN, απολήγοντας σε διέγερση του θαλαμοφλοιικού μονοπατιού. Τελικά, η ενεργοποίηση του θαλαμοφλοιικού μονοπατιού διεγείρει τον εγκεφαλικό φλοιό δημιουργώντας το σημείο του ενεργού EEG.

### **Περιοχές που δημιουργούν την μυική ατονία**

Η απουσία του μυικού τόνου θέσης, ή μυική ατονία, είναι ένα χαρακτηριστικό του REM ύπνου. Κατά τις περιόδους του REM ύπνου, όλα τα χερσαία θηλαστικά παραμένουν παράλυτα μέσω της ενεργής αναστολής των κινητικών νευρώνων που

ελέγχουν τον τόνο των μυών αντιβαρύτητας. Ο Jouvet (1962) έδειξε ότι η μυική ατονία κατά τον REM ύπνο παρέμενε άθικτη μετά από εγκάρσια τομή μεταξύ της ρυγχαίας γέφυρας και του μεσεγκεφάλου. Επιπλέον, αυτή η μελέτη έδειξε ότι η εγκάρσια τομή μεταξύ της ουραίας γέφυρας και του ρυγχαίου προμήκους κατήργησε την ατονία του REM ύπνου. Αυτές οι δύο παρατηρήσεις καθιέρωσαν τη γέφυρα ως την κύρια εγκεφαλική δομή που ευθύνεται για τη δημιουργία της REM μυικής ατονίας. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από άλλους ερευνητές σε μεταγενέστερες μελέτες (Matsuzaki, 1969 ; Villablanca, 1966). Μία συγκεκριμένη μελέτη βλαβών σε γάτες των Jouvet και Delorme (1965) προσπάθησε να εντοπίσει περαιτέρω την περιοχή της γέφυρας που θα μπορούσε να ευθύνεται για τη γένεση της REM ατονίας, ωστόσο, προέκυψε ένα ιδιαίτερος ενδιαφέρον φαινόμενο. Οι αμφίπλευρες βλάβες του ουραίου τμήματος του LC εξάλειψαν την μυική ατονία ενώ διατήρησαν ανέπαφα όλα τα υπόλοιπα σημεία του REM ύπνου, κατάσταση που αναφέρεται ως «REM ύπνος χωρίς ατονία». Βάσει αυτής της παρατήρησης, αυτοί οι ερευνητές πρότειναν ότι ο LC εμπλέκεται στη δημιουργία της ατονίας κατά τον REM ύπνο (Jouvet and Delorme, 1965). Επόμενες μελέτες βλαβών σε γάτες αποκάλυψαν ότι οι μικρότερες βλάβες κοιλιακά-έσω του LC ήταν πιο αποτελεσματικές στην εξάλειψη της REM ατονίας από ότι οι βλάβες που κατευθύνονταν άμεσα στον LC (Hendricks et al, 1982 ; Henley and Morrison, 1974 ; Morrison, 1979 ; Sastre and Jouvet, 1979 ; Sastre et al, 1978). Αυτή η περιοχή αργότερα ονομάστηκε περι-LC-άλφα στις γάτες (Sakai, 1980). Πρόσφατες μελέτες βλαβών σε γάτες και αρουραίους έχουν επίσης επιβεβαιώσει το ότι η θέση γένεσης της REM ατονίας εντοπίζεται στην περι-LC-άλφα περιοχή (Lu et al, 2006 ; Sanford et al, 1994). Στον αρουραίο, αυτή η περιοχή έχει ονομασθεί ως υποπλαγιοραχιαίος (SLD : sublaterodorsal) πυρήνας (Boissard et al, 2002 ; Lu et al, 2006). Υπάρχουν και άλλα δεδομένα που δείχνουν ότι οι νευρώνες που δημιουργούν την REM ατονία εντοπίζονται μέσα στον περι-LC-άλφα. Πρώτον, πειράματα καταγραφής των μοτίβων δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων σε γάτες έχουν αναφέρει ότι τα κύτταρα του περι-LC-άλφα είναι κυρίως REM-on κύτταρα και ότι τα μισά από αυτά τα REM-on κύτταρα εκφορτίζουν επιλεκτικά και σε τονικούς ρυθμούς καθόλη τη διάρκεια της REM ατονίας (Sakai, 1980 ; Sakai et al, 1981). Δεύτερον, η ηλεκτρική διέγερση γεφυρικών περιοχών που επικαλύπτουν τον περι-LC-άλφα απολήγει σε υπερπόλωση των οσφυικών κινητικών νευρώνων στη γάτα κατά τον REM ύπνο (Fung et al, 1982). Τέλος, η αναστολή των περι-LC-άλφα κυττάρων μέσω

τοπικής μικροέγχυσης κλονιδίνης εξαφανίζει την μυική ατονία κατά τον REM ύπνο (Datta et al, 1993a). Πιο πρόσφατα, έχει δειχθεί ότι οι νευρώνες στον περι-LC-άλφα/SLD είναι γλουταμινεργικοί (Lu et al, 2006).

Προτείνεται ότι η ενεργοποίηση των νευρώνων του περι-LC-άλφα που γεννούν την REM μυική ατονία ενεργοποιεί την προμηκική ανασταλτική περιοχή των Magoun και Rhines (1946) μέσω της καλυπτρικής-δικτυωτής οδού (Datta et al, 1993a, b ; Hendricks et al, 1982 ; Sakai, 1980 ; Sakai et al, 1981), η οποία με τη σειρά της, ενεργοποιεί GABAεργικούς και/ή γλυκινεργικούς νευρώνες στο νωτιαίο μυελό (Chase et al, 1989 ; Taepavarapruk et al, 2002). Τελικά, η ενεργοποίηση αυτών των GABAεργικών και/ή γλυκινεργικών κυττάρων αναστέλλει νωτιαίους κινητικούς νευρώνες (Chase et al, 1981, 1989 ; Curtis et al, 1968 ; Fung et al, 1982 ; Maxwell and Riddell, 1999 ; Taal and Holstege, 1994 ; Taepavarapruk et al, 2002 ; Walmsley et al, 1987 ; Watson and Bazzaz, 2001). Αυτή η αναστολή απολήγει σε μυική ατονία που χαρακτηρίζει τον REM ύπνο.

### **Περιοχές που δημιουργούν τις γρήγορες οφθαλμικές κινήσεις (REMs)**

Αν και η έκφραση των REMs είναι ένα ξεχωριστό στοιχείο του REM ύπνου, πολύ λίγες μελέτες έχουν αφιερωθεί στην εντόπιση της συγκεκριμένης θέσης του εγκεφαλικού στελέχους που περιέχει τα κύτταρα που γεννούν τις REMs. Η εμπλοκή του εγκεφαλικού στελέχους στον έλεγχο των οφθαλμικών κινήσεων προτάθηκε αρχικά επειδή η διέγερση του γεφυρο-προμηκικού δικτυωτού σχηματισμού είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συζυγών οφθαλμικών κινήσεων και οι μικρές μονόπλευρες βλάβες εξαφάνιζαν τις ομόπλευρες οφθαλμικές κινήσεις σε πιθήκους που είχαν τις αισθήσεις τους (Cohen and Komatsuzaki, 1972 ; Goebel et al, 1971). Αντιστοίχως, ένας αριθμός μελετών καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων έχει ταυτοποιήσει πολλούς διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους στο εγκεφαλικό στέλεχος των οποίων τα μοτίβα πυροδότησης ήταν χρονικά συγχρονισμένα με διάφορες πλευρές των σακκαδικών οφθαλμικών κινήσεων (Curthoys et al, 1981 ; Henn and Cohen, 1976 ; Hikosaka and Kawakami, 1977 ; Igusa et al, 1980 ; Kaneko et al, 1981 ; Keller, 1974 ; Luschei and Fuchs, 1972 ; Yoshida et al, 1982). Από αυτούς τους διαφορετικούς τύπους κυττάρων, μία ομάδα διεγερτικών νευρώνων πυροδοτεί αμέσως πριν τις

ομόπλευρες οριζόντιες σακκαδικές κινήσεις και η πυρο θήση τους διαρκεί όσο περίπου η διάρκεια των οφθαλμικών κινήσεων. Επιπλέον, αυτοί οι νευρώνες είναι στην ουσία σιωπηλοί κατά την απουσία των οφθαλμικών κινήσεων, κατά τις αργές οφθαλμικές κινήσεις παρακολούθησης, κατά τις κάθετες σακκαδικές κινήσεις, και κατά τις ετερόπλευρες οριζόντιες σακκαδικές κινήσεις. Αυτοί οι διεγερτικοί νευρώνες που εκφορτίζουν κατά ξεσπάσματα βρίσκονται μέσα σε μια σχετικά περιορισμένη περιοχή της ραχιαίας-έσω γέφυρας, ακριβώς ρυγχαίως του πυρήνα του απαγωγού νεύρου, περιοχή που είναι επίσης γνωστή και ως περι-απαγωγός περιοχή (Curthoys et al, 1981 ; Gottesman, 1997 ; Igusa et al, 1980 ; Kaneko et al, 1981). Η διέγερση αυτής της περιοχής προκαλεί μονοσυναπτικά διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά (EPSPs : excitatory postsynaptic potentials) στους κινητικούς νευρώνες του απαγωγού νεύρου (Highstein et al, 1976) και επιπλέον, αυτοί οι νευρώνες που εκφορτίζουν κατά ξεσπάσματα μπορούν να ενεργοποιηθούν αντίδρομα από τον ομόπλευρο πυρήνα του απαγωγού νεύρου (Igusa et al, 1980 ; Kaneko et al, 1981). Επιπρόσθετα, μπορεί να επαχθεί ένα δυναμικό πεδίου στο ν πυρήνα του απαγωγού νεύρου στις μονοσυναπτικές καθυστερήσεις μέσω επαναλαμβανόμενης πυροδότησης αυτών των νευρώνων που εκφορτίζουν κατά ξεσπάσματα (Igusa et al, 1980). Με την εφαρμογή τόσο ορθόδρομων όσο και ανάδρομων ανατομικών τεχνικών, τα κύτταρα από την περιοχή των νευρώνων που εκφορτίζουν κατά ξεσπάσματα έχει δείχθει ότι προβάλλουν άμεσα στον πυρήνα του απαγωγού νεύρου (Buttner-Ennever and Henn, 1976 ; Gacek, 1979 ; Graybiel, 1977 ; Maciewicz et al, 1977). Βάσει των ανωτέρω ευρημάτων, έχει προταθεί ότι αυτοί οι νευρώνες είναι τα άμεσα προ-κινητικά στοιχεία τα οποία δημιουργούν τις οριζόντιες σακκαδικές κινήσεις (Kaneko et al, 1981). Βάσει των ανατομικών και φυσιολογικών χαρακτηριστικών αυτών των διεγερτικών νευρώνων, είναι έρχεται ως λογική η υπόθεση ότι αυτά τα κύτταρα θα μπορούσαν επίσης να εμπλέκονται στη δημιουργία των REMs που σχετίζονται με τον REM ύπνο. Πράγματι, ένας πληθυσμός κυττάρων σε απεγκεφαλισμένες γάτες δείχθηκε ότι εμφανίζει σύντομα, φασικά ξεσπάσματα δραστηριότητας που σχετίζονται με διακριτά ξεσπάσματα REMs κατά τη διάρκεια αυθόρμητων ή επαγόμενων από eserine REM-όμοιων καταστάσεων ύπνου (Hoshino et al, 1976). Αυτοί οι νευρώνες επίσης εντοπίζονται μέσα στην περι-απαγωγό περιοχή (Hoshino et al, 1976). Σε μια άλλη μελέτη καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων, αναφέρθηκε ότι 32 από τα 306 γεφυροπρομηκικά κύτταρα εκφορτίζουν σε συσχέτιση με τις γρήγορες



(σακκαδικές) οφθαλμικές κινήσεις τόσο στην εγρήγορση όσο και στον REM ύπνο (Siegel and Tomaszewski, 1983). Και οι 32 ανωτέρω νευρώνες βρίσκονται μέσα στην περι-απαγωγό περιοχή. Βάσει όλων των ανωτέρω ευρημάτων, οι Datta και MacLean (2007) προτείνουν ότι η ενεργοποίηση των κυττάρων στην περι-απαγωγό περιοχή που δημιουργούν τις REMs διεγείρει οφθαλμοκινητικούς νευρώνες στον πυρήνα του απαγωγού νεύρου, οι οποίοι με τη σειρά τους ενεργοποιούν οφθαλμοκινητικούς μύες προκαλώντας την έκφραση των REMs που σχετίζονται με τον REM ύπνο. Επίσης, οι REMs νευρωνικές ομάδες τροποποιούνται θετικά μέσω της ενεργοποίησης αιθουσαίων πυρήνων και κυττάρων που γεννούν φασικά P-κύματα διαμέσου ενός ορθόδρομου (πρόσω) μονοσυναπτικού δικτύου (Datta and Hobson, 1994 ; Datta et al, 1998 ; Mergner and Pompeiano 1978 ; Pompeiano and Morrison, 1965).

### **Περιοχές που δημιουργούν τα υποκαμπικά θήτα κύματα**

Ο ρυθμός των υποκαμπικών θήτα κυμάτων είναι ένα κολποειδές (sinusoidal) μοτίβο ηλεκτρικής δραστηριότητας στην κλίμακα των 5-10 Hz (Vertes and Kocsis, 1997). Οι Green και Arduini (1965) ήταν οι πρώτοι που τράβηξαν την προσοχή στην ύπαρξη του εξέχοντος υποκαμπικού θήτα ρυθμού πειραματιζόμενοι σε κουνέλια. Αυτοί οι ερευνητές και πολλοί άλλοι έχουν δείξει ότι ο θήτα ρυθμός μπορεί να προκληθεί τόσο από φυσική αισθητική διέγερση όσο και από άμεση ενεργοποίηση του δικτυωτού σχηματισμού του εγκεφαλικού στελέχους (Green and Arduini, 1954 ; Kahana et al, 2001 ; Vanderwolf, 1969 ; Xu et al, 2004). Ο ρυθμός των υποκαμπικών θήτα κυμάτων είναι παρών συνεχώς καθόλου τον REM ύπνο και κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων συνθηκών εγρήγορσης (Vertes, 1982 ; Vertes and Kocsis, 1997). Αν και ο ρυθμός των θήτα κυμάτων είναι παρών κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων συνθηκών εγρήγορσης, αυτές οι συνθήκες ποικίλουν μεταξύ των ειδών (Vanderwolf, 1969 ; Winson, 1972). Επίσης, τα βραχεία επεισόδια του ρυθμού των θήτα κυμάτων κατά τις συγκεκριμένες συνθήκες εγρήγορσης δεν είναι τόσο συγχρονισμένα όσο κατά τον REM ύπνο (Vertes and Kocsis, 1997). Μεταξύ του 1954 και του 1982, αφιερώθηκε έρευνα στην εντόπιση των πυρήνων του εγκεφαλικού στελέχους και/ή του προσεγκεφάλου που εμπλέκονται στη δημιουργία του υποκαμπικού θήτα ρυθμού (Vertes, 1982, 2005 ; Vertes et al, 2004). Διάφορες μελέτες συνεισέφεραν σε

διαφορετικές πλευρές αυτής της αναζήτησης (Macadar et al, 1974 ; Robinson and Vanderwolf, 1978 ; Robinson et al, 1977), ωστόσο, ήταν οι προσεκτικές μελέτες χαρτογράφησης των Vertes (1980, 1981) και Macadar et al (1974) αυτές που έδειξαν αδιαμφισβήτητα ότι ο γεννήτορας των υποκαμπικών θήτα κυμάτων βρίσκεται στον πυρήνα pontis oralis. Χρησιμοποιώντας τεχνικές καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων, ο Vertes (1977, 1979) ταυτοποίησε επίσης έναν συγκεκριμένο τύπο νευρώνα με χαρακτηριστικά εκφόρτισης που σχετίζονταν με τα θήτα κύματα, μέσα στον πυρήνα pontis oralis του αρουραίου. Αυτά τα κύτταρα, ονομασμένα ως τονικοί MOV-REM νευρώνες, διατηρούσαν ένα επιλεκτικά υψηλό τονικό ρυθμό εκφόρτισης κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης – κινητικής συμπεριφοράς και τον REM ύπνο. Επίσης, αυτά τα κύτταρα εμφάνιζαν αλλαγές στο ρυθμό πυροδότησης οι οποίες αντιστοιχούσαν άμεσα στις διακυμάνσεις της τακτικότητας του θήτα ρυθμού κατά τον REM ύπνο. Ο MOV-REM τύπος κυττάρων βρίσκεται επίσης στο γεφυρικό δικτυωτό σχηματισμό γατών που κινούνται ελεύθερα (Sakai, 1980). Επιπλέον, μία άλλη μελέτη των Vertes et al (1993) επήγαγε ρυθμούς υποκαμπικών θήτα κυμάτων σε αναισθητοποιημένους με ουρεθάνη αρουραίους μέσω χολινεργικής ενεργοποίησης του πυρήνα pontis oralis.

Έτσι, βάσει όλων των ανωτέρω αποτελεσμάτων, τα υποκαμπικά θήτα κύματα που σχετίζονται με τον REM ύπνο δημιουργούνται πρωταρχικά μέσω της ενεργοποίησης συγκεκριμένων κυττάρων στον πυρήνα pontis oralis. Αυτό το ενεργοποιητικό σήμα από τον πυρήνα pontis oralis προς τον υπόκαμπο εμπλέκει μια πολυσυναπτική αλληλεπίδραση μεταξύ GABAεργικών και χολινεργικών κυττάρων του διαφραγματο-υποκαμπικού μονοπατιού (Vertes and Kocsis, 1997 ; Xu et al, 2004). Πρόσφατα, δείχθηκε ότι η ενεργοποίηση των κυττάρων που δημιουργούν τα P-κύματα θα μπορούσε επίσης να προγραμματίσει τη συχνότητα και το εύρος των ρυθμών των υποκαμπικών θήτα κυμάτων μέσω μονοσυναπτικών συνδέσεων μεταξύ της περιοχής που δημιουργεί τα P-κύματα και του ραχιαίου υποκάμπου (Datta, 2006 ; Datta et al, 1998).

### Διακυμάνσεις στα αυτόνομα συστήματα

Η θερμοκρασία του σώματος, η πίεση του αίματος, οι καρδιακοί και αναπνευστικοί ρυθμοί εμφανίζουν διακυμάνσεις πέρα από τα φυσιολογικά όρια κατά τον REM ύπνο (Baust et al, 1972 ; Parmeggiani, 1980 ; Parmeggiani and Rabin, 1967, 1970 ; Snyder et al, 1964). Μιας και όλες αυτές οι μεταβλητές συντονίζονται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, θεωρείται ότι το αυτόνομο σύστημα των θηλαστικών αναστέλλει ρυθμιστικές λειτουργίες καθόλου τον REM ύπνο. Για παράδειγμα, τα υποθαλαμικά συστήματα ρύθμισης της θερμοκρασίας μειώνουν και/ή αναστέλλουν το ρόλο τους στον ομοιοστατικό έλεγχο της σωματικής θερμοκρασίας. Ως αποτέλεσμα, η σωματική θερμοκρασία μπορεί να ανεβεί ή να πέσει ανάλογα με τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος (Glotzbach and Heller, 1976 ; Parmeggiani, 1980 ; Parmeggiani and Rabin, 1967). Στην ουσία, τα ομοιόθερμα θηλαστικά γίνονται προσωρινά ποικιλόθερμα. Μελέτες έχουν υποδηλώσει ότι αλλαγές που σχετίζονται με τον REM ύπνο στους ρυθμούς και μοτίβα της νευρωνικής δραστηριότητας στην παρασκευική περιοχή (PBN) του εγκεφαλικού στελέχους ευθύνονται για τη διακοπή των θερμοστατικών λειτουργιών των υποθαλαμικών θερμορυθμιστικών συστημάτων (Datta, 1995 ; Parmeggiani, 1980). Η αναπνοή επίσης γίνεται ρηχή, πιο συχνή και ακανόνιστη κατά τον REM ύπνο (Gottesmann, 1969 ; Orem et al, 1977 ; Phillipson, 1978 ; Radulovacki and Carley, 2003 ; Remmers et al, 1976 ; Sullivan, 1980). Ο κεντρικός έλεγχος της αναπνοής είναι μια σύνθετη διαδικασία που εμπλέκει αρκετές περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους, καθεμία από τις οποίες ελέγχει μια διαφορετική πλευρά της αναπνοής. Χρησιμοποιώντας τεχνικές διέγερσης μέσω βλάβης και τεχνικές καταγραφής της δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων, ένας αριθμός μελετών έδωσε ισχυρά δεδομένα που υποστηρίζουν το ότι η αλλαγή στη δραστηριότητα των PBN νευρώνων η οποία σχετίζεται με τον REM ύπνο είναι ο αιτιώδης παράγοντας για τις αναπνευστικές διακυμάνσεις που παρατηρούνται στον REM ύπνο (Bertrand and Hugelin, 1971 ; Cohen, 1971 ; Harper and Sieck, 1980 ; Knox and King, 1976 ; Lydic and Orem, 1979). Οι πιο εκπληκτικές καρδιαγγειακές αλλαγές στον REM ύπνο αφορούν φασικές αυξήσεις στον καρδιακό ρυθμό και την πίεση του αίματος οι οποίες συμπίπτουν με τα άλλα φασικά γεγονότα του REM ύπνου (Baust and Bohnert, 1969 ; Gassel et al, 1964 ; Gottesmann, 1969 ; Mancina and Zanchetti, 1980 ; Spreng et al, 1968). Αρκετές κυτταρικές ομάδες του εγκεφαλικού

στελέχους, της παρεγκεφαλίδας και του προσεγκεφάλου έχουν εμπλακεί στον καρδιαγγειακό έλεγχο (Alexander, 1946 ; Armour, 2004 ; Calaresu et al, 1976 ; Chai and Wang, 1962 ; Ciriello and Calaresu, 1977 ; Evans, 1980 ; Gordon and Sved, 2002 ; Levy and Martin, 1979 ; Loewy et al, 1979 ; Lowie and Spyer, 1990 ; Miura and Reis, 1969 ; Ward and Gunn, 1976). Χρησιμοποιώντας τεχνικές διέγερσης και καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων, έχει προταθεί ότι οι αλλαγές που σχετίζονται με τον REM ύπνο στο ρυθμό και τα μοτίβα της PBN νευρωνικής δραστηριότητας ευθύνονται για τις αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό και την πίεση του αίματος κατά τον REM ύπνο (Mraovitch et al, 1982 ; Sieck and Harper, 1980).

### Περιοχές που δημιουργούν τα PGO/P-κύματα

Αρχικά πειράματα σε γάτες ταυτοποίησαν ένα δυναμικό πεδίου το οποίο ξεκινούσε από τη γέφυρα (P : pons) και μεταδιδόταν στο πλάγιο γονατώδες σώμα (G : geniculate body) και τον ινιακό (O : occipital) φλοιό. Αυτό το δυναμικό ονομάστηκε PGO κύμα (Brooks and Bizzi, 1963 ; Jouvet, 1965). Το ίδιο δυναμικό πεδίου καταγράφηκε μεταγενέστερα από πολλά άλλα τμήματα του εγκεφάλου τα οποία λαμβάνουν διεγερτικές εισόδους από την περιοχή γένεσης των PGO κυμάτων (Datta, 1997 ; Datta et al, 1998). Εκτός από τις γάτες, τα PGO κύματα έχουν καταγραφεί και μελετηθεί και σε άλλα θηλαστικά συμπεριλαμβανομένων των πρωτεύοντων, των ανθρώπων και των τρωκτικών (Datta, 1997). Αφού το δυναμικό πεδίου απουσιάζει από το πλάγιο γονατώδες σώμα του αρουραίου (Stern et al, 1974), λόγω έλλειψης προσαγωγών εισόδων από τα κύτταρα που δημιουργούν το P-κύμα, αυτό το δυναμικό πεδίου καλείται P-κύμα (Datta et al, 1999). Το P-κύμα στον αρουραίο είναι ισοδύναμο με το γεφυρικό στοιχείο του PGO κύματος στη γάτα (Datta et al, 1998, 1999). Διαρκώντας 75-150 msec, το P-κύμα εμφανίζεται κατά τον REM ύπνο ως σύμπλεγμα που περιέχει ένα μεταβλητό αριθμό P-κυμάτων (3-5 κύματα/ξέσπασμα) ή ως μονάδα με εύρος που κυμαίνεται μεταξύ 100 και 150  $\mu$ V και συχνότητα 30-60 αιχμές/λεπτό (Datta, 2000 ; Datta et al, 1998, 2001a ; Morrison and Pompeiano, 1966).

Πειράματα εγκάρσιας τομής, βλάβης, ηλεκτρικής διέγερσης και θερμικής ψύξης έχουν δείξει άμεσα και έμμεσα ότι η περιοχή που δημιουργεί τα PGO/P

κύματα εντοπίζεται μέσα στη γέφυρα (Datta, 1997). Για παράδειγμα, ένας αριθμός μελετών καταγραφής των μοτίβων δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων μέσα και γύρω από την PPT/LDT περιοχή έδειξε την ύπαρξη ενός μικρού πληθυσμού νευρώνων (περίπου 3-5%) που εκφόρτιζαν κατά ξεσπάσματα των 3-5 αιχμών πριν τα ξεχωριστά LGB PGO κύματα (McCarley et al, 1978 ; Nelson et al, 1983 ; Saito et al, 1977 ; Sakai and Jouvet, 1980 ; Steriade et al, 1990a, b). Βάσει αυτής της παρατήρησης, αυτά τα κύτταρα θεωρήθηκαν ότι είναι οι νευρώνες που δημιουργούν τα PGO κύματα (McCarley et al, 1978 ; Steriade et al, 1990b). Πρόσφατες μελέτες, ωστόσο, δείχνουν σαφώς ότι τα κύτταρα που εκφορτίζουν κατά ξεσπάσματα στην PPT/LDT περιοχή δεν είναι οι νευρώνες που γεννούν τα PGO κύματα (Datta, 1995). Αντίθετα, αυτά τα κύτταρα, που καλούνται μεταβιβαστικοί νευρώνες, ευθύνονται για την μετάδοση της πληροφορίας από τη γεφυρική PGO στον προσεγκέφαλο στις γάτες (Datta, 1997). Στον αρουραίο, τα κύτταρα που δημιουργούν τα P-κύματα μεταδίδουν την πληροφορία άμεσα στον προσεγκέφαλο (Datta et al, 1998). Επομένως, αυτός ο τύπος των μεταβιβαστικών νευρώνων απουσιάζει στον αρουραίο (Datta and Siwek, 2002). Με τη χρήση χημικής μικροδιέγερσης, κυτταρο-ειδικών βλαβών, και τεχνικών καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων, η περιοχή γένεσης των PGO κυμάτων στη γάτα εντοπίστηκε στο ουραίο-πλάγιο τμήμα της περισκελικής περιοχής, ενώ η περιοχή γένεσης των P-κυμάτων στον αρουραίο εντοπίστηκε μέσα στο ραχιαίο τμήμα του υπο-υπομέλαινα πυρήνα (Datta, 1995 ; Datta and Hobson, 1994, 1995 ; Datta et al, 1998). Η ανάλυση με τη χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων έχει δείξει ότι τα κύτταρα που δημιουργούν το P-κύμα είναι γλουταμινεργικά (Datta, 2006). Μελέτες καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων έχουν δείξει ότι αυτοί οι νευρώνες που δημιουργούν τα P-κύματα εκφορτίζουν με υψηλής συχνότητας (>500 Hz) αιχμές (3-5 αιχμές/ξέσπασμα) στο περιβάλλον τονικώς αυξημένων ρυθμών πυροδότησης (30-40 Hz) που υπάρχει κατά την μετάβαση από τον SWS στο REM ύπνο και κατά τον REM ύπνο (Datta, 1997 ; Datta and Hobson, 1994). Αυτά τα γλουταμινεργικά κύτταρα που δημιουργούν τα P-κύματα φυσιολογικά παραμένουν σιωπηρά κατά την εγρήγορση και τον SWS (Datta and Hobson, 1994). Μία νευροανατομική μελέτη ανίχνευσης μονοπατιών έδειξε ότι τα λειτουργικώς ταυτοποιημένα κύτταρα-δημιουργοί των P-κυμάτων προβάλλουν στον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή, τον ενδορινικό φλοιό, τον οπτικό φλοιό και σε πολλές άλλες περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη γνωσιακή επεξεργασία (Datta et al, 1998). Χρησιμοποιώντας τεχνική

μικροδιαπίδυσης, ο Datta (2006) παρατήρησε ότι η χολινεργική ενεργοποίηση της περιοχής που δημιουργεί τα P-κύματα αυξάνει την απελευθέρωση γλουταμινικού στο ραχιαίο ιππόκαμπο. Παρομοίως, έχει δειχθεί ότι η δραστηριότητα των P-κυμάτων έχει μια θετική επίδραση πάνω στη δραστηριότητα των ιπποκαμπικών θήτα κυμάτων στο ραχιαίο ιππόκαμπο (Datta, 2006 ; Karashima et al, 2002, 2004).

## **6. Η ρύθμιση του χολινεργικού τόνου που εξαρτάται από την κατάσταση στις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου**

Καθώς προχωρούμε προς τον REM ύπνο, ο αμινεργικός τόνος που διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων αργά μειώνεται και ο χολινεργικός τόνος αρχίζει να αυξάνεται στις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου. Το καθαρό αποτέλεσμα της απόσυρσης του αμινεργικού τόνου και της αύξησης του χολινεργικού τόνου είναι η ενεργοποίηση καθεμιάς περιοχής που δημιουργεί τα REM σημεία ύπνου και η ακόλουθη έκφραση των ειδικών REM σημείων (Datta, 1995 ; Datta et al, 1997). Υπάρχουν τρία διαφορετικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χολινεργική εμπλοκή στην ενεργοποίηση των περιοχών που δημιουργούν τα REM σημεία. Πρώτον, ανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι καθένας από αυτούς τους πυρήνες που δημιουργούν τα REM σημεία δέχεται ανατομικές εισόδους από την PPT (Hallanger and Wainer, 1988 ; Mitani et al, 1988 ; Moon-Edley and Graybiel, 1983 ; Rye et al, 1988 ; Semba, 1993 ; Woolf and Butcher, 1986, 1989 ; Woolf et al, 1990). Δεύτερον, ένας αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η χολινεργική ενεργοποίηση καθενός από τους πυρήνες που δημιουργούν τα REM σημεία έχει ως αποτέλεσμα την ανεξάρτητη από την κατάσταση έκφραση του ειδικού σημείου του REM ύπνου (Datta et al, 1992, 2004, 1993b, 1998 ; Kodama et al, 1998 ; Vertes et al, 1993). Τελικά, ο REM ύπνος αυξάνεται και καταστέλλεται μέσω ενεργοποίησης και αναστολής των PPT χολινεργικών κυττάρων, αντίστοιχα (Datta, 2002 ; Datta and Siwek, 1997 ; Datta et al, 2001a, 2002 ; Ulloor et al, 2004).

Αν και η διερεύνηση των εξαρτώμενων από την κατάσταση μοτίβων νευρωνικής δραστηριότητας των κυττάρων του εγκεφαλικού στελέχους άρχισε στα τέλη της δεκαετίας του 1960, ο σχεδιασμός μελετών για την καταγραφή των εξαρτώμενων από την κατάσταση μοτίβων δραστηριότητας των κυττάρων μέσα στις

PPT/LDT (των ανατομικώς καθορισμένων χολινεργικών πυρήνων του εγκεφαλικού στελέχους) άρχισε μόλις το 1987. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, δύο ερευνητές (Datta και El-Mansari) από δύο διαφορετικά εργαστήρια (Steriade και Sakai) άρχισαν, για πρώτη φορά, να καταγράφουν τα μοτίβα δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων στις PPT και LDT περιοχές σε γάτες (Datta et al, 1989 ; El Mansari et al, 1989). Η καθιέρωση των PPT και LDT ως των κύριων χολινεργικών πυρήνων του εγκεφαλικού στελέχους μέσω ανοσοϊστοχημικών μελετών έγινε μόλις τη δεκαετία του 1980, γεγονός που εξηγεί τη σχετική καθυστέρηση στην καταγραφή της δραστηριότητας αυτών των κυττάρων (Armstrong et al, 1983 ; Cuello and Sofroniew, 1984 ; Kimura et al, 1981 ; Mesulam et al, 1983, 1984 ; Mizukawa et al, 1986 ; Satoh and Fibiger, 1985a, b ; Shiromani et al, 1988 ; Vincent and Reiner, 1987 ; Woolf and Butcher, 1986). Ένας άλλος παράγοντας που ίσως καθυστέρησε την καταγραφή αυτών των κυττάρων ήταν η χειρουργική αφαίρεση του σκηνιδίου, μιας οστεώδους δομής που επικαλύπτει τις PPT και LDT. Χωρίς αυτή τη διαδικασία ήταν σχεδόν αδύνατη η προσέγγιση ολόκληρης της PPT/LDT περιοχής με μικροηλεκτρόδιο στις γάτες. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ωστόσο, η χειρουργική αφαίρεση του σκηνιδίου τελειοποιήθηκε από τους Datta et al (1989) και κατέστη δυνατή η καταγραφή μεμονωμένων κυττάρων σε χρονίως προετοιμασμένες, ελεύθερες να συμπεριφερθούν, γάτες (Steriade et al, 1990a, b).

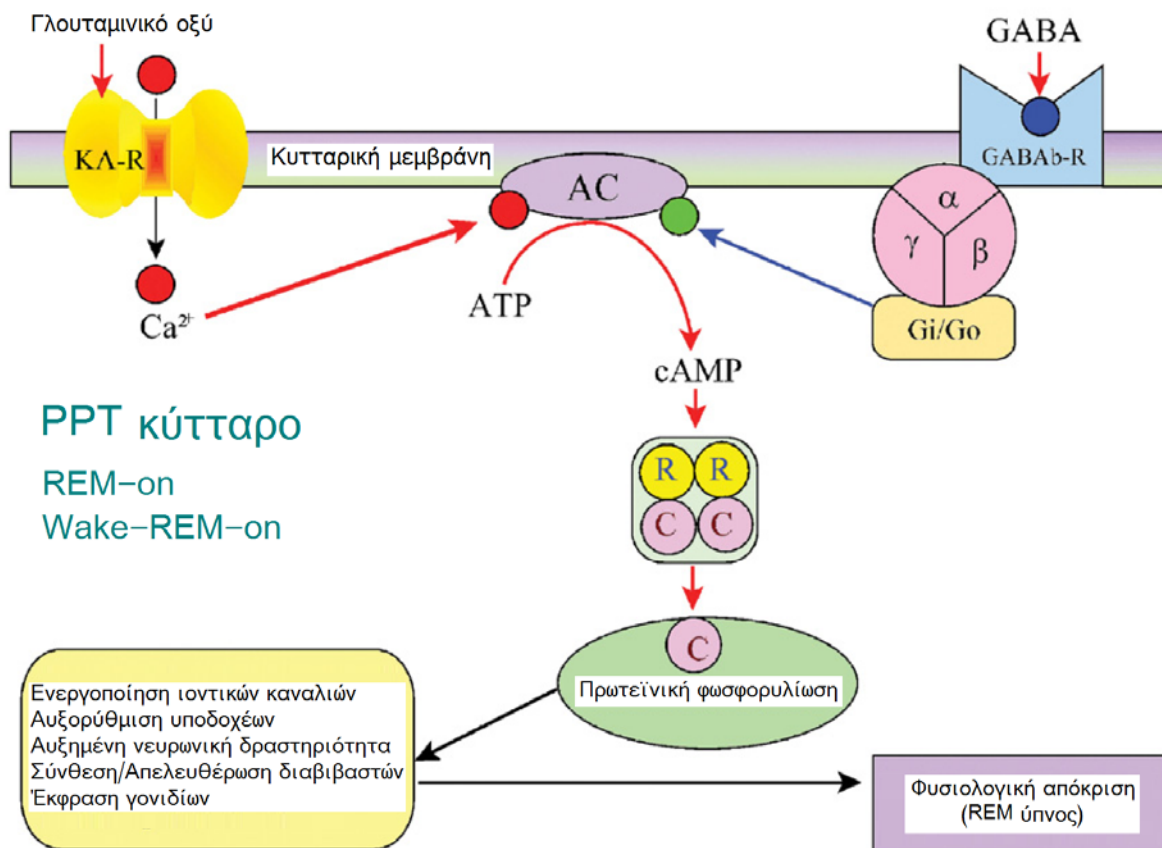
Εν συντομία, βάσει των μοτίβων δραστηριότητας, οι μελέτες καταγραφής της δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων ταυτοποίησαν αρκετούς διαφορετικούς τύπους χολινεργικών κυττάρων στην PPT/LDT περιοχή των γατών (Datta et al, 1989 ; El Mansari et al, 1989, 1990 ; Steriade et al, 1990a, b). Από αυτά τα κύτταρα, οι ρυθμοί πυροδότησης δύο τύπων νευρώνων συσχετίζονται καλά με την έναρξη και τη διατήρηση του REM ύπνου. Ο ρυθμός πυροδότησης του πρώτου τύπου νευρώνων, που καλούνται REM-on κύτταρα, αυξάνει καθώς το ζώο μεταβαίνει από την εγρήγορση στον SWS και κατόπιν στον REM ύπνο. Ο ρυθμός πυροδότησης του δεύτερου τύπου νευρώνων, που καλούνται Wake-REM-on κύτταρα, αυξάνει τόσο κατά την εγρήγορση όσο και κατά τον REM ύπνο. Δύο άλλες μελέτες καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων έλεγξαν ένα πολύ μικρότερο πληθυσμό κυττάρων και κατέγραψαν παρόμοιους τύπους μοτίβων δραστηριότητας στην LDT του αρουραίου (Kayama et al, 1992) και στην LDT/PPT περιοχή της γάτας (Thakkar et al, 1998). Πιο πρόσφατα, καταγράφηκαν μοτίβα δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων από τους

νευρώνες του χολινεργικού κυτταρικού διαμερίσματος της PPT σε ελευθέρως κινούμενους αρουραίους κατά μήκος πολλών κύκλων ύπνου-εγρήγορσης (Datta and Siwek, 2002). Αυτή ήταν η πρώτη μελέτη που κατέγραψε εξαρτώμενα από την κατάσταση μοτίβα δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων στα PPT χολινεργικά κύτταρα ελευθέρως κινούμενων αρουραίων. Από τα 70 κύτταρα του χολινεργικού κυτταρικού διαμερίσματος της PPT που καταγράφηκαν, το 12.86% ήταν REM-on τύπου και το 60% ήταν Wake-REM-on τύπου. Η μαθηματική ανάλυση αυτής της μελέτης αποκάλυψε ότι το επίπεδο της δραστηριότητας του πληθυσμού μέσα στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT είναι ένας από τους πιο κρίσιμους παράγοντες για την επαγωγή του REM ύπνου (Datta and Siwek, 2002). Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι σε αντίθεση με τη γάτα (El Mansari et al, 1990 ; Steriade et al, 1990b) και σε αντίθεση με τις τομές εγκεφαλικού στελέχους αρουραίων και guinea pigs (Leonard and Llinas, 1994 ; Luebke et al, 1992 ; Williams and Reiner, 1993), τα χολινεργικά κύτταρα στην PPT ενηλίκων, ελευθέρως κινούμενων αρουραίων, δεν πυροδοτούν κατά ξεσπάσματα (Datta and Siwek, 2002). Αν και εξετάστηκε μόνο ένα μικρό ποσοστό LDT νευρώνων, κανένας νευρώνας από αυτούς που καταγράφηκαν σε ενήλικες αρουραίους των οποίων η κεφαλή συγκρατούνταν, δεν εμφάνισε νευρωνική δραστηριότητα κατά ξεσπάσματα (Kayama et al, 1992). Έτσι, η νευρωνική δραστηριότητα που παρατηρήθηκε στις τομές τροκτικών θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα οφειλόμενο στην πειραματική προετοιμασία και όχι ένα φυσικό φαινόμενο.

Βάσει, λοιπόν, ορισμένων έμμεσων δεδομένων, είχε προταθεί εδώ και καιρό η εμπλοκή των PPT/LDT χολινεργικών κυττάρων στη δημιουργία του REM ύπνου (Steriade and McCarley, 1990). Κατά την τελευταία δεκαετία, ωστόσο, άμεσα δεδομένα έχουν δείξει ότι όταν το επίπεδο δραστηριότητας στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT φθάνει το 65% περίπου του επιπέδου μέσω τονικής απελευθέρωσης γλουταμινικού, επάγεται REM ύπνος (Datta et al, 1997, 2001a ; Datta and Siwek, 2002). Σε όλο τον SWS, η ενεργοποίηση των GABA-B υποδοχέων αναστέλλει κύτταρα στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT διατηρώντας το επίπεδο δραστηριότητας σε περίπου 7.4% (Datta and Siwek, 2002 ; Ulfloor et al, 2004). Η ενεργοποίηση των χαμηλού ουδού, καϊνικού τύπου γλουταμινεργικών υποδοχέων στα PPT χολινεργικά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα μια αύξηση του επιπέδου δραστηριότητας στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT σε 65%



περίπου, οδηγώντας σε γένεση του REM ύπνου (Datta, 2002 ; Datta et al, 2002). Όταν ενεργοποιούνται και οι υψηλού ουδού NMDA υποδοχείς σε αυτά τα PPT χολινεργικά κύτταρα, η δραστηριότητα στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα φθάνει το 100% περίπου, οδηγώντας σε εγρήγορση (Datta et al, 2001b, 2002 ; Datta and Siwek, 2002). Συνοψίζοντας, η δραστηριότητα των PPT χολινεργικών κυττάρων και ο REM ύπνος ρυθμίζονται μέσω των αλληλεπιδράσεων των νευροδιαβιβαστών γλουταμινικού και GABA καθώς και μέσω της ενεργοποίησης των καϊνικών, NMDA, και GABA-B υποδοχέων (βλέπε Εικόνα Γ.5).



**Εικόνα Γ.5** Μοριακοί μηχανισμοί του κυτταρικού-μοριακού-δικτυακού μοντέλου. Τα REM-on και τα Wake-REM-on κύτταρα στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT περιέχουν τόσο γλουταμινικούς όσο και GABA υποδοχείς. Όταν το ενδογενώς απελευθερούμενο ή εξωγενώς εφαρμοζόμενο γλουταμινικό δεσμεύεται σε έναν καϊνικό υποδοχέα το ενδοκυττάριο Ca<sup>++</sup> αυξάνει μέσω ενεργοποίησης των ιοντικών διαύλων. Αυτή η αύξηση του Ca<sup>++</sup> ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση (AC). Η ενεργοποίηση της AC αυξάνει τη σύνθεση του κυκλικού AMP (cAMP), αυξάνοντας το ποσό του υποστρώματος που είναι διαθέσιμο να ενεργοποιήσει την πρωτεϊνική κινάση A (PKA). Η φωσφορυλίωση των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών από την PKA προκαλεί τη φυσιολογική απόκριση (REM ύπνο) μέσω πολλών πιθανών ενδιάμεσων διαδικασιών (ορισμένες από τις οποίες δείχνονται). Ομοίως, το ενδογενώς απελευθερούμενο ή το εξωγενώς

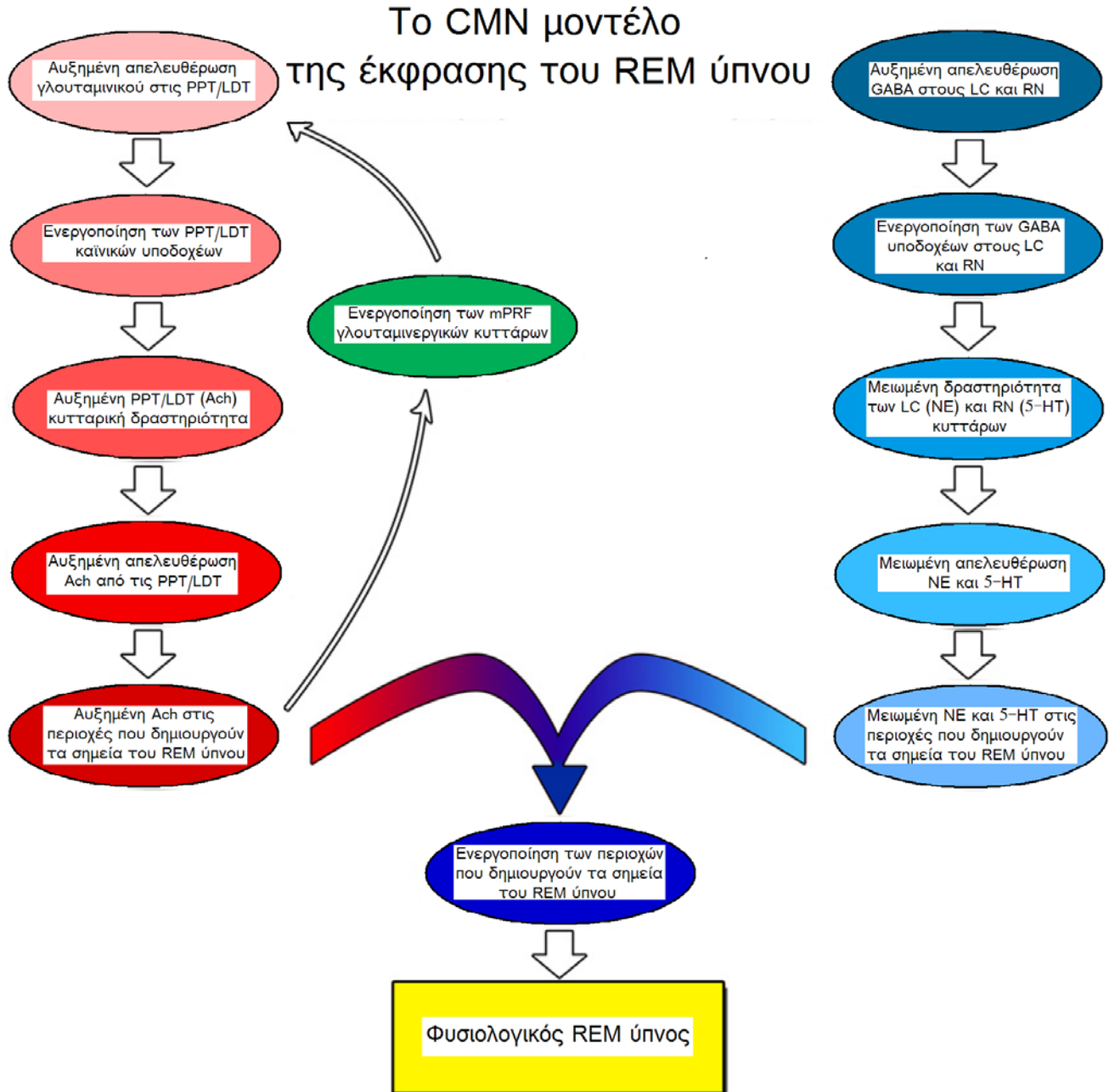
**Εικόνα Γ.5 συνέχεια** ...εφαρμοζόμενο GABA δεσμεύεται στον GABA-B υποδοχέα. Η ενεργοποίηση του GABA-B υποδοχέα αναστέλλει την AC μέσω G πρωτεϊνών (Gi/Go). Αυτή η αναστολή της AC εμποδίζει την παραγωγή cAMP περιορίζοντας το ποσό του υποστρώματος που είναι διαθέσιμο για την ενεργοποίηση της PKA. Μειώνοντας την παραγωγή των cAMP/PKA, ο GABA-B υποδοχέας στο PPT κύτταρα αναστέλλει τον REM ύπνο.

(Τροποποιημένο από *Datta and MacLean, 2007*)

Έχει καλά τεκμηριωθεί το γεγονός ότι η διαμεσολαβούμενη από νευροδιαβιβαστές διέγερση και αναστολή των PPT κυττάρων είναι σημαντικές διαδικασίες για τη ρύθμιση του REM ύπνου. Αυτή η διαμεσολαβούμενη από υποδοχείς δράση εμπλέκει ενδοκυτταρικούς μοριακούς σηματοδοτικούς μηχανισμούς για την μεταγραφή, γονιδιακή ενεργοποίηση και πρωτεϊνική σύνθεση, οι οποίοι τελικά καταλήγουν στην έκφραση του REM ύπνου. Σε αυτό το σημείο, τα αποτελέσματα ορισμένων πρόσφατων πειραμάτων βοηθούν στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της ρύθμισης του REM ύπνου (Bandyopadhyaya et al, 2006 ; Datta, 2006 ; Datta and Prutzman, 2005). Μία μελέτη έδειξε ότι η ενεργοποίηση των GABA-B υποδοχέων μέσα στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT καταστέλλει τον REM ύπνο στους ελευθέρως κινούμενους αρουραίους (Ulloor et al, 2004). Είναι γνωστό ότι οι GABA-B υποδοχείς συζευγνύονται με Gi/Go G πρωτεΐνες (Courve et al, 2000 ; Kerr and Ong, 1995 ; Mody et al, 1994 ; Robbins et al, 2001 ; Sivillotti and Nistri, 1991 ; Takahashi et al, 1998 ; Thompson, 1994), και ότι οι Gi/Go G πρωτεΐνες αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση. Η αναστολή αυτή παρεμποδίζει την ενεργοποίηση του cAMP-PKA σηματοδοτικού μονοπατιού (Gilman, 1987 ; Marinissen and Gutkind, 2001). Επομένως, η καταστολή του REM ύπνου, η οποία ξεκινά από την ενεργοποίηση των GABA-B υποδοχέων στην PPT, μπορεί να οφείλεται στην αναστολή του cAMP-PKA σηματοδοτικού μονοπατιού. Πρόσφατες φαρμακολογικές και φυσιολογικές μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η ενεργοποίηση των PPT καϊνικών γλουταμινεργικών υποδοχέων επάγει REM ύπνο (Datta, 2002 ; Datta et al, 2002). Είναι επίσης γνωστό ότι η ενεργοποίηση των καϊνικών υποδοχέων αυξάνει την κυτταροπλασματική συγκέντρωση του ελεύθερου ασβεστίου (Bernard et al, 1999 ; Bleakman and Lodge, 1998 ; Haak et al, 1997 ; Kovacs et al, 2000 ; Michaelis, 1998). Στους νευρώνες, τα ιόντα ασβεστίου μπορούν να διεγείρουν την παραγωγή cAMP και την ενεργοποίηση της PKA μέσω της ενεργοποίησης της

αδενυλικής κυκλάσης (Cali et al, 1994 ; Ginty et al, 1991 ; Waltereit et al, 2001 ; Xia et al, 1996). Έτσι, είναι πιθανό η ενεργοποίηση των καϊνικών υποδοχέων στην PPT να ενεργοποιεί επίσης το cAMP/PKA σηματοδοτικό μονοπάτι προκειμένου να επαχθεί ο REM ύπνος. Πράγματι, μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT κατέστειλε τον REM ύπνο σε αρουραίους που μπορούσαν να κινηθούν ελεύθερα (Datta and Prutzman, 2005). Ακόμη μία άλλη πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο REM ύπνος αυξάνει όταν αυξάνει η καταλυτική υπομονάδα της PKA και η ενζυματική δραστηριότητα της PKA στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT (Bandyopadhyaya et al, 2006). Αυτή η μελέτη επίσης έδειξε ότι η φαρμακολογική αναστολή της PPT ενδοκυτταρικής cAMP-PKA δραστηριότητας κατέστειλε τον REM ύπνο. Η γρήγορη απευαισθητοποίηση (σε δευτερόλεπτα) είναι ένα από τα σημαντικά χαρακτηριστικά των καϊνικών υποδοχέων (GluR6) αλλά, η αυξημένη κυτοσολική PKA δραστηριότητα μπορεί να φωσφορυλιώσει τις GluR6 υπομονάδες και να τροποποιήσει τη λειτουργία του καναλιού για περίπου 3-25 λεπτά (Wang et al, 1993). Με τη σειρά της, αυτή η φωσφορυλίωση που διαμεσολαβείται από την κυτοσολική PKA δραστηριότητα αυξάνει τον αριθμό των ενεργών υποδοχέων και επαυξάνει αποτελεσματικά τις ιδιότητες ελέγχου (gating) των καναλιών (Wang et al, 1993). Έτσι, η αυξημένη PKA δραστηριότητα μπορεί επίσης να ευθύνεται για τη διατηρούμενη δραστηριότητα των PPT κυττάρων και τη διατήρηση των φυσιολογικών επεισοδίων REM ύπνου (βλέπε Εικόνα Γ.6).

Στη συνέχεια θα εξετάσουμε τη σχέση μεταξύ των PPT χολινεργικών κυττάρων και των γλουταμινεργικών κυττάρων στον έσω γεφυρικό δικτυωτό σχηματισμό (mPRF : medial pontine reticular formation). Νευροανατομικές μελέτες, χρησιμοποιώντας ανάδρομους ανιχνευτές, έχουν δείξει ότι οι άξονες των PPT και LDT χολινεργικών νευρώνων τερματίζουν στον mPRF στη γάτα (Leichnetz et al, 1989 ; Mitani et al, 1988 ; Shiromani et al, 1988) αλλά και στον αρουραίο (Semba, 1993). Έχει επίσης δειχθεί ότι η λειτουργικώς ταυτοποιημένη ζώνη επαγωγής του REM ύπνου στον mPRF δέχεται ανατομικές προβολές από τις PPT και LDT (Quattrochi et al, 1989). Ομοίως, νευροανατομικές μελέτες ανίχνευσης μονοπατιών έχουν επίσης δείξει ότι οι νευρώνες από τη ζώνη επαγωγής του REM ύπνου στον mPRF προβάλλουν στις PPT και LDT (Leichnetz et al, 1989 ; Semba and Fibiger, 1992 ; Steininger et al, 1992). Είναι επίσης γνωστό ότι οι νευρώνες σε αυτή τη ζώνη



**Εικόνα Γ. 6** Το κυτταρικό-μοριακό-δικτυωτό μοντέλο της χολινεργικής και αμινεργικής δραστηριότητας για την έκφραση του φυσιολογικού REM ύπνου. Για την ενεργοποίηση μιας περιοχής που δημιουργεί ένα σημείο του REM ύπνου, μια αύξηση στην ακετυλοχολίνη (ACh) συνοδεύεται από μια μείωση στην νορεπινεφρίνη (NE) και τη σεροτονίνη (5-HT) μέσα στην περιοχή. Η αύξηση στην ACh (κόκκινο) είναι το αποτέλεσμα αυξημένης απελευθέρωσης γλουταμινικού στη γεφυροσκελική καλύπτρα (PPT) και την πλάγια ραχιαία καλύπτρα (LDT). Αυτή η αύξηση του γλουταμινικού ενεργοποιεί καϊνικούς υποδοχείς στην PPT/LDT και σηματοδοτεί την απελευθέρωση ACh. Η αυξημένη ACh στις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του ύπνου ενεργοποιεί επίσης τα κύτταρα του έσω γεφυρικού δικτυωτού σχηματισμού (mPRF) τα οποία απελευθερώνουν γλουταμινικό (πράσινο) στην PPT/LDT και διευκολύνουν τη συνεχόμενη απελευθέρωση ACh κατά τη διάρκεια του REM ύπνου (διατήρηση του REM επεισόδιο) Η μείωση στη NE και 5-HT (μπλε) είναι το αποτέλεσμα αυξημένης απελευθέρωσης GABA στον υπομέλαινα τόπο (LC) και τον πυρήνα της ραφής (RN), αντίστοιχα. Το αυξημένο GABA μειώνει την παρουσία των NE και 5-HT αναστέλλοντας την κυτταρική δραστηριότητα στους LC και RN. Ο συνδυασμός μειωμένης NE και 5-HT και αυξημένης ACh σε κάθε περιοχή που δημιουργεί REM σημεία ύπνου προκαλεί τελικά την έκφραση του φυσιολογικού REM ύπνου. (Τροποποιημένο από Datta and MacLean, 2007)

του mPRF είναι γλουταμινεργικοί (Lai et al, 1993 ; Liu et al, 1995). Τα συνολικά αποτελέσματα αυτών των ανατομικών μελετών δείχνουν την ύπαρξη δικατευθυντικών ανατομικών συνδέσεων μεταξύ των γλουταμινεργικών κυττάρων στον mPRF και των χολινεργικών κυττάρων στην PPT/LDT περιοχή.

Η εμπλοκή ενός χολινεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος στη ρύθμιση του REM ύπνου προτάθηκε για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1960 (Cordeau et al, 1963 ; George et al, 1964 ; Hernandez-Peon et al, 1962 ; Mitler and Dement, 1974). Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή ακετυλοχολίνης ή του χολινεργικού αγωνιστή, καρβαχόλης, μέσα στο εγκεφαλικό στέλεχος επάγει μια όμοια του REM ύπνου κατάσταση σε γάτες. Ένας αριθμός μελετών από διάφορα εργαστήρια επιβεβαίωσε, και επέκτεινε, αυτές τις αρχικές μελέτες χολινεργικής διέγερσης επάγοντας όμοια του REM ύπνου κατάσταση σε γάτες μέσω τοπικής μικροέγχυσης φαρμακολογικών παραγόντων που αύξαναν την ακετυλοχολίνη παρεμποδίζοντας τη φυσική της αποσύνθεση ή μέσω ενεργοποίησης χολινεργικών υποδοχέων στον mPRF (Amatruda et al, 1975 ; Baghdoyan et al, 1984a, b, 1987 ; Baxter, 1969 ; Hobson et al, 1983 ; Kostowski, 1971 ; Quattrochi et al, 1989 ; Shiromani and McGinty, 1986 ; Vanni-Mercier et al, 1989 ; Velazquez-Moctezuma et al, 1989, 1991 ; Yamamoto et al, 1990a ; Yamuy et al, 1993). Η μικροέγχυση παρόμοιων παραγόντων σε αρουραίους επίσης επιφέρει μια συγκρίσιμη επαγωγή μιας όμοιας του REM ύπνου κατάστασης (Bourgin et al, 1995 ; Gnadt and Pegram, 1986 ; Kubin, 2001 ; Marks and Birabil, 1998 ; Shiromani and Fishbein, 1986). Ορισμένες άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή καρβαχόλης έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση των mPRF νευρώνων (Greene and Carpenter, 1985 ; Greene et al, 1989 ; Shiromani and McGinty, 1986 ; Yamamoto et al, 1990b). Έχει δειχθεί ότι η ηλεκτρική διέγερση της PPT αυξάνει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στον mPRF σε γάτες (Lydic and Baghdoyan, 1993). Η απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στον mPRF σε γάτες αυξάνεται επίσης κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού REM ύπνου (Kodama et al, 1990). Μελέτες καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων σε γάτες που μπορούσαν να συμπεριφερθούν έχουν δείξει επίσης ότι η πλειοψηφία των mPRF νευρώνων αυξάνουν τους ρυθμούς πυροδότησης κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού REM ύπνου (Hobson et al, 1974, 1975 ; McCarley and Hobson, 1975a, b). Ομοίως, ενδοκυτταρικές καταγραφές mPRF νευρώνων σε γάτες που μπορούσαν να συμπεριφερθούν έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού REM ύπνου, το

μεμβρανικό δυναμικό μειωνόταν (σημείο εκπόλωσης) φθάνοντας σε ένα επίπεδο μικρότερο των -50 mV (Ito et al, 2002). Παράλληλα με αυτήν την κατάσταση εκπόλωσης εμφανίσθηκε μια καταγιδα εκπολωτικών μετασυναπτικών δυναμικών που συνοδεύονταν από υψηλής συχνότητας δυναμικά ενεργείας μονών αιχμών. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο το εξωγενές όσο και το ενδογενές γλουταμινικό στο PPT χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα αυξάνει τον REM ύπνο μέσω ενεργοποίησης καϊνικού τύπου γλουταμινεργικών υποδοχέων (Datta, 2000, 2002 ; Datta and Siwek, 1997 ; Datta et al, 2001a). Έχει επίσης δειχθεί ότι η μικροέγχυση καρβαχόλης μέσα στον mPRF, ενεργοποιεί τα PPT και LDT χολινεργικά κύτταρα (Shiromani et al, 1992) και αυξάνει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στον mPRF (Lydic and Baghdoyan, 1992 ; Lydic et al, 1991). Συνδυάζοντας τεχνικές μικροδιαπίδυσης και μικροέγχυσης, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η απελευθέρωση γλουταμινικού αυξάνεται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού REM ύπνου καθώς και μετά την μικροέγχυση ακετυλοχολίνης μέσα στον mPRF (Kodama et al, 1998).

Βάσει των ανωτέρω πειραματικών δεδομένων, προτάθηκε ότι τα PPT χολινεργικά κύτταρα ενεργοποιούνται από καϊνικού τύπου γλουταμινεργικούς υποδοχείς και επάγουν την έναρξη του REM ύπνου. Η ενεργοποίηση των PPT χολινεργικών κυττάρων απελευθερώνει ακετυλοχολίνη στον mPRF και σε κάθε μία από τις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου. Αυτή η ενδογενώς απελευθερούμενη ακετυλοχολίνη κατόπιν ενεργοποιεί γλουταμινεργικά κύτταρα στις περιοχές που δημιουργούν τα REM σημεία για τη γένεση των σημείων αυτών. Ομοίως, η ακετυλοχολίνη που απελευθερώνεται από τους PPT νευρώνες ενεργοποιεί επίσης γλουταμινεργικά κύτταρα στον mPRF. Τα ενεργοποιημένα mPRF γλουταμινεργικά κύτταρα κατόπιν απελευθερώνουν γλουταμινικό στο χολινεργικό κυτταρικό διαμέρισμα της PPT. Αυτό το γλουταμινικό ενεργοποιεί PPT χολινεργικά κύτταρα για να συνεχίσουν να απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη μέσα στον mPRF και τις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου. Μόλις ξεκινήσει ο REM ύπνος μέσω της διαμεσολαβούμενης από την ενεργοποίηση των καϊνικών υποδοχέων διέγερσης των PPT χολινεργικών κυττάρων, η αμοιβαία διεγερτική θετική ανατροφοδοτική σχέση μεταξύ των PPT χολινεργικών κυττάρων και των mPRF γλουταμινεργικών κυττάρων βοηθά στη διατήρηση των REM επεισοδίων ύπνου. Σύμφωνα με τη θεωρία ύπαρξης μιας μόνο «ζώνης τελεστή», ο mPRF είναι αυτή η

ζώνη, αλλά σύμφωνα με το CMN μοντέλο ο mPRF είναι η «διεγερτική θετική ανατροφοδοτική ζώνη». Στο CMN μοντέλο υπάρχουν πολλές ζώνες-τελεστές – κάθε μία από τις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου θεωρείται ως ζώνη-τελεστής.

## **7. Η τροποποίηση του μονοαμινεργικού τόνου στις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου**

### **Σεροτονινεργικά κύτταρα στους πυρήνες της ραφής (RN)**

Οι Dahlstrom και Fuxe (1964) ταυτοποίησαν 9 σεροτονινεργικές κυτταρικές ομάδες στο εγκεφαλικό στέλεχος, τις οποίες ονόμασαν B1-B9. Εκτός από την B9, όλοι οι σεροτονινεργικοί πυρήνες βρίσκονταν στην μέση γραμμή των δύο μισών του εγκεφαλικού στελέχους. Επειδή η εμφάνιση αυτής της δομής έμοιαζε με ραφή, αυτό το τμήμα του εγκεφάλου ονομάστηκε πυρήνας της ραφής. Οι αριθμητικές ονομασίες των πυρήνων αντικαταστάθηκαν αργότερα με ονόματα που υποδήλωναν την ανατομική θέση ή τα μεμονωμένα χαρακτηριστικά (π.χ. ραχιαία ραφή, μέση ραφή, nucleus linearis centralis, centralis superior, raphe pallidus, supraleminiscal nucleus, raphe magnus, κλπ). Υπάρχουν πολλές μελέτες και ανασκοπήσεις που περιγράφουν τη βασική ανατομία κάθε πυρήνα και τον αριθμό των σεροτονινεργικών κυττάρων σε αυτούς (Azmitia and Gannon, 1986 ; Baker et al, 1991 ; Dahlstrom and Fuxe, 1964 ; Felten and Sladek, 1983 ; Ishimura et al, 1988 ; Jacobs et al, 1984 ; Steinbusch and Nieuwenhuys, 1983 ; Vertes and Crane, 1997). Αν και οι RN έχουν δειχθεί ότι είναι κυρίως σεροτονινεργικοί πυρήνες, ένα σημαντικό ποσοστό κυττάρων τους περιέχει GABA και άλλους νευροδιαβιβαστές (Aznar et al, 2004 ; Belin et al, 1979 ; Descarries et al, 1986 ; Li et al, 2001 ; Nanopoulos et al, 1982 ; Steinbusch et al, 1980).

Τα σεροτονινεργικά κύτταρα των RN στέλνουν απαγωγές προβολές σε πολλά διαφορετικά τμήματα του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων και των περιοχών γένεσης των REM σημείων στο εγκεφαλικό στέλεχος (Bobillier et al, 1976 ; Morrison and Foote, 1986 ; Parent et al, 1981 ; Pierce et al, 1976 ; Semba and Fibiger, 1992 ;

Steinbusch, 1981 ; Steininger et al, 1992 ; Vertes, 1991 ; Vertes et al, 1999 ; Vertes and Kocsis, 1994 ; Vertes and Martin, 1988). Οι προβολές των σεροτονινεργικών κυττάρων στις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου υποστηρίζουν την πρόταση ότι η δραστηριότητά τους θα μπορούσε να τροποποιεί τη δραστηριότητα νευρώνων στις περιοχές-γεννήτορες των REM σημείων. Ο Allan Hobson (1999), μαζί με τους Robert McCarley και Peter Wyzinski, κατέγραψαν σε γάτες κύτταρα του εγκεφαλικού στελέχους που σταματούσαν να πυροδοτούν μόλις το ζώο έμπαινε στον REM ύπνο (Hobson et al, 1975 ; McCarley and Hobson, 1975b). Η περαιτέρω ιστολογική εξέταση αποκάλυψε ότι αυτά τα κύτταρα βρίσκονταν στους RN. Την ίδια χρονική περίοδο, οι McGinty και Harper (1976) δημοσίευσαν μια έρευνα στην οποία περιέγραφαν μοτίβα δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων σε νευρώνες του ραχιαίου πυρήνα της ραφής γατών κατά μήκος του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης. Περιέγραψαν μια ομάδα νευρώνων που είχαν πολύ αργούς αλλά κανονικούς ρυθμούς εκφόρτισης κατά την εγρήγορση (2-6 αιχμές/sec), εμφάνιζαν προοδευτικά χαμηλότερους ρυθμούς πυροδότησης καθώς το ζώο μετέβαινε από την εγρήγορση στον SWS, και τελικά σταματούσαν να πυροδοτούν κατά τον REM ύπνο. Αφού τα κύτταρα σταματούσαν να πυροδοτούν κατά τον REM ύπνο, ονομάστηκαν REM-off κύτταρα. Η παρουσία των REM-off κυττάρων στο ραχιαίο πυρήνα της ραφής επιβεβαιώθηκε από πολλούς άλλους ερευνητές (Datta, 1997 ; Lydic et al, 1983, 1985 ; Trulson and Jacobs, 1979). Νευρώνες με τα ίδια μοτίβα REM-off εκφόρτισης έχουν επίσης καταγραφεί στους πυρήνες *linearis centralis* (Hobson et al, 1983), *centralis superior* (Rasmussen et al, 1984), *raphe magnus* (Cespuglio et al, 1981 ; Fornal et al, 1985), και *raphe pallidus* (Sakai et al, 1983). Αφού τα σεροτονινεργικά κύτταρα στους RN σταματούν να πυροδοτούν κατά τον REM ύπνο, και αυτά τα κύτταρα προβάλλουν στις περιοχές που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου, θα μπορούσε να προταθεί ότι οι σεροτονινεργικοί REM-off νευρώνες διευκολύνουν την έκφραση των REM σημείων από αυτές τις περιοχές. Είναι επίσης πιθανό αυτό το προφίλ εκφόρτισης των REM-off κυττάρων να είναι απλά ένα επιφανινόμειον, ωστόσο μια σειρά δεδομένων που το αμφισβητεί.

Φαρμακολογικοί χειρισμοί που είχαν σαν στόχο τους την μείωση της διαθεσιμότητας της σεροτονίνης στον εγκέφαλο προήγαγαν την εμφάνιση των PGO κυμάτων, ενώ η χορήγηση φαρμακολογικών παραγόντων που αύξαναν τη σεροτονίνη του εγκεφάλου κατέστειλαν τα PGO κύματα (Brooks and Gershon, 1971, 1977 ;



Brooks et al, 1972a, b ; Delorme et al, 1965 ; Quattrochi et al, 1993). Έτσι, η δραστηριότητα της περιοχής γένεσης των PGO κυμάτων συσχετίζεται αρνητικά με την αυξημένη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση. Επίσης, βλάβες που διέκοπταν τις συνδέσεις μεταξύ των RN και της περιοχής γένεσης των PGO κυμάτων, είχαν ως αποτέλεσμα μια ανεξάρτητη από την κατάσταση αύξηση στην PGO εκφόρτιση (Simon et al, 1973). Έχει επίσης αναφερθεί αύξηση στη συχνότητα των PGO κυμάτων μέσω τοπικής ψύξης των RN (Cesruglio et al, 1979). Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την πρόταση ότι τα σεροτονινεργικά κύτταρα στους RN παρέχουν ανασταλτικό έλεγχο στην περιοχή δημιουργίας των PGO κυμάτων. Πράγματι, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ενεργοποίηση των 5-HT υποδοχέων στην περιοχή γένεσης των P-κυμάτων εμποδίζει τη δραστηριότητα των P-κυμάτων κατά τον REM ύπνο χωρίς να αλλάζει το ολικό ποσό του REM ύπνου (Datta et al, 2003). Μία άλλη φαρμακολογική μελέτη έδειξε ότι η καταστολή της δραστηριότητας των σεροτονινεργικών κυττάρων μέσα στους RN επάγει ανεξάρτητο της κατάστασης θήτα ρυθμό (ένα άλλο REM σημείο) σε αρουραίους (Vertes and Kocsis, 1994). Ορισμένα άλλα πειράματα ανέφεραν ότι η τοπική εφαρμογή ενός επιλεκτικού 5-HT<sub>1A</sub> αγωνιστή, της 8-υδροξυ-2-(δι-n-προπυλαμινο)τετραλίνης (8-OH-DPAT), μέσα στο ραχιαίο πυρήνα της ραφής αυξάνει τον REM ύπνο σε γάτες (Portas et al, 1996) και αρουραίους (Bjorvatn et al, 1997). Αφού η εφαρμογή της 8-OH-DPAT καταστέλλει τη δραστηριότητα των σεροτονινεργικών κυττάρων (Sprouse and Aghajanian, 1987), οι επαγόμενες από την μικροέγχυση 8-OH-DPAT αυξήσεις σε διάφορα σημεία του REM ύπνου σε γάτες και αρουραίους (Bjorvatn et al, 1997 ; Portas et al, 1996) υποδηλώνουν εμμέσως ότι η απόσυρση του σεροτονινεργικού τόνου διευκολύνει τη δραστηριότητα κυττάρων στις περιοχές που δημιουργούν σημεία του REM ύπνου.

### **Νοραδρενεργικά κύτταρα στον υπομέλαινα τόπο (LC)**

Στον εγκέφαλο των θηλαστικών, τα περισσότερα νοραδρενεργικά κύτταρα βρίσκονται στον LC. Τα LC νοραδρενεργικά κύτταρα στέλνουν απαγωγές προβολές σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένων των περιοχών που δημιουργούν τα σημεία του REM ύπνου στο εγκεφαλικό στέλεχος (Aston-Jones et al, 1986 ; Berridge and Waterhouse, 2003 ; Dahlstrom and Fuxe, 1964 ; Descarries et al,

1977 ; Foote et al, 1983 ; Jones and Yang, 1985 ; Lewis et al, 1987 ; McBride and Sutin, 1976 ; Morrison and Foote, 1986). Είναι λοιπόν πιθανό η ενεργοποίηση αυτών των νοραδρενεργικών κυττάρων να απελευθερώνει νοραδρεναλίνη στις περιοχές που δημιουργούν τα REM σημεία για να τροποποιήσουν τη νευρωνική δραστηριότητα αυτών των περιοχών και, τελικά, την έκφραση των REM σημείων. Ένας αριθμός μελετών καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων σε γάτες και αρουραίους έχει δείξει ότι οι περισσότεροι νευρώνες του LC μειώνουν το ρυθμό πυροδότησής τους κατά την έναρξη του ύπνου, σχεδόν σταματούν να πυροδοτούν κατά την μετάβαση από τον SWS στον REM ύπνο και παραμένουν εντελώς σιωπηλοί μέχρι και 10-5 sec πριν την έναρξη της εγρήγορσης (Aston-Jones and Bloom, 1981a, b ; Chu and Bloom, 1973, 1974 ; Datta, 1997 ; Foote et al, 1983 ; Jacobs, 1986). Αυτά τα μοτίβα δραστηριότητας μεμονωμένων κυττάρων υποδηλώνουν ότι η μείωση της απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης λόγω απόσυρσης της δραστηριότητας των νοραδρενεργικών κυττάρων θα μπορούσε να είναι ένα σημαντικό βήμα για την επαγωγή του REM ύπνου. Η σημασία αυτής της παύσης της νοραδρενεργικής δραστηριότητας, αμέσως πριν και κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, επεκτάθηκε μέσω της απόδειξης ότι η μονόπλευρη και η αμφίπλευρη ψύξη του LC σε γάτες που μπορούσαν να συμπεριφερθούν επήγαγε ένα μεταβατικό στάδιο μεταξύ SWS και REM ύπνου μέσα σε 3 λεπτά, ενώ μέσα σε 4 λεπτά επιτεύχθηκε πλήρης REM ύπνος (Cesruglio et al, 1982). Αυτή η μελέτη ήταν σημαντική επειδή η εντοπισμένη ψύξη καταστέλλει τη νευρωνική δραστηριότητα στον LC και η μείωση της δραστηριότητας των νοραδρενεργικών κυττάρων επήγαγε REM ύπνο. Έτσι, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης πρότειναν μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της απόσυρσης της νοραδρενεργικής δραστηριότητας και της επαγωγής του REM ύπνου. Σε συμφωνία με αυτήν την ερμηνεία, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι μονόπλευρες ηλεκτρολυτικές βλάβες του LC αύξησαν τον REM ύπνο σε γάτες (Caballero and De Andres, 1986). Αυτά τα αποτελέσματα, ωστόσο, θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή επειδή οι μεγάλες και μη ειδικές βλάβες στο εγκεφαλικό στέλεχος συχνά μπορεί να μην προκαλούν τα επιθυμητά αποτελέσματα (Jones and Bickford, 1977). Από τη στιγμή που πολλές από τις ζωτικές μας λειτουργίες ελέγχονται από το εγκεφαλικό στέλεχος, η ολοκληρωτική εξάλειψη οποιουδήποτε τμήματος του εγκεφαλικού στελέχους θα επηρεάσει προφανώς αυτές τις ζωτικές λειτουργίες (Datta, 1995). Η διακοπή οποιασδήποτε ζωτικής λειτουργίας θα επηρεάσει επίσης τον ύπνο μας. Προτείνεται

(Datta, 1997, 2006) ότι ο καλύτερος τρόπος μελέτης των λειτουργιών του εγκεφαλικού στελέχους είναι η προσέγγιση μιας δομής μονόπλευρα, παρά αμφίπλευρα, και η προσέγγιση των δομών της μέσης γραμμής μερικώς, παρά ολοκληρωτικώς. Σε αντίθεση με το εγκεφαλικό στέλεχος, οι αμφίπλευρες προσεγγίσεις είναι περισσότερο επιθυμητές από τις μονόπλευρες για τις προσεγκεφαλικές δομές.

## **8. Μηχανισμοί ρύθμισης της δραστηριότητας των νοραδρενεργικών και σεροτονινεργικών REM-off κυττάρων**

### **GABAεργικός μηχανισμός**

Σύμφωνα με την GABAεργική υπόθεση, η δραστηριότητα των REM-off κυττάρων κατά τον REM ύπνο αναστέλλεται από την αυξημένη απελευθέρωση GABA μέσα στους RN και τον LC. Οι Gervasoni et al (2000) έδειξαν ότι οι RN δέχονται προσαγωγές προβολές από GABAεργικά κύτταρα που βρίσκονται στην LPOA και την κοιλιακή-πλάγια περιυδραγωγό φαιά ουσία (vlPAG : ventro-lateral periaqueductal gray). Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα ότι ο ίδιος ο LC περιέχει GABAεργικά κύτταρα (Allers and Sharp, 2003 ; Aznar et al, 2004 ; Li et al, 2001 ; Morgane et al, 2005 ; Nagai et al, 1983 ; Nanopoulos et al, 1982 ; Steinbusch et al, 1980 ; Varga et al, 2001). Ανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι μία άλλη REM-off θέση, ο LC, δέχεται επίσης GABAεργικές προσαγωγές προβολές από τα GABAεργικά κύτταρα που βρίσκονται στον ραχιαίο-έσω ρυγχαίο προμήκη (Ennis and Aston-Jones, 1989 ; Mugnaini and Oertel, 1985). Έχει αναφερθεί επίσης ότι ορισμένα από τα LC κύτταρα είναι GABAεργικά (Ford et al, 1995 ; Iijima and Ohtomo, 1988). Επιπρόσθετα, οι RN και LC περιέχουν επίσης GABA υποδοχείς (Gao et al, 1993 ; Luque et al, 1994). Έτσι, συνολικά τα αποτελέσματα αυτών των ανατομικών μελετών υποδηλώνουν ότι στους RN και τον LC τα REM-off κύτταρα εκτίθενται σε ενδογενώς απελευθερούμενο GABA το οποίο μπορεί να δρα πάνω στα κύτταρα αυτά.

Μελέτες μικροδιαπίδυσης έχουν δείξει ότι το επίπεδο του GABA που απελευθερώνεται αυθόρμητα μέσα στους RN και τον LC είναι μέγιστο κατά τον REM ύπνο και ελάχιστο κατά την εγρήγορση (Nitz and Siegel, 1997a, b). Αυτές οι μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η απελευθέρωση GABA κατά τη διάρκεια του SWS ήταν ελαφρώς υψηλότερη σε σχέση με την απελευθέρωση που παρατηρείται κατά την εγρήγορση. Έχει επίσης αναφερθεί ότι η μικροϊοντοφορική εφαρμογή bicuculline, ενός ειδικού GABA-A ανταγωνιστή, σε REM-off νευρώνες των RN και LC μπορούσε να αποκαταστήσει την τονική πυροδότηση αυτών των REM-off νευρώνων κατά τον SWS και τον REM ύπνο σε αρουραίους των οποίων η κεφαλή συγκρατούνταν (δεν μπορούσαν να την κουνήσουν) (Gervasoni et al, 1998, 2000). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών μικροδιαπίδυσης και μικροϊοντοφόρησης υποδηλώνουν ότι είναι πιθανόν κατά τη διάρκεια του SWS και REM ύπνου, τα REM-off κύτταρα να αναστέλλονται ενεργά μέσω GABAεργικής επιρροής. Ακόμη, ορισμένες μελέτες καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων έδειξαν ότι τα τοπικά GABAεργικά κύτταρα στο ραχιαίο πυρήνα της ραφής αυξάνουν το ρυθμό πυροδότησης κατά τον REM ύπνο και το ιπποκαμπικό EEG σημείο του REM ύπνου (Kocsis and Vertes, 1992 ; Li et al, 2005 ; Urbain et al, 2006). Συνολικά, παλιές και νέα μελέτες καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων δείχνουν ότι κατά τον REM ύπνο, τα σεροτονινεργικά και τα GABAεργικά κύτταρα στο ραχιαίο πυρήνα της ραφής εκφορτίζουν αμοιβαία. Αυτή η αμοιβαία νευρωνική δραστηριότητα μεταξύ των σεροτονινεργικών και των GABAεργικών κυττάρων υποδηλώνει ότι η δραστηριότητα των σεροτονινεργικών REM-off κυττάρων μπορεί επίσης να ρυθμίζεται μέσω ενός κυκλώματος με τοπικά GABAεργικά κύτταρα. Πράγματι, η δομική και λειτουργική ύπαρξη αυτού του τοπικού κυκλώματος θα μπορούσε επίσης να υποστηριχθεί από τα δεδομένα ότι στη ραχιαία ραφή σεροτονινεργικά κύτταρα που περιέχουν GABA-A και GABA-B υποδοχείς δέχονται συναπτικές εισόδους από τα τοπικά GABAεργικά κύτταρα (Boothman and Sharp, 2005 ; Gao et al, 1993 ; Liu et al, 2000 ; Rodriguez-Pallares et al, 2001 ; Wang et al, 1992 ; Wirtshafter and Sheppard, 2001).

### Μηχανισμός βηματοδότη

Τα νοραδρενεργικά κύτταρα στον LC είναι εξοπλισμένα με δραστηριότητα βηματοδότη η οποία ρυθμίζεται από την εξαρτώμενη από το cAMP PKA δραστηριότητα (Alreja and Aghajanian, 1991, 1993, 1995). Έχει επίσης προταθεί ότι η δραστηριότητα των σεροτονινεργικών κυττάρων της ραχιαίας ραφής ρυθμίζεται άμεσα από τη δραστηριότητα βηματοδότη των LC νοραδρενεργικών κυττάρων. Αφού, κατά τον REM ύπνο, η απελευθέρωση GABA αυξάνει στον LC (Nitz and Siegel, 1997b) και η ενεργοποίηση των GABA-B υποδοχέων μπορεί να καταστείλει την εξαρτώμενη από το cAMP PKA δραστηριότητα μέσω αναστολής της αδενυλικής κυκλάσης (Datta and Prutzman, 2005 ; Gilman, 1987 ; Marinissen and Gutkind, 2001), είναι πιθανό η δραστηριότητα των REM-off κυττάρων του πυρήνα της ραφής να σβήνει μέσω της απόσυρσης των βηματοδοτικών εισόδων από τον LC κατά τον REM ύπνο. Η ρύθμιση της δραστηριότητας των REM-off κυττάρων του πυρήνα της ραφής από τη δραστηριότητα των LC νοραδρενεργικών κυττάρων έχει δειχθεί και σε γάτες από τους Sakai και Crochet (2000). Χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό τεχνικών μικροδιαπίδυσης και καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων, αυτοί οι ερευνητές έδειξαν ότι η εφαρμογή φαινυλεπινεφρίνης, ενός ειδικού  $\alpha$ -1 νοραδρενεργικού αγωνιστή, παρεμπόδισε πλήρως την παύση της εκφόρτισης κατά τον REM ύπνο ενός υποπληθυσμού DRN REM-off νευρώνων. Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι η εφαρμογή πραζοσίνης, ενός ειδικού  $\alpha$ -1 νοραδρενεργικού ανταγωνιστή, κατέστειλε την αυθόρμητη εκφόρτιση των DRN REM-off νευρώνων. Βάσει αυτής της παρατήρησης, οι Sakai και Crochet (2000) πρότειναν ότι η καταστολή της εκφόρτισης των REM-off νευρώνων οφειλόταν, εν μέρει, στην άρση της διευκόλυνσης των διεγερτικών νοραδρενεργικών προβολών προς τον DRN.

### Η απόσυρση του ισταμινεργικού και υποκρετινεργικού διεγερτικού τόνου

Ένας τρίτος πιθανός μηχανισμός ρύθμισης των μοτίβων δραστηριότητας των REM-off LC νοραδρενεργικών και RN σεροτονινεργικών κυττάρων θα μπορούσε να είναι η απόσυρση του ισταμινεργικού και υποκρετινεργικού διεγερτικού τόνου. Ανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι LC και RN δέχονται προσαγωγές προβολές

από κύτταρα που συνθέτουν ισταμίνη στον PH (Inagaki et al, 1988 ; Panula et al, 1989) και από κύτταρα που συνθέτουν υποκρετίνη στον LH (Chemelli et al, 1999 ; Date et al, 1999 ; de Lecea et al, 1998 ; Nambu et al, 1999 ; Peyron et al, 1998 ; Sakurai et al, 1998 ; Taheri et al, 1999). Μελέτες καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων έχουν δείξει ότι κύτταρα στον PH (Ko et al, 2003 ; Sakai et al, 1990 ; Steininger et al, 1999 ; Vanni-Mercier et al, 1984) και τον LH (Alam et al, 2002 ; Koyama et al, 2002 ; Lee et al, 2005 ; Methippara et al, 2003) εμφανίζουν σχετικά μικρότερη νευρωνική δραστηριότητα κατά τον REM ύπνο σε σύγκριση με την εγρήγορση. Έτσι, είναι πιθανό η διαθεσιμότητα ισταμίνης και υποκρετίνης στους LC και RN να μειώνεται προοδευτικά κατά την μετάβαση από τον SWS στον REM ύπνο. Έχει δειχθεί επίσης ότι υπάρχουν υποδοχείς υποκρετίνης στους LC και RN και ότι η εφαρμογή υποκρετίνης έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση των κυττάρων στους LC και DRN (Bourgin et al, 2000 ; Brown et al, 2001b, 2002 ; Hagan et al, 1999 ; Horvath et al, 1999). Ακόμη, η εφαρμογή ισταμίνης εμποδίζει την παύση της εκφόρτισης των σεροτονινεργικών DRN REM-off κυττάρων κατά τον REM ύπνο (Sakai and Crochet, 2000). Από την άλλη, η εφαρμογή μεφυραμίνης, ενός ειδικού H1 ανταγωνιστή, καταστέλλει τις αυθόρμητες εκφορτίσεις κατά την ήρεμη εγρήγορση και τον SWS ύπνο. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η παύση της νευρωνικής δραστηριότητας των REM-off κυττάρων κατά τον REM ύπνο μπορεί να οφείλεται στην απόσυρση του ισταμινεργικού και του υποκρετινεργικού διεγερτικού τόνου.

#### **8.4 Θεωρούμενα REM-off κύτταρα στην κοιλιακή-πλάγια περιωδραγωγόφαια ουσία (vlPAG) και την πλάγια γεφυρική καλύπτρα (LPT : lateral pontine tegmentum)**

Βάσει της πρότασης ότι η περιωδραγωγός φαιά ουσία είναι μια πιθανή πηγή GABAεργικής εισόδου προς τα REM-off κύτταρα του ραχιαίου πυρήνα της ραφής (Gervasoni et al, 2000) και βάσει του υποθαλαμικού flip-flop switch μοντέλου του Cliff Saper για τον έλεγχο του κύκλου του ύπνου (Saper et al, 2001, 2005), οι Lu et al (2006) πρότειναν ότι REM-off κύτταρα βρίσκονται στις vlPAG και LPT. Η εμπλοκή της vlPAG στη ρύθμιση του REM ύπνου είχε επίσης προταθεί σε δύο προηγούμενες μελέτες οι οποίες είχαν δείξει ότι οι vlPAG βλάβες (Petitjean et al, 1975) και η

μικροέγχυση muscimol μέσα στην vIPAG (Sastre et al, 1996) αυξάνει τον REM ύπνο σε γάτες. Οι άμεσες μέθοδοι, ωστόσο, που θα μπορούσαν να ταυτοποιήσουν REM-off κύτταρα στον εγκέφαλο, δεν υποστηρίζουν την πρόταση ότι ένας πληθυσμός REM-off κυττάρων βρίσκεται στην vIPAG και/ή στην LPT. Για παράδειγμα, μοτίβα δραστηριότητας μεμονωμένων vIPAG κυττάρων σε ελευθέρως κινούμενες γάτες δεν εμφανίζουν καμία δραστηριότητα τύπου REM-off (Thakkar et al, 2002). Κατά την καταγραφή REM-on και REM-off κυττάρων στο εγκεφαλικό στέλεχος γατών που μπορούν να συμπεριφερθούν και ελευθέρως κινούμενων αρουραίων (Datta, 1995 ; Datta and Siwek, 2002 ; Steriade et al, 1990a, b) σπανίως συναντώνται κύτταρα τύπου REM-on ή REM-off στην LPT περιοχή. Ομοίως, στην vIPAG, ένας πολύ μικρός αριθμός REM-off κυττάρων έχει συναντηθεί σε γάτες και κανένα στους αρουραίους. Αυτά τα REM-off κύτταρα είχαν τότε υποθεθεί ότι ήταν σεροτονινεργικά κύτταρα, εκτοπισμένα από το ραχιαίο πυρήνα της ραφής. Γενικά, η δραστηριότητα των κυττάρων στις vIPAG και LPT είναι ανεξάρτητη της κατάστασης. Μία εξαίρεση είναι το σημείο συνένωσης μεταξύ vIPAG και LPT, όπου ορισμένα κύτταρα εκφορτίζουν τυχαία ως μονές αιχμές (3-6 αιχμές) ενώ τα ζώα ξύνονταν και/ή αυτοπεριποιούνταν κατά την εγρήγορση. Διαφορετικά, αυτά τα κύτταρα παραμένουν σιωπηλά κατά την εγρήγορση, τον SWS και τον REM ύπνο. Έτσι, είναι απίθανο ένας σημαντικός αριθμός REM-off κυττάρων να βρίσκεται στις vIPAG και/ή LPT. Μιας και η PAG είναι ήδη γνωστό ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση του πόνου (Fardin et al, 1984 ; Gray and Dostrovsky, 1983 ; Mason, 2005 ; Reynolds, 1969) και ότι οι PAG νευρώνες αλληλεπιδρούν με το ραχιαίο πυρήνα της ραφής για τη ρύθμιση του πόνου (Auerbach et al, 1985 ; Dostrovsky et al, 1983 ; Mason, 2001), δεν έρχεται ως έκπληξη το γεγονός ότι η vIPAG βλάβη και η μικροέγχυση muscimol μέσα στην vIPAG θα μπορούσε να αλλάξει το ολικό ποσό του REM ύπνου (Petitjean et al, 1975 ; Sastre et al, 1996). Δεν υπάρχουν λοιπόν έγκυρα δεδομένα για την ύπαρξη REM-off κυττάρων στις vIPAG και LPT.

## 9. Βασικά μοντέλα υπνηλίας

Το μοντέλο των δύο διαδικασιών της ρύθμισης του ύπνου, που αναπτύχθηκε από τον Borbely, (Borbely, 1982) προτείνει ένα βασικό μοντέλο υπνηλίας το οποίο

παραμένει ακόμα. Το μοντέλο σκιαγραφεί τις διαδικασίες που εμπλέκονται στη ρύθμιση του ύπνου και του ξυπνήματος και ορίζει σαφώς ότι η υπνηλία προέρχεται από τη συνδυασμένη δράση δύο στοιχείων : ένα ομοιοστατικό – μονοτονικό και ένα κερκαδικό – ρυθμικό στοιχείο. Το κερκαδικό στοιχείο, η διαδικασία C, οδηγεί σε μια μείωση της εγρήγορσης τις πρώτες πρωινές ώρες. Το ομοιοστατικό στοιχείο, η διαδικασία S, αναπαριστά το ποσό της προηγούμενης εγρήγορσης και το ποσό του προηγούμενου ύπνου. Καθώς αυξάνεται ο χρόνος του προηγούμενου ξυπνήματος και καθώς μειώνεται ο χρόνος του προηγούμενου ύπνου, η υπνηλία αυξάνεται.

Εμπειρική υποστήριξη για αυτό το βασικό μοντέλο έχει αποκτηθεί από αρκετές μελέτες: οι υποκειμενικές και φυσιολογικές (physiological) μελέτες καθώς και οι μελέτες επίδοσης έχειδειχθεί ότι είναι ευαίσθητες τόσο στη χρονική στιγμή της ημέρας όσο και στην αποστέρηση του ύπνου, αντανακλώντας αντιστοίχως κερκαδικές και ομοιοστατικές επιδράσεις (Casagrande et al, 1997 ; Babkoff et al, 1991 ; Dijk et al, 1990b). Επιπλέον επικύρωση των S και C στοιχείων προήλθε από μια μελέτη των Akerstedt και Folkhard (Akerstedt and Folkhard, 1995). Αυτοί χρησιμοποίησαν ένα ποσοτικό μοντέλο βασισμένο και στα δύο στοιχεία, για την πρόβλεψη της υπνηλίας σε μια κλίμακα μεταξύ 1 και 16. Μια παλινδρομική ανάλυση, με κριτήρια παραμέτρους ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος που σχετίζονται με την υπνηλία, έδειξε ότι η υπνηλία θα μπορούσε να προβλεφθεί με σημαντική ακρίβεια ( $r^2 > 0.70$ ) σε οδηγούς φορτηγών και τρένων και σε εθελοντές υπό συνθήκες εργαστηρίου. Επιπρόσθετα, καθιερώθηκαν κριτήρια για την ερμηνεία των προβλέψεων, ταυτοποιώντας έτσι κρίσιμα επίπεδα εγρήγορσης, που προσφέρουν ένα εργαλείο για την πρόβλεψη ρίσκων ασφαλείας σε συγκεκριμένες καταστάσεις, όπως είναι η κυκλοφορία ή η εργασία σε βάρδιες.

Έχει εμπειρικά επιβεβαιωθεί ότι τα ομοιοστατικά και κερκαδικά στοιχεία δημιουργούνται από ξεχωριστούς εγκεφαλικούς μηχανισμούς και νευροδιαβιβαστικά συστήματα και ότι και τα δύο επηρεάζουν την κατάσταση ύπνου και εγρήγορσης. Όσον αφορά τη διαδικασία S, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν το νευροτροποποιητή αδενοσίνη ως το διαμεσολαβητή της υπνηλίας μετά από παρατεταμένη εγρήγορση, δηλαδή τα επίπεδα αδενοσίνης στο βασικό προσεγέφαλο προοδευτικά αυξάνουν με την παρατεταμένη εγρήγορση και αργά μειώνονται στον αναρρωτικό ύπνο (Porkka-Heiskanen et al, 1997). Επιπρόσθετα, η εγκεφαλική δραστηριότητα έχει βρεθεί ότι είναι οργανωμένη με έναν πολύ συγκεκριμένο τρόπο



κατά τη διάρκεια του NREM και REM ύπνου. Ο πρώτος θεωρείται ότι σχετίζεται με μια απενεργοποίηση στο άνω εγκεφαλικό στέλεχος, τους θαλαμικούς πυρήνες και το βασικό προσεγέφαλο και ο τελευταίος με ενεργοποίηση συγκεκριμένων περιοχών της γέφυρας και των θαλαμικών πυρήνων (Maquet, 1999). Ο πρόσθιος υποθάλαμος φαίνεται ότι ελέγχει τις κερκαδικές διαδικασίες (Cardinali, 2000).

Στον πρωταρχικό σκελετό, οι S και C παρουσιάζονται ως δύο ανεξάρτητες διαδικασίες, με την S να ταλαντεύεται μεταξύ δύο ουδών που τροποποιούνται από την κερκαδική διαδικασία. Μια εναλλακτική θεώρηση προτείνει ότι η υπνηλία απορρέει από τη συνεχή αλληλεπίδραση των δύο συστατικών, και έτσι μπορεί να αναπαρασταθεί ως μία διαδικασία (Achermann and Borbely, 1994). Αν και τα τρέχοντα δεδομένα δεν επιτρέπουν το να αποκλεισμο της μιας από αυτές τις δύο εναλλακτικές, η συνεχής αλληλεπίδραση των κερκαδικών και των ομοιοστατικών στοιχείων της υπνηλίας φαίνεται πιο πιθανή από φυσιολογικής απόψεως.

Ένας τρίτος παράγοντας, η διαδικασία W, έχει προταθεί να προστεθεί στο αρχικό μοντέλο των δύο διαδικασιών της ρύθμισης του ύπνου (Folkard and Akerstedt, 1987). Αναπαριστά την αδράνεια ύπνου ή την μείωση στην εγρήγορση τις πρώτες ώρες μετά το ξύπνημα και θεωρείται ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συνεισφέρει στην υπνηλία. Αυτό οδήγησε στην ανάδυση του μοντέλου των τριών διαδικασιών της ρύθμισης της εγρήγορσης.

Υπάρχουν έμφυτες αδυναμίες τόσο στο δισδιάστατο όσο και στο τρισδιάστατο μοντέλο της υπνηλίας – εγρήγορσης. Πρώτον, είναι φανερό ότι άλλοι παράγοντες από τις παραμέτρους του μοντέλου επηρεάζουν την υπνηλία με ένα ουσιώδη τρόπο. Αυτοί περιλαμβάνουν τους ουλτραδικούς (ultradian) ρυθμούς, που προκαλούν απογευματινή υπνηλία. Δεύτερον, το μοντέλο εφαρμόζεται στα μέσα ομαδικά δεδομένα και μπορεί να αναμένονται μεγάλες ατομικές διαφορές (Johns, 1991). Τρίτον, η επίδραση ποικίλων παραγόντων που συνεισφέρουν στην υπνηλία, όπως είναι οι διαδικασίες S και C, φαίνεται πιθανή, αλλά δεν είναι ακόμη σαφές το ποιοί παράγοντες είναι καθοριστικής σημασίας και το ποιοί είναι απλώς δευτερεύοντες. Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες οι ρυθμικές διαδικασίες είναι τα κυρίαρχα στοιχεία της υπνηλίας (Nakao et al, 1999). Η ομοιοστατική επίδραση θα είναι σχετικά μικρή, αλλά συνεχώς παρούσα. Η συνεισφορά της στην υπνηλία αναμένεται να είναι περισσότερο σημαντική σε καταστάσεις αποστέρησης ύπνου.

Μια πιο θεμελιώδης κριτική στα προτεινόμενα μοντέλα αφορά την αποκλειστική έμφαση πάνω στην ώθηση για ύπνο. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για έναν αποφασιστικό ρόλο της εγρήγορσης ή μιας ώθησης για εγρήγορση πάνω στην πιθανότητα του να κοιμηθώ με. Δεύτερο γ μπορεί κανείς να πει ότι έχουν υπερτονισθεί στο παρελθόν οι «συγκυριακές» πτυχές της υπνηλίας ή οι οξείες, ανάλογες της περίπτωσης αλλαγές στην υπνηλία, ενώ έχουν ευρέως αγνοηθεί ιδιοσυγκρασιακές ή ειδικές του ατόμου πλευρές της υπνηλίας.

### 9.1 Το στοιχείο της εγρήγορσης στο μοντέλο υπνηλίας – επαγρύπνησης

Το εάν κάποιος θα κοιμηθεί, θα αισθάνεται νύστα, θα βιώσει προβλήματα εγρήγορσης ή θα παρουσιάσει φυσιολογικά (physiological) σημεία υπνηλίας φαίνεται να εξαρτάται από το επίπεδο της ανάγκης για ύπνο ή της ώθησης για ύπνο, καθώς και από το επίπεδο της εγρήγορσης ή της ώθησης για επαγρύπνηση. Η ιδέα δύο αντίθετων διαδικασιών στη ρύθμιση ύπνου – εγρήγορσης παρουσιάστηκε επισήμως για πρώτη φορά από τους Edgar et al (Edgar et al, 1993) και μπορεί να συνοψισθεί ως κάτωθι. Η τάση για ύπνο εξαρτάται από τη σχετική δύναμη δύο αμοιβαίως αναστελλόμενων ωθήσεων, την ώθηση για εγρήγορση και την ώθηση για ύπνο. Η ώθηση για ύπνο αποτελείται από τα C και S στοιχεία του δισδιάστατου μοντέλου · η ώθηση για εγρήγορση συνθέτεται από χρονοβιολογικούς παράγοντες καθώς και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι η στάση του σώματος και η φυσική δραστηριότητα (Krieger, 2000). Η σχετική επικράτηση της ώθησης για εγρήγορση ή ύπνο θα προκαλέσει αντίστοιχα ξύπνημα ή ύπνο. Ο Johns (Johns, 1998) ενσωμάτωσε αυτήν τη γραμμή σκέψης στο μοντέλο του των 4 διαδικασιών για τον ύπνο και την εγρήγορση και τόνισε τη σημασία των περιβαλλοντικών συνεισφερόντων παραγόντων, όπως είναι η υπνωτική φύση μιας κατάστασης, στην ώθηση της εγρήγορσης, κάτι που είχε ευρέως αγνοηθεί προηγουμένως.

Αν και η ώθηση για εγρήγορση έχει μελετηθεί λιγότερο λεπτομερώς σε σχέση με την ώθηση για ύπνο και δεν υπάρχει στα δι- και τρισδιάστατα μοντέλα ρύθμισης της επαγρύπνησης, υπάρχουν πειστικά επιχειρήματα της σημαντικής επιρροής της πάνω στην υπνηλία.

Η απουσία μιας απλής σχέσης μεταξύ της ποιότητας του ύπνου και της τάσης για ύπνο μπορεί να ερμηνευθεί ως ένα επιχείρημα υπέρ του στοιχείου της εγρήγορσης στην υπνηλία. Γενικά, μία αύξηση στην τάση για ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας παρατηρείται μετά από αποστέρηση ύπνου. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν μια συσχέτιση μεταξύ ενός μικρότερου ολικού χρόνου ύπνου και χειρότερης ποιότητας νυχτερινού ύπνου από την μια και μικρότερης ημερήσιας τάσης για ύπνο από την άλλη τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε άτομα με αϋπνία (Levine et al, 1988 ; Johnson et al, 1990). Η εισαγωγή της ιδέας της εγρήγορσης μπορεί να λύσει αυτήν την εμφανή αντίφαση. Ένα υψηλό επίπεδο εγρήγορσης θεωρείται ότι επιδρά τόσο στον ύπνο όσο και στην ημερήσια ικανότητα να πέσουμε για ύπνο, ακόμη και αν η ώθηση για ύπνο μπορεί να είναι υψηλή. Στα άτομα με αϋπνία μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το πρόβλημά τους είναι αυτό της υπερεγρήγορσης, καθιστώντας την έναρξη για ύπνο πιο δύσκολη, αλλά χωρίς να μειώνεται η ώθησή τους για ύπνο (Bonnet and Arand, 1997 ; Johnson et al, 1990). Από την άλλη, το μοντέλο μπορεί να εξηγήσει επίσης τη γενική επίδραση της αποστέρησης ύπνου. Όταν το στοιχείο της εγρήγορσης βρίσκεται σε επίπεδο αναφοράς (baseline), η αποστέρηση ύπνου οδηγεί σε μια αύξηση της τάσης για ύπνο, λόγω αύξησης στην ώθηση για ύπνο.

Μια μελέτη των Bonnet και Arand (Bonnet and Arand, 1998) εμπειρικά υποστηρίζει την ύπαρξη της ώθησης για ύπνο και ενός στοιχείου εγρήγορσης στην υπνηλία. Η ώθηση για ύπνο και η εγρήγορση χειρίσθηκαν ξεχωριστά, η πρώτη μέσω μερικής και ολικής αποστέρησης ύπνου, και η τελευταία μέσω φυσικής δραστηριότητας. Και οι δύο παράγοντες ανεξάρτητα επηρέασαν την ικανότητα των ατόμων να κρατηθούν ξύπνιοι (MWT : maintenance of wakefulness test) και την τάση να πέσουν για ύπνο (MSLT). Η επίδραση της δραστηριότητας – η επίδραση της εγρήγορσης – ήταν ακόμα πιο δυνατή απ'ότι η επίδραση της αποστέρησης του ύπνου. Σε συμφωνία με αυτό, πολυμεταβλητές μέθοδοι έδειξαν ότι η φυσιολογική (physiological) καταπόνηση, η οποία μπορεί να ερμηνευθεί ως ένας δείκτης χρόνιας ψυχοφυσιολογικής εγρήγορσης, και η νυχτερινή κινητική δραστηριότητα, πιθανώς προκαλούμενη από μια υψηλή γενική δραστηριότητα, είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των μέτρων του λανθάνοντος χρόνου για ύπνο (Kronholm et al, 1995).

Όπως συμβαίνει και στην περίπτωση των ομοιοστατικών και κερκαδικών στοιχείων, ένα ανατομικό υπόστρωμα μπορεί να ταυτοποιηθεί για τον παράγοντα της επαγρύπνησης · δηλαδή, το ανιόν δικτυωτό ενεργοποιητικό σύστημα θεωρείται το

σύστημα που θέτει σε εγρήγορση το φλοιό (Lin, 2000). Η εγρήγορση, λειτουργικοποιημένη ως η EEG ενεργοποίηση, φαίνεται ότι διαμεσολαβείται όχι από ένα αλλά από ποικίλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα τόσο στο εγκεφαλικό στέλεχος όσο και στο βασικό προσεγκέφαλο. Σε αυτό το πλαίσιο, ο νευροδιαβιβαστής ορεξίνη έχει βρεθεί ότι παίζει ένα συγκεκριμένο ρόλο. Προάγει την εγρήγορση μέσω μιας άμεσης διεγερτικής δράσης πάνω στο βασικό προσεγκεφαλικό σύστημα εγρήγορσης, όπως φαίνεται στα knockout ποντίκια για τον υποδοχέα II ορεξίνης (Chemelli et al, 1999).

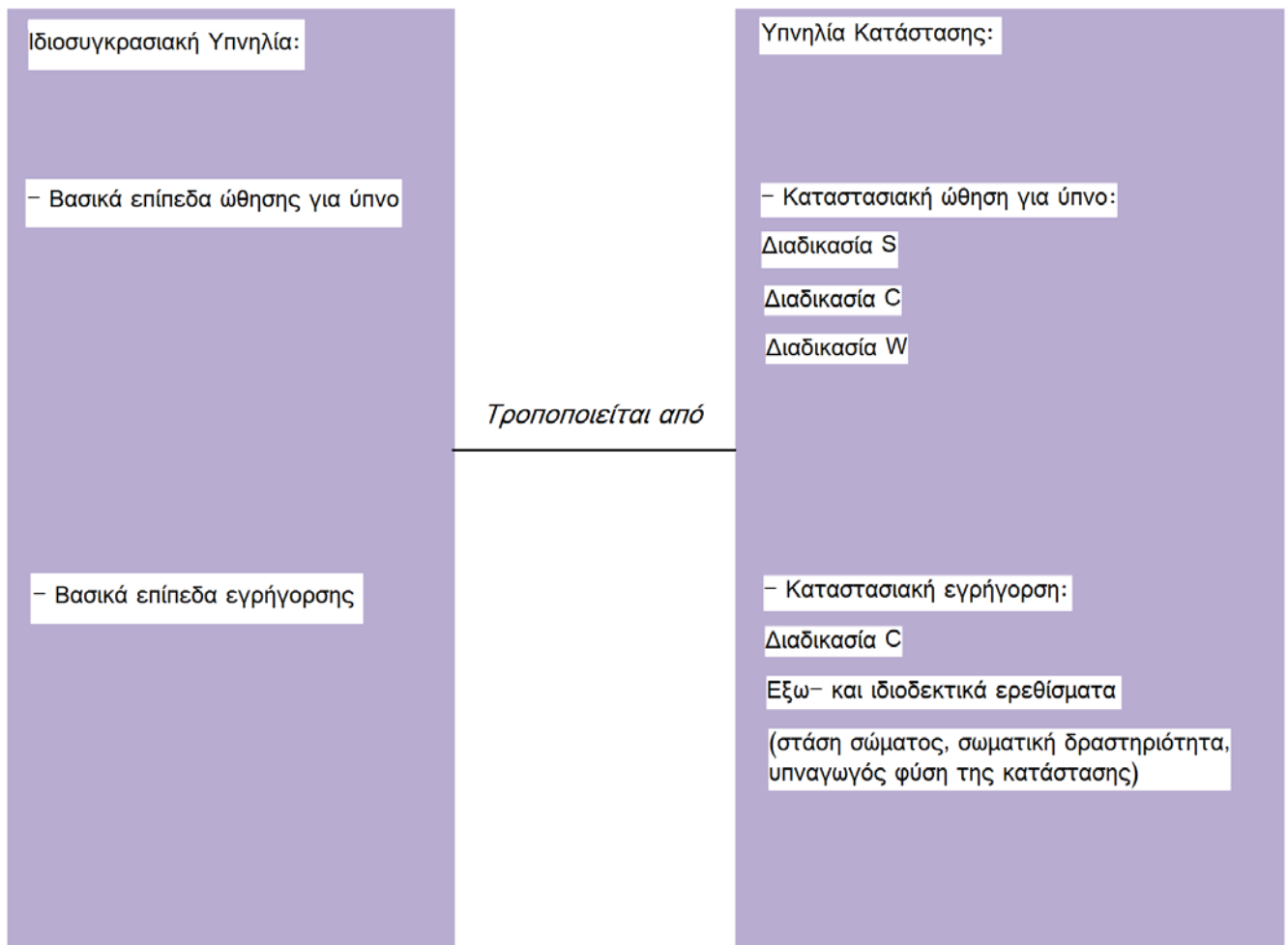
Όσον αφορά τη σχετική σημασία των διαφορετικών στοιχείων της τάσης για ύπνο ή υπνηλία, μπορεί να βρεθούν ορισμένοι συνήγοροι της κυρίαρχης επίδρασης της εγρήγορσης (Bonnet and Arand, 1998) και πιο ειδικά του αποφασιστικού ρόλου των περιβαλλοντικών παραγόντων (Johns, 1998). Κατηγορηματικά δεδομένα αυτών των απόψεων δεν υπάρχουν ακόμα.

Υπάρχει κάποια εξωτερική επικύρωση αυτής της καινοτόμου θεώρησης της υπνηλίας. Για παράδειγμα, η εννοιολογική θεώρηση παρέχει μια πιο κατανοητική ματιά στις διαταραχές του ύπνου (Bonnet and Arand, 1997). Σε μια πρώτη ματιά, μπορεί να φαίνεται δύσκολη η εξήγηση του γιατί ορισμένοι ασθενείς με μοτίβα χρόνιου περιορισμού ύπνου παραπονιούνται ότι αποκοιμούνται σε ακατάλληλους χρόνους και τόπους, ενώ άλλοι με παρόμοια μοτίβα ύπνου αντεπεξέρχονται καλά. Εδώ, ένα υπο-ενεργό σύστημα εγρήγορσης, σε συνδυασμό με ένα φυσιολογικό σύστημα ύπνου, παρέχει μια λογική εξήγηση. Όσον αφορά τώρα τα άτομα με αϋπνία, μπορεί να υποτεθεί ότι η ημερήσια κόπωσή τους είναι απόρροια της υπερεγρήγορσης, που τους εμποδίζει να εκπληρώσουν την ανάγκη τους για ύπνο. Αυτό το μοντέλο επιτρέπει μια ακόμα πιο βαθιά ματιά μέσα στο πρόβλημα της λανθασμένης αντίληψης της κατάστασης του ύπνου. Το τελευταίο θα μπορούσε να αναπαριστά μια υπερβολικά υψηλή απαίτηση για ύπνο, σε συνδυασμό με ένα υψηλό επίπεδο εγρήγορσης.

Συμπερασματικά, η υπνηλία ή η τάση για ύπνο μπορεί να ειπωθεί εννοιολογικά ως αποτελούμενη από δύο ανεξάρτητους παράγοντες, ένα στοιχείο εγρήγορσης και ένα στοιχείο ύπνου. Η τάση για ύπνο ενός συγκεκριμένου ατόμου μπορεί να παρουσιασθεί ως το αποτέλεσμα της θέσης του ατόμου πάνω σε ένα συνεχές που εκτείνεται από την υπερεγρήγορση μέχρι την υποεγρήγορση και σε ένα δεύτερο, ανεξάρτητο, συνεχές που δείχνει το επίπεδο της ανάγκης για ύπνο. Το πώς

αυτοί οι δύο παράγοντες συνδυάζονται για να απολήξουν σε ένα επίπεδο τάσης για ύπνο πρέπει να αποσαφηνιστεί. Προς το παρόν, φαίνεται ότι ένα υψηλό επίπεδο υπνηλίας μπορεί να αντανακλά μια υψηλή ώθηση για ύπνο, ένα χαμηλό επίπεδο εγρήγορσης, ή ένα συνδυασμό και των δύο. Με άλλα λόγια, υποστηρίζεται η ιδέα της ύπαρξης ποιοτικώς διαφορετικών καταστάσεων υπνηλίας, που προτάθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1980 (Broughton, 1982) αλλά μόνον πρόσφατα διερευνήθηκε περαιτέρω (Johns, 1998), αντί της ύπαρξης ενός μόνο φαινομένου ποικίλων βαθμών.

## 9.2 Ύπνηλία κατάσταση (state sleepiness) και ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία (trait sleepiness)



**Εικόνα Γ.7** Θεωρητικό μοντέλο για την υπνηλία

(Τροποποιημένο από Cluydts et al, 2002)

Η επίδραση των μακροπρόθεσμων ιδιοσυγκρασιακών φυσιολογικών (physiological) μεταβλητών πάνω στην τάση για ύπνο, εκτός από τη διαδικασία S, την ώρα την ημέρας (διαδικασία C), τα φάρμακα, την εξωτερική κατάσταση και το επίπεδο της φυσιολογικής (physiological) δραστηριότητας, αναφέρεται πότε -πότε, αλλά τις περισσότερες φορές ως παρατήρηση στο περιθώριο.

Σε ενήλικες χωρίς αναγνωρίσιμες διαταραχές ύπνου έχουν παρατηρηθεί καθαρές ατομικές διαφορές στην ημερήσια τάση για ύπνο. Ορισμένοι ενήλικες φαίνεται να κοιμούνται σε λιγότερο από 5 min σε ένα MSLT, κάτι που συνήθως χαρακτηρίζεται ως ένα παθολογικό επίπεδο υπνηλίας. Εδώ δεν μπορεί να ερμηνευθεί με αυτόν τον τρόπο αφού αφορά ανθρώπους χωρίς κάποιο πρόβλημα εγρήγορσης ή υπνηλίας (Johnson et al, 1990). Σε μια βασική μελέτη των Carskadon και Dement (Carskadon and Dement, 1982b) έγινε σαφές ότι ένας τόσο χαμηλός λανθάνον χρόνος για ύπνο δεν μπορούσε πάντα να εξηγείται ως αποτέλεσμα χρόνιας μερικής αποστέρησης ύπνου, που συχνά παρατηρείται στους νεαρούς ενήλικες, καθώς ήταν αρκετά σταθερός σε μια περίοδο 7 ημερών με 8h ύπνο την ημέρα. Αυτό ανέγειρε την πιθανότητα να αντανakλά έναν σταθερό χαρακτηριστικό λανθάνων χρόνο έναρξης ύπνου.

Από την μια, αυτό το φαινόμενο μπορεί να σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο βασικό επίπεδο ώθησης ύπνου σε κάθε άτομο. Κατά τη χρόνια μερική αποστέρηση ύπνου σε 5h κάθε νύχτα, ορισμένα υγιή υποκείμενα άγγιξαν ένα παθολογικό επίπεδο υπνηλίας, ενώ άλλοι κατατάσσονταν στις οριακές κλίμακες ή είχαν ακόμη ένα προφίλ «εγρήγορσης» (Carskadon and Dement, 1982b). Έτσι, φαίνεται ότι το ποσό του ύπνου που απαιτείται για την επίτευξη ενός ικανοποιητικού επιπέδου εγρήγορσης σαφώς ποικίλει μεταξύ των ατόμων και μπορεί να θεωρηθεί ως «ιδιοσυγκρασιακό».

Από την άλλη, μπορεί να υποθεθεί ότι τα άτομα χαρακτηρίζονται από ένα συγκεκριμένο επίπεδο εγρήγορσης. Πάλι, η ιδέα ενέσκηψε από μελέτες της αϋπνίας, όπου μια σχετικά σταθερή φυσιολογική υπερεγρήγορση υποτέθηκε ότι είναι η υποκείμενη αιτία αυτής της διαταραχής ύπνου. Η ιδέα ενός «ιδιοσυγκρασιακού» επιπέδου εγρήγορσης φαινόταν να εφαρμόζεται και σε φυσιολογικά υποκείμενα. Σε ένα γενικό πληθυσμό, έχουν παρατηρηθεί άτομα που μπορούν εύκολα να κοιμηθούν σε οποιαδήποτε στιγμή χωρίς να έχουν προβλήματα υπνηλίας. Έτσι, ένα βασικό επίπεδο εγρήγορσης, ξεχωριστά από μία ιδιοσυγκρασιακή ώθηση για ύπνο, μπορεί να υποτεθεί.

Περισσότερο άμεσα δεδομένα αυτής της θεώρησης είναι διαθέσιμα, αλλά περιορισμένα. Τα αποτελέσματα στο MSLT, ένα καθιερωμένο μέτρο του λανθάνοντος χρόνου για ύπνο, έχουν υψηλή test-retest εγκυρότητα σε περίοδο 4-14 μηνών ( $r = 0.96-0.97$  Zwyghuizen-Doorenbos et al, 1988 ,  $r = 0.70-0.73$  Bliwise et al, 1991), γεγονός που δείχνει ένα σταθερό ατομικό χαρακτηριστικό της τάσης για ύπνο.

Μια παραγοντική ανάλυση της ατομικής τάσης για ύπνο που μετρήθηκε με την ESS (Epworth Sleepiness Scale), μιας κλίμακας αυτοαξιολόγησης της πιθανότητας να κοιμηθεί ένα άτομο σε διαφορετικές καταστάσεις της καθημερινής ζωής, έδειξε ότι η τάση για ύπνο εμπλέκει 3 στοιχεία μεταβλητότητας, εκτός από τις βραχυπρόθεσμες αλλαγές (Johns, 1994). Αυτά είναι ένα γενικό χαρακτηριστικό του υποκειμένου ή ένα προσωπικό ιδιοσυγκρασιακό στοιχείο, η υπνωτική φύση μιας κατάστασης και η συγκεκριμένη απόκριση ενός υποκειμένου σε μια συγκεκριμένη κατάσταση.

Τέλος, προτείνεται, με κάθε απαραίτητη επιφύλαξη, ότι είναι δυνατόν αυτά τα υποτιθέμενα ιδιοσυγκρασιακά στοιχεία της ώθησης για εγρήγορση και της ώθησης για ύπνο να καθορίζονται εν μέρει γενετικά. Μελέτες με ζώα έχουν δείξει την ύπαρξη γενετικών παραγόντων που ρυθμίζουν την ένταση της υπνηλίας μετά από μερική αποστέρηση ύπνου (Jouvet, 1993). Στην αϋπνία και την υπερ-υπνηλία, τα γενετικά στοιχεία εξηγούν το 33 – 60 % της απόκλισης στο μοτίβο του ύπνου (Heath et al, 1990). Συνεπώς, η υπνηλία μπορεί να αντανακλά ουσιαδώς διαφορετικές καταστάσεις. Μπορεί να απορρέει από μια υψηλή ώθηση για ύπνο, ένα επίπεδο εγρήγορσης που είναι πολύ χαμηλό ή συνδυασμό και των δύο. Μια διάκριση μεταξύ αυτών των διαφορετικών καταστάσεων ύπνου έχει σημαντικές κλινικές προεκτάσεις, όπως στη θεραπεία των διαταραχών του ύπνου.



## Η ΚΟΡΗ

---

### 1. Αυθόρμητες αλλαγές της κόρης στο σκοτάδι Διακυμάνσεις της ισορροπίας του Α.Ν.Σ.

Μέχρι την εφεύρεση των φωτογραφιών μαγνησίου με φλας από τους Cohn και Du Bois-Reymond το 1988 κανείς δεν είχε δει ποτέ τις κόρες στο σκοτάδι · και σίγουρα ήταν εκπληκτική η ανακάλυψη του πόσο μεγάλες μπορούσαν να γίνουν στους φυσιολογικούς ανθρώπους όταν το φως που χρησιμοποιούνταν στην εξέταση έσβηνε. Πέρασαν άλλα 50 χρόνια μέχρι την εμφάνιση του ταχύτατου, ευαίσθητου στο υπέρυθρο φως φιλμ, το οποίο κατέστησε δυνατή την κινηματογράφηση των κινήσεων της ίριδας σε πραγματικό σκοτάδι, και άλλα 20 χρόνια προκειμένου τέτοιες παρατηρήσεις να μπορούν να γίνουν εύκολα και γρήγορα με τη βοήθεια ηλεκτρονικών συσκευών ευαίσθητων στο υπέρυθρο φως. Η συμπεριφορά της κόρης στο σκοτάδι μπορούσε τότε να μελετηθεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους με την μέθοδο αυτή που ονομάστηκε κορομετρία.

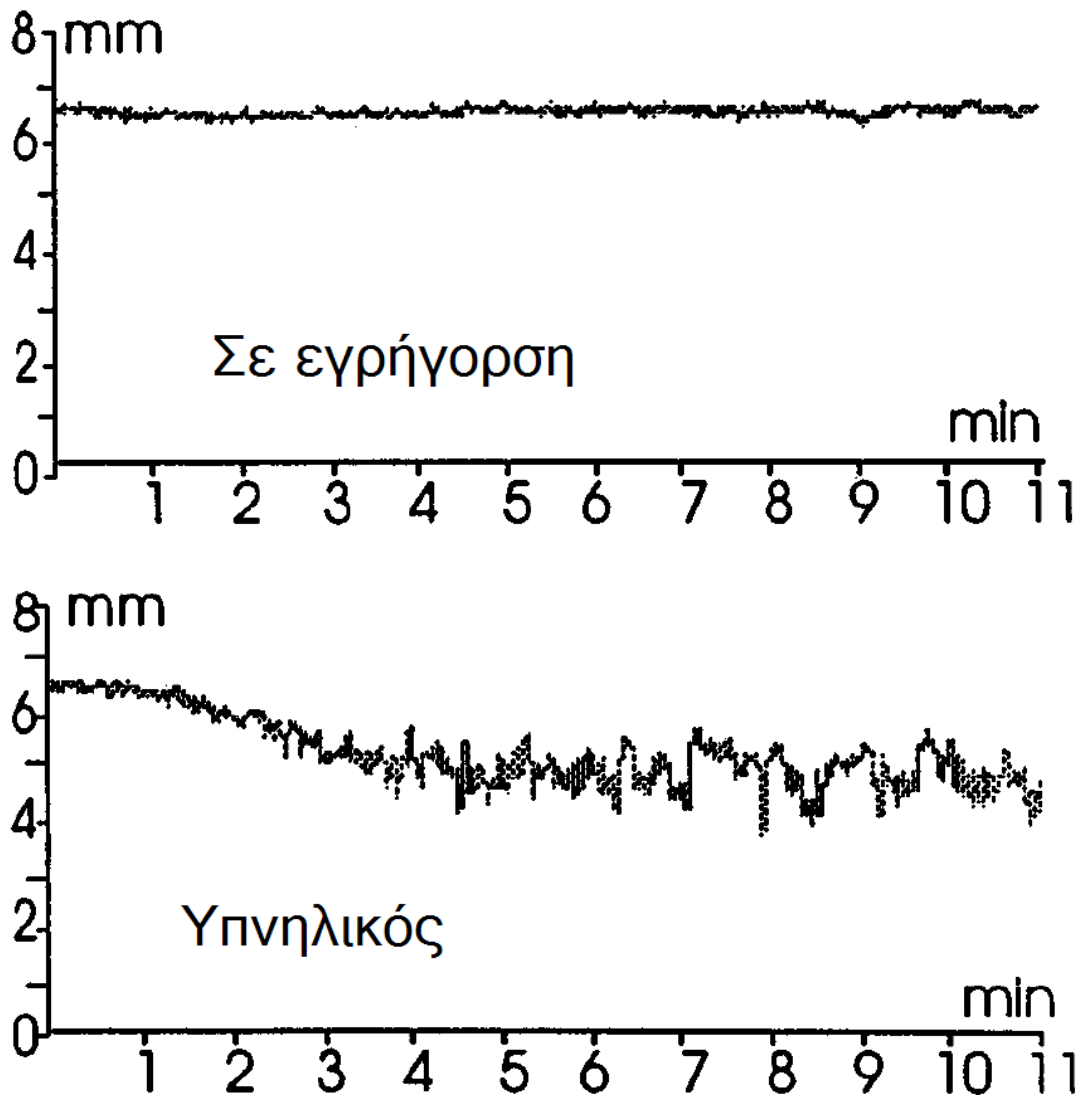
Οι κόρες υγιών, ξεκοψάστων υποκειμένων στο σκοτάδι συνήθως είναι αρκετά σταθερές για κάποια λεπτά σε μία εξέταση. Η φυσιολογική «αστάθεια της κόρης» (papillary unrest) η οποία είναι εντυπωσιακή όταν εξετάζονται οι οφθαλμοί ενός υποκειμένου σε διάχυτο φως παύει αμέσως μόλις σβήσει το φως. Οι κόρες παραμένουν μεγάλες και σταθερές όσο το υποκείμενο βρίσκεται σε πλήρη εγρήγορση · αλλά κάποια στιγμή, υπό την επήρεια της ανίας, επέρχεται η κόπωση και οι κόρες αρχίζουν να ταλαντεύονται (βλέπε Εικόνα Δ.1) .

Τα κύματα κόπωσης (fatigue waves) (Lowenstein et al 1963) διαφέρουν στο συγχρονισμό και την έκταση από την αστάθεια της κόρης που επάγεται από το σταθερό φως. Χαρακτηριστικά, τα κύματα κόπωσης είναι μάλλον αργά (3 sec ή περισσότερο) και ποικίλουν σε βάθος, από έναν μόλις αντιληπτό κυματισμό μέχρι την εμφάνιση τεράστιων διακυμάνσεων που καλύπτουν ένα μεγάλο μέρος της έκτασης της κινητικότητας της κόρης, ενώ η φωτο-επαγόμενη «αστάθεια» αποτελείται από μικρά κύματα που αυξάνουν σε συχνότητα με την ένταση του φωτισμού.

Η ηλικία πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη, αφού καθώς περνούν οι δεκαετίες υπάρχει μία σταθερή απώλεια της κεντρικής αναστολής και άρα του μεγέθους της κόρης στο σκοτάδι. Επιπλέον, υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των υποκειμένων :



κάποιος μπορεί να κάτσει ήσυχα για ώρες, χωρίς να ανοιγοκλείνει τα βλέφαρα, με τις κόρες μεγάλες και σταθερές, ενώ κάτω από τις ίδιες συνθήκες, κάποιος άλλος μπορεί να νιώθει τρομερή δυσφορία και να καταβάλλεται μετά από λίγα λεπτά, με τις κόρες να ταλαντεύονται έντονα από την μία στιγμή στην άλλη. Αυτές οι διαφορές εν μέρει σχετίζονται με τη γενική κατάσταση υγείας του υποκειμένου και το βαθμό της κόπωσης τη χρονική στιγμή της εξέτασης. Επιπλέον, κάθε άτομο έχει ένα χαρακτηριστικό μοτίβο απόκρισης σε μια δεδομένη κατάσταση, το οποίο επαναλαμβάνεται περισσότερο ή λιγότερο τακτικά σε κάθε εξέταση. Αφού αυτό το μοτίβο είναι το ίδιο στους μονοζυγωτικούς διδύμους, θα πρέπει να βασίζεται στο γενετικό προφίλ του ατόμου (Lowenfeld, 1999).



**Εικόνα Δ.1** Σύγκριση των κορογραμμάτων ενός υγιούς ατόμου και ενός ασθενούς με σύνδρομο υπνικής άπνοιας. Ο ασθενής εμφανίζει τυπικά κύματα κόπωσης τα οποία ξεκινούν μετά από δύο λεπτά. Η καταγραφή έγινε σε σκοτεινό και ήσυχο δωμάτιο. (Τροποποιημένο από Wilhelm, 1998)

## 2. Το αντανakλαστικό του φωτός Αμφιβληστροειδικοί μηχανισμοί στα ανώτερα είδη

### Ραβδία και κωνία

Η ταχύτητα, το εύρος και η διάρκεια των αντανakλαστικών της κόρης στο φως εξαρτώνται από το είδος του φωτός που χρησιμοποιείται ως ερέθισμα : την έντασή του, τη διάρκεια, το χρώμα, την περιοχή, την αμφιβληστροειδική κατανομή και την κυματομορφή του. Αυτά τα χαρακτηριστικά του φωτός καθορίζουν την απόκριση των αμφιβληστροειδικών υποδοχέων, δηλαδή, την αθροισμένη δραστηριότητα των ραβδίων και των κωνίων. Στο παρελθόν υποστηριζόταν από διάφορους συγγραφείς ότι μόνο τα ραβδία ή μόνο τα κωνία υπηρετούσαν την κόρη. Αλλά και τα δύο αυτά υποδεκτικά συστήματα φέρουν προσαγωγές ώσεις για την κόρη, όπως κάνουν και για την όραση · και για αυτό το λόγο η αίσθηση της όρασης και οι κινήσεις της κόρης έχουν παράλληλα χαρακτηριστικά (Lowenfeld, 1999).

Οι ουδοί αντίδρασης της κόρης συνδέονται στενά με τους οπτικούς ουδούς για την ανίχνευση του φωτός. Πέρα από το ορατό εύρος φάσματος, το υπέρυθρο φως δεν προκαλεί οπτικές ή κορικές αποκρίσεις και το υπεριώδες φως προκαλεί μικρά αντανakλαστικά της κόρης μόνο επειδή καθιστά το φακό φθορίζων, ενώ οι ακτίνες X και η ηλεκτρική διέγερση του αμφιβληστροειδούς επηρεάζουν τα νευρικά στοιχεία του αμφιβληστροειδούς και προκαλούν αμυδρώς ορατά υποκειμενικά αισθήματα φωτός, που συνοδεύονται από ασθενείς συστολές της κόρης.

Όπως ισχύει και για την όραση, τα ραβδία είναι περισσότερο ευαίσθητοι υποδοχείς για την κόρη απ'ότι τα κωνία. Αλλά τα ραβδία δεν επαρκούν : ο ουδός της κόρης είναι χαμηλός όταν μια περιφερική αμφιβληστροειδική περιοχή εκτίθεται στο φως, ωστόσο τα αντανakλαστικά παραμένουν περιορισμένα ακόμα και όταν η ένταση του φωτός αυξάνεται αρκετές λογαριθμικές μονάδες πάνω από τον ουδό. Σε αντίθεση, τα κωνία δεν είναι ευαίσθητοι αλλά είναι αποτελεσματικοί υποδοχείς για την κίνηση της κόρης : η διέγερση της ελεύθερης ραβδίων κεντρικής περιοχής το αμφιβληστροειδούς δεν θα προκαλέσει αντιδράσεις της κόρης μέχρι να υπερβεί ο ουδός των κωνίων για την όραση · αλλά, με περαιτέρω αυξήσεις της έντασης του φωτός τα αντανakλαστικά της κόρης μεγαλώνουν γρήγορα σε εύρος, και μπορούν να γίνουν αρκετά μεγάλα.

Οι διαφορές που παρατηρούνται στις επιδράσεις του φωτός στην όραση και την κόρη δεν σχετίζονται με ιδιότητες των υποδοχέων αλλά με διαφορετική κεντρική επεξεργασία των προσαγωγών εκφορτίσεων : οι ώσεις της κόρης που προέρχονται από όλες τις περιοχές του αμφιβληστροειδούς προσθέτονται απλά στον πρωτόγονο μεσεγκέφαλο ενώ ο πρόσθιος εγκέφαλος είναι ικανός να διακρίνει μεταξύ των διαφορετικών ειδών οπτικής εισόδου, δηλαδή να αγνοήσει κάποια και να χρησιμοποιήσει κάποια άλλη προσαγωγή πληροφορία. Η χωρική άθροιση (spatial summation) είναι γενικά περισσότερο έκδηλη για την κόρη σε σχέση με την όραση. Επομένως ο ουδός της κόρης είναι κοντά στον οπτικό ουδό όταν φωτίζονται μεγάλα περιφερικά πεδία του αμφιβληστροειδούς, ενώ οι αντιδράσεις της κόρης απαιτούν καθαρά περισσότερη ενέργεια απ'ότι η οπτική ανίχνευση του φωτός όταν διεγείρονται μικρά κεντρικά πεδία.

Για τον ίδιο λόγο, η αντίδραση της κόρης δεν σχετίζεται συνέχεια με την οπτική οξύτητα : για την οξύτητα ο περιοριστικός παράγοντας είναι η ανάλυση του βοθητικού μωσαϊκού, ενώ για την κόρη ο ολικός αριθμός των αμφιβληστροειδικών υποδοχέων και των γαγγλιακών κυττάρων που είναι ενεργοποιημένοι καθορίζει την αποτελεσματικότητα των φωτεινών ερεθισμάτων. Επομένως, μικρές βοθητικές βλάβες που εξαλείφουν την οπτική οξύτητα δεν συνεπάγεται ότι θα επιφέρουν μεγάλη απώλεια της κορικής αντίδρασης όταν ολόκληρος ο αμφιβληστροειδής εκτίθεται στο φως. Αντιστρόφως, η διατήρηση ενός μικρού κεντρικού πεδίου με καταστροφή του υπόλοιπου αμφιβληστροειδή μπορεί να αφήσει καλή οπτική οξύτητα σε έναν οφθαλμό με έκδηλη βλάβη της κόρης.

### **Αμφιβληστροειδικά γαγγλιακά κύτταρα**

Για πολλές δεκαετίες υπήρχε αναπάντητη η ερώτηση του εάν ξεχωριστές ομάδες αμφιβληστροειδικών γαγγλιακών κυττάρων και προσαγωγών ινών μετέφεραν τις οπτικές και κορικές ώσεις ή εάν οι οπτικές και κορικές ώσεις ταξίδευαν μέσω πλάγιων αξονικών κλάδων που ανήκαν στα ίδια γαγγλιακά κύτταρα. Κάθε μία από αυτές τις θεωρίες είχε τα υπέρ και τα κατά της. Το πρόβλημα φαίνεται να λύνεται από τη συνειδητοποίηση ότι και οι δύο απόψεις είναι μερικώς σωστές (Lowenfeld, 1999).

Ο αμφιβληστροειδής των ανώτερων ειδών περιέχει 3 κύριους τύπους γαγγλιακών κυττάρων οι οποίοι εξελίχθηκαν διαδοχικά κατά τη φυλογενετική

ανάπτυξη και οι οποίοι φέρουν διαφορετικές αναλογίες κορικών και οπτικών προσαγωγών πληροφοριών (Lowenfeld, 1999). Αυτά τα κύτταρα διαφέρουν ως προς τις προβολές στο ΚΝΣ καθώς και στο μέγεθος των κυτταρικών τους σωμάτων, στο πάχος των αξόνων τους και τη δενδριτική τους εξάπλωση. Επομένως οι διαφορετικοί ουδοί ευαισθησίας τους καθώς και τα διαφορετικά μοτίβα εκφόρτισης, οι διαφορετικές λανθάνουσες περίοδοι και ταχύτητες αγωγής, τα καθιστούν επιλεκτικά κατάλληλα να αποκρίνονται σε διαφορετικά είδη φωτεινών ερεθισμάτων. Η παλαιότερη ομάδα, τα W (ή γάμμα) κύτταρα, αποτελούν περίπου το 40% του ολικού πληθυσμού των αμφιβληστροειδικών γαγγλιακών κυττάρων. Βρίσκονται σε όλες τις περιοχές του αμφιβληστροειδούς και αποκρίνονται τόσο τονικά όσο και φασικά σε σχετικά αργές αλλαγές στην ένταση του φωτός. Προβάλλουν αποκλειστικά στον μέσο εγκέφαλο και φέρουν οπτικές καθώς και οφθαλμοκινητικές ώσεις στα κατώτερα είδη. Στα ανώτερα είδη, μεταδίδουν τον κύριο όγκο των προσαγωγών ερεθισμάτων της κόρης στην προτετραδυμική περιοχή καθώς και μηνύματα για τις αντανακλαστικές οφθαλμικές κινήσεις στα διδύμια. Με τη φυλογενετική ανάπτυξη των πλάγιων γονατοδο-φλοιικών οπτικών προβολών, αναπτύχθηκαν δύο επιπρόσθετοι τύποι γαγγλιακών κυττάρων, πρώτον τα σχετικά λιγοστά, μεγάλα «Υ» (ή άλφα) κύτταρα, και δεύτερον, ένας μεγάλος αριθμός μετρίου μεγέθους «Χ» (ή βήτα) κυττάρων. Τα Υ κύτταρα αποτελούν μόνο το 2% περίπου του κυτταρικού πληθυσμού στον κεντρικό αμφιβληστροειδή και το 10% περίπου των κυττάρων στην περιφέρεια. Είναι εξειδικευμένα για τη γρήγορη αγωγή των φασικών ώσεων που προκαλούνται από ταχέως κινούμενα φωτικά ερεθίσματα, και στέλνουν παχείς άξονες στον πλάγιο γονατώδη πυρήνα. Περίπου τα μισά από αυτά διακλαδώνονται, και παράπλευροι κλάδοι ταξιδεύουν στην προτετραδυμική περιοχή, πιθανώς φέροντας ώσεις από την κόρη, καθώς και στα διδύμια, όπου ξεκινούν οπτικώς καθοδηγούμενες αντανακλαστικές κινήσεις όπως είναι το αντανακλαστικό της καθήλωσης. Τα Χ κύτταρα, τέλος, είναι οι κύριοι υποδοχείς του κεντρικού αμφιβληστροειδούς και αποκρίνονται τονικά σε αντιθέσεις φωτός σε μικρές περιοχές, γεγονός που τα καθιστά ικανά να ξεχωρίζουν μικρές λεπτομέρειες. Προβάλλουν στον πλάγιο γονατώδη πυρήνα με μια μικρή αναλογία διακλαδιζόμενων ινών που στέλνουν πλάγιους άξονες στον μέσο εγκέφαλο (Lowenfeld, 1999).

Οι κορικοί διάμεσοι νευρώνες στην προτετραδυμική περιοχή επομένως δέχονται την κύρια προσαγωγή τους είσοδο από τα αμφιβληστροειδικά W κύτταρα,

με επιπρόσθετη διέγερση από τα X και Y κύτταρα μέσω πλάγιων αξόνων (Lowenfeld, 1999).

### **Πλεονεκτήματα μιας κινούμενης κόρης για την όραση**

Είναι γνωστό ότι μια μικρή κόρη βοηθά την όραση επαυξάνοντας το βάθος της εστίασης του οφθαλμού και προστατεύοντας από τις ακτίνες οι οποίες θα περνούσαν διαφορετικά μέσα από τον περιφερικό φακό, μειώνοντας έτσι το δυσάρεστα έντονο φως και τα σφαιρικά σφάλματα. Επιπρόσθετα, μία μικρή κόρη μειώνει τον αποχρωματισμό των φωτοχρωστικών ενώ ο οφθαλμός βρίσκεται στο φως και έτσι βοηθά στη γρήγορη προσαρμογή στο σκοτάδι όταν το άτομο εισέρχεται σε μια σκιερή περιοχή (Lowenfeld, 1999).

### **3. Χαρακτηριστικά των αντανακλαστικών της κόρης**

Το μοτίβο χρόνου-εύρους των αντανακλαστικών της κόρης ποικίλει, ανάλογα με (1) τον τύπο του φωτεινού ερεθίσματος που χρησιμοποιείται και, επομένως, το μοτίβο της προσαγωγής πυροδότησης που στέλνεται από τον αμφιβληστροειδή, και (2) τις ιδιότητες του κορικο-κινητικού συστήματος (Lowenfeld, 1999).

#### **Ένταση του ερεθίσματος**

Η αντίδραση της κόρης σε μια ασθενή αναλαμπή φωτός έχει μια μεγάλη λανθάνουσα περίοδο, που ακολουθείται από μία συστολή η οποία είναι αργή, σύντομη στη διάρκεια, και περιορισμένη. Όταν η ένταση του ερεθίσματος γίνεται μέτρια, η αντίδραση είναι πιο δυνατή : η λανθάνουσα περίοδος μικραίνει και η συστολή γίνεται γρηγορότερη, πιο εκτεταμένη, και διατηρείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Όταν χρησιμοποιείται πολύ φωτεινό φως, ακόμη και μια μικρή αναλαμπή αρκεί για να οδηγήσει τις κόρες σε μεγάλη μύση η οποία μπορεί να συνεχίσει για αρκετά δευτερόλεπτα, αφού το υπερβολικά φωτεινό φως παρεμβαίνει στη διαδικασία της κορικής επαναδιαστολής (Lowenfeld, 1999).

### Διάρκεια του ερεθίσματος

Όταν ένα μέτρια φωτεινό ερέθισμα είναι μικρής διάρκειας, η συστολή της κόρης είναι επίσης μικρής διάρκειας, και η επαναδιαστολή ακολουθεί αμέσως, απολήγοντας σε μια σχήματος V απόκριση. Με αναλαμπές φωτός, μεγαλύτερης διάρκειας η συστολή διατηρείται και επομένως γίνεται πιο εκτεταμένη. Αλλά η λανθάνουσα περίοδος και η μέγιστη ταχύτητα είναι οι ίδιες προκειμένου για αντιδράσεις σε ερεθίσματα μικρής και μεγαλύτερης διάρκειας της ίδιας έντασης.

Οι αντιδράσεις σε αναλαμπές έντονου φωτός διάρκειας περίπου ενός δευτερολέπτου είναι χρήσιμοι δείκτες δυσλειτουργίας του κινητικού αντανακλαστικού τόξου της κόρης και ελαττωματικής συμπαθητικής ή κεντρικής ανασταλτικής εννεύρωσης, επειδή τέτοιες παθολογικές καταστάσεις επιφέρουν χαρακτηριστικές αλλαγές του αντανακλαστικού μοτίβου που γεννάται από αυτά τα ερεθίσματα.

Όταν ένα ερέθισμα έντονου φωτός υφίσταται συνεχώς, οι κόρες συστέλλονται πλήρως για κάποιο χρονικό διάστημα και κατόπιν χαλαρώνουν κάπως καθώς το μάτι προσαρμόζεται στο φως. Το ασθενέστερο, συνεχόμενο φως δεν μπορεί να διατηρήσει μια τέτοια συνεχόμενη συστολή. Αντίθετα, οι κόρες – μετά την αρχική φασική αντίδραση στην κύρια παρυφή του ερεθίσματος – επαναδιαστέλλονται. Η μεγέθυνση είναι αρκετά γρήγορη με το πολύ αμυδρό φως και περισσότερο βαθμιαία όταν η ένταση είναι μεγαλύτερη. Αυτή η «διαφυγή» από τη συνεχόμενη διέγερση προκαλεί τον ουδό της κόρης για το φως «σταθερής κατάστασης» (δηλαδή, για το φως στο οποίο το μάτι έχει προσαρμοστεί) να φαίνεται πολύ υψηλότερος σε σχέση με τον ουδό των «φασικών» αντιδράσεων σε αναλαμπές φωτός μικρής διάρκειας της ίδιας έντασης.

Σε σταθερό φωτισμό οι κόρες κάθε άλλο παρά είναι σταθερές : ταλαντώνονται πάνω-κάτω συνεχώς με ακανόνιστο ρυθμό. Όσο εντούτερο είναι το φως τόσο μικρότερες και περισσότερο συχνές είναι αυτές οι κινήσεις, ενώ επιβραδύνονται και γίνονται περισσότερο εκτεταμένες σε θαμπότερο φωτισμό. Συνεχίζουν (πιθανώς επ'αόριστον) όσο αφήνεται αναμμένο το φως, και τείνουν να είναι κατάτι πιο δραστήριες σε νεαρά, ευερέθιστα άτομα απ'ότι σε μεγαλύτερα άτομα. Αυτές οι επαγόμενες από το φως διακυμάνσεις της κόρης έχουν ονομασθεί «κορική αστάθεια». Ποικίλουν μεταξύ των ατόμων και είναι περισσότερο γρήγορες στα παιδιά απ'ότι στα θηλαστικά, ενώ είναι εκπληκτικά όμοιες στους μονοζυγωτικούς διδύμους. Ο

μηχανισμός τους είναι ακόμη άγνωστος. Είναι απύσες μόνο (1) στο θαμπό φως ή το σκοτάδι (2) όταν διακόπτεται το μονοπάτι του αντανακλαστικού του φωτός (3) όταν η ίριδα έχει υποστεί βλάβη και (4) σε ασθενείς με σπαστική μύση (Lowenfeld, 1999).

### Κυματομορφή και συχνότητα του ερεθίσματος

Όταν ένα διεγερτικό φως εμφανίζεται πολύ βαθμιαία ο αμφιβληστροειδής έχει χρόνο να προσαρμοσθεί σε αυτό καθώς αυτό αυξάνει, και οι κόρες συστέλλονται πολύ πιο αργά απ'ότι όταν η έναρξη είναι ξαφνική. Οι αναλαμπές φωτός είναι επομένως περισσότερο αποτελεσματικές στην πρόκληση ευρέων κορικών αντανακλαστικών.

Όταν βραχείες, έντονες φωτεινές αναλαμπές παρουσιάζονται σε γρήγορη διαδοχή, οι κόρες δεν μπορούν να επαναδιασταλούν πλήρως μεταξύ των ερεθισμάτων. Καθώς αυξάνεται η συχνότητα της διέγερσης, τα κύματα της συστολής και επαναδιαστολής της κόρης γίνονται ολοένα και μικρότερα και το μέσο μέγεθος της κόρης μειώνεται. Με άλλα λόγια, ο σφιγκτήρας της κόρης οδηγείται σε τετανική συστολή, και αφού είναι ένας λείος μυς και συνεπώς κινείται αργά, αυτό συμβαίνει σε ρυθμούς διέγερσης τόσο χαμηλούς όσο περίπου 3 με 4 ανά δευτερόλεπτο. Ο ακριβής ρυθμός εξαρτάται από την ένταση του φωτός και την ηλικία του ατόμου : στους μεγαλύτερους ανθρώπους η ίριδα γίνεται κάπως πιο δύσκαμπτη κι έτσι οι κόρες δεν μπορούν να ταλαντωθούν τόσο γρήγορα όσο στα νεαρότερα άτομα. Οι κόρες των πτηνών μπορούν εύκολα να ακολουθήσουν φωτεινές αναλαμπές (12 ή περισσότερες ανά δευτερόλεπτο) επειδή η ίριδα σε αυτά τα ζώα περιέχει έναν γραμμωτό σφιγκτήρα μυ.

Κολποειδείς (sinusoidal) εναλλαγές μεταξύ φωτεινότητας και αμυδρότητας του φωτός πάνω και κάτω από μια δεδομένη μέση ένταση προκαλεί ταλαντώσεις της κόρης συγκρίσιμες με αυτές που προκαλούνται από διακοπτόμενες φωτεινές αναλαμπές σε παρόμοιο η ρυθμο ή. Αφού η ολική ενέργεια του κολποειδώς ρυθμισμένου φωτός παραμένει η ίδια σε όλες τις συχνότητες, αυτός ο τύπος ερεθίσματος χρησιμοποιήθηκε σε ενδιαφέροντα φυσιολογικά πειράματα. Έχει βρεθεί για παράδειγμα, ότι οι ταλαντώσεις της κόρης που προκαλούνται από κολποειδή διέγερση έφθαναν το κορυφαίο εύρος μεταξύ 4 και 8 Hz και μετά μειώνονταν γρήγορα.

Ένας άλλος τύπος φωτός που προκαλεί ταλαντωτική συμπεριφορά της κόρης έχει ονομασθεί «edge-light διέγερση» : μια μικρή ακτίνα ή λωρίδα φωτός τοποθετείται στην παρυφή της ίριδας έτσι ώστε μόλις να αγγίζει την κόρη. Αυτό το φως προκαλεί συστολή της κόρης, και συνεπώς η ίριδα σκεπάζει το φως έτσι ώστε να μειωθεί η αμφιβληστροειδική διέγερση. Η επόμενη επαναδιαστολή της κόρης επιτρέπει ξανά στο φως να εισέλθει στο μάτι, γίνεται νέα συστολή κ.ο.κ. Το κινητικό σύστημα της κόρης αναζητά έτσι το δικό του ρυθμό διαλείπουσας διέγερσης. Αυτοί οι φωτο-επαγόμενοι κύκλοι σχετίζονται με την ένταση του φωτός, και επιβραδύνονται σε ασθενείς των οποίων οι κόρες είναι αργοκίνητες (Lowenfeld, 1999).

### Λανθάνουσες περιόδους

Ο χρόνος που παρέρχεται μεταξύ της έναρξης του φωτός και της αρχής της συστολής της κόρης καλείται λανθάνουσα περίοδος του αντανακλαστικού. Οι λανθάνουσες περιόδους εξαρτώνται, πρώτον, από την ταχύτητα του σφιγκτήρα μυ, που ορίζει την ελάχιστη λανθάνουσα περίοδο, και δεύτερον, από την ένταση του φωτεινού ερεθίσματος, που καθορίζει τη διάρκεια μιας επιπρόσθετης χρονικής καθυστέρησης, η οποία οφείλεται στους αμφιβληστροειδικούς υποδοχείς και το νευρικό αντανακλαστικό τόξο : όσο πιο αμυδρό είναι το φως, ή όσο μικρότερη είναι η αμφιβληστροειδική περιοχή που διεγείρεται ή όσο λιγότερο ολοκληρωμένη ήταν η προηγούμενη προσαρμογή στο σκοτάδι ή όσο περισσότερο βαθμιαία είναι η εμφάνιση του φωτός και λιγότερο έντονο το χρώμα του, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η λανθάνουσα περίοδος του αντανακλαστικού. Στα θηλαστικά η ελάχιστη λανθάνουσα περίοδος είναι της τάξης των 180-200 msec, και η επιπρόσθετη καθυστέρηση για το ασθενές φως είναι περίπου 250 msec. Στα πτηνά, η ελάχιστη λανθάνουσα περίοδος διαρκεί μόνο περίπου 50-60 msec λόγω των γρήγορων αποκρίσεων του γραμμωτού σφιγκτήρα μυός. Αλλά η επιπρόσθετη καθυστέρηση για το ασθενές φως είναι περίπου η ίδια για τα πουλιά και τα θηλαστικά (~200 msec). Οι λανθάνουσες περιόδους για τις συστολές της κόρης που επάγονται από ηλεκτρική διέγερση είναι σημαντικά βραχύτερες απ'ότι αυτές των αντανακλαστικών του φωτός ίσου εύρους, επειδή η φωτοευαίσθητη αμφιβληστροειδική διαδικασία ματαιώνεται (Lowenfeld, 1999).

Οι λανθάνουσες περιόδους είναι ιδιαίτερες ενδιαφέρουσες γιατί μπορούν να μας παράσχουν πληροφορίες για το πώς ο αμφιβληστροειδής και το ΚΝΣ



επεξεργάζονται την αισθητική πληροφορία. Κλινικά είναι χρήσιμοι δείκτες της αμφιβληστροειδικής λειτουργίας (Lowenfeld, 1999).

#### 4. Μονοπάτια του αντανακλαστικού του φωτός

Οι συστολές της κόρης στο φως υπηρετούνται από ένα απλό αντανακλαστικό τόξο. Αμφιβληστροειδικά γαγγλιακά κύτταρα προβάλλουν προσαγωγές ίνες μέσω του οπτικού νεύρου, του οπτικού χιάσματος και των οπτικών οδών, οι οποίες συνάπτονται με νευρώνες στην μεσεγκεφαλική προτετραδυμική περιοχή. Οι προτετραδυμικοί νευρώνες άγουν την προσαγωγή πληροφορία στους πυρήνες των σφικτήρων μυών στο οφθαλμοκινητικό σύμπλεγμα. Προγαγγλιακές απαγωγές ίνες από τον πυρήνα ταξιδεύουν με το 3<sup>ο</sup> νεύρο στο ακτινωτό γάγγλιο, και, τελικά, μεταγαγγλιακές βραχείες ίνες φθάνουν στα μυικά κύτταρα του σφικτήρα της ίριδας (Purves et al, 2008) . Ενώ αυτά τα βασικά γεγονότα μπορο ύν να συνοψισθούν με λίγα λόγια, πολλές λεπτομέρειες έχουν γίνει αντικείμενο συζήτησης (Lowenfeld, 1999). Μεταξύ αυτών, αυτές που έχουν συζητηθεί περισσότερο είναι (α) η κατανομή των ινών μέσα στο οπτικό χίασμα, (β) η εντόπιση των στοιχείων της κόρης στους προτετραδυμικούς υποπυρήνες, (γ) το μο οπάτι από το ρυγχαίο-ραχιαίο μεσεγκέφαλο στους οφθαλμοκινητικούς πυρήνες, (δ) η ταυτότητα των κινητικών πυρήνων της κόρης, (ε) οι ανασταλτικές επιδράσεις πάνω σε αυτά τα κέντρα, και (στ) η εντόπιση της περιφερικής σύναψης μεταξύ των προ- και των μεταγαγγλιακών νευρώνων. Εκτός από τις διαφορές μεταξύ των ειδών, αυτές οι συζητήσεις προκαλούνταν από τις σύνθετες ορολογίες, το μικρό μέγεθος και την μη προσβασιμότητα των μελετούμενων δομών, καθώς και από τις τεχνικές δυσκολίες. Περιληπτικά (Lowenfeld, 1999):

(1) Όλες οι προσαγωγές ίνες της κόρης στα σπονδυλωτά κάτω των τρωκτικών περνούν, στο οπτικό χίασμα, στην αντίθετη οπτική οδό. Αυτά τα ζώα δεν έχουν παραδεκτό αντανακλαστικό του φωτός. Οι οφθαλμοί τους βρίσκονται πλαγίως της κεφαλής και έχουν πανοραμική όραση. Με τη φυλογενετική πρόσθια κίνηση των οφθαλμών και την ανάπτυξη της στερεοσκοπικής διοφθάλμιας όρασης στα ανώτερα θηλαστικά είδη, όλο και περισσότερα γαγγλιακά κύτταρα στον κροταφικό αμφιβληστροειδή στέλνουν άξο ves στην ομόπλευρη οπτική ο δ, και εμφανίζονται παραδεκτά αντανακλαστικά του φωτός. Αλλά ακόμα και στα πρωτεύοντα περισσότερες ίνες χιάζονται απ'ότι παραμένουν αχίαστες.

(2) Οι ίνες της κόρης που ταξιδεύουν στις οπτικές οδούς παρακάμπτον τον πλάγιο γονατώδη πυρήνα και διατρέχουν μέσω των σκελών των άνω διδυμίων προς το ρυγχαίο-ραχιαίο μεσεγκέφαλο. Δεν εισέρχονται στα διδύμια αλλά περνούν ρυγχαία-έσω της προτετραδυμικής περιοχής. Πολλές προσπάθειες για λεπτομερέστατη εντόπιση μέσα σε αυτήν την περιοχή έχουν καταλήξει σε αντιφατικά αποτελέσματα.

(3) Οι προτετραδυμικοί πυρήνες αναδιανέμουν τις προσαγωγές ώσεις προς τους οφθαλμοκινητικούς πυρήνες. Πάλι, αυτό το μονοπάτι χιάζεται ολοκληρωτικά – μέσω του οπισθίου συνδέσμου – σε ζώα μέχρι τα τρωκτικά, κι έτσι οι προτετραδυμικές βλάβες καταργούν το αντανακλαστικό του φωτός στον αντίθετο οφθαλμό. Στα ανώτερα θηλαστικά ο κεντρικός χιασμός είναι μερικός, έτσι ώστε οι προτετραδυμικές βλάβες δεν καταργούν το αντανακλαστικό του φωτός στην αντίθετη πλευρά αλλά το εξασθενούν και στα δύο μάτια. Έτσι, η προτετραδυμική κατανομή των ιών ελέγχει το εύρος του αντανακλαστικού του φωτός το οποίο απουσιάζει στα κατώτερα είδη, είναι ατελές στα σαρκοφάγα, και ολοκληρωμένο στα πρωτεύοντα.

(4) Πέρα από τον κεντρικό ημιασμό, οι χιασμένες και μη χιασμένες προτετραδυμικές ίνες περιτρέχουν τον υδραγωγό του Sylvius και την κεντρική φαία ουσία για να φθάσουν στους οφθαλμοκινητικούς πυρήνες.

(5) Οι κινητικοί νευρώνες για τη συστολή της κόρης και αυτοί για την προσαρμογή του φακού βρίσκονται στο ρυγχαίο τρίτο του οφθαλμοκινητικού συμπλέγματος, δηλαδή στην μικροκυτταρική αυτόνομη πρόσθια-μέση ομάδα και τον πυρήνα Edinger-Westphal. Μόνο ένα μικρό ποσοστό των μεσεγκεφαλικών αυτόνομων νευρώνων εννευρώνουν τον σφιγκτήρα μυ της κόρης. Ένας μεγαλύτερος αριθμός υπηρετεί τον ακτινωτό μυ, και πολλοί άλλοι δεν έχουν καμία σχέση με τους ενδοφθalmικούς μύες. Η λειτουργία τους παραμένει να καταδειχτεί.

(6) Ψυχοαισθητικά (psychosensory) και κεντρικά ερεθίσματα «εργήγορσης», που φέρονται στον πυρήνα του σφιγκτήρα μυός της κόρης από πολλές πηγές μέσω του δικτυωτού συστήματος, είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το αντανακλαστικό του φωτός ενώ αυξάνουν την πυροϋθιση από το  $\alpha$  νευρώνες που υπηρετούν την οφθαλμική προσαρμογή. Επιπρόσθετα, υπάρχουν συγκεκριμένες ανασταλτικές ώσεις που ταξιδεύουν μέσα στα κεντρικά μονοπάτια του αντανακλαστικού του φωτός της κόρης : ορισμένα αμφιβληστροειδικά γαγγλιακά κύτταρα αποκρίνονται με «off» εκφορτίσεις στην παύση του φωτός, και αυτή η δραστηριότητα έχει ανιχνευθεί ηλεκτροφυσιολογικά διαμέσου των οπτικών μονοπατιών και των προτετραδυμικών

νευρώνων κοινά στους πυρήνες του σφιγκτήρα. Η διέγερση αυτών των μονάδων προκαλεί γρήγορη διαστολή της κόρης αλλά δεν έχει καμία επίδραση πάνω στην προσαρμογή του φακού. Αυτά τα ευρήματα εξηγούν το γιατί η επαναδιαστολή της κόρης μετά από συστολές ως απόκριση στο φως μπορεί να καταργηθεί σε ορισμένα μεσεγκεφαλικά σύνδρομα (και σε φυσιολογικά άτομα μετά από ισχυρές φωτεινές αναλαμπές) αν και η αναστολή των κινητικών πυρήνων της κόρης από ψυχοαισθητική διέγερση παραμένει άθικτη. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι η αναστολή του αντανακλαστικού του φωτός γίνεται στον κινητικό νευρώνα, ενώ τα απαγωγά μονοπάτια μεταφέρουν μόνο διεγερτική δραστηριότητα.

(7) Μετά από μια επιφανειακή πορεία στο οφθαλμοκινητικό νεύρο που τις καθιστά ιδιαιτέρως ευαίσθητες στην πίεση ή την παραμόρφωση του νεύρου (και που συνήθως τις προστατεύει από ισχαιμική βλάβη) οι προγαγγλιακές ίνες συστολής της κόρης εισέρχονται σε τροχιά με το κάτω τμήμα του 3<sup>ου</sup> νεύρου. Κατόπιν περνούν στον κλάδο του 3<sup>ου</sup> νεύρου που νευρώνει τον κάτω λοξό μυ, και από εκεί φθάνουν στο ακτινωτό γάγγλιο μέσω της βραχείας κινητικής του ρίζας. Όλες οι παρασυμπαθητικές αυτόνομες ίνες συνάπτονται με νευρώνες του ακτινωτού γαγγλίου. Δηλώσεις ότι μόνο οι ίνες του αντανακλαστικού του φωτός συνάπτονται ενώ οι υποθετικές ίνες «κοντινής όρασης» της κόρης και οι ίνες για την προσαρμογή του φακού απλώς διασχίζουν το γάγγλιο και δεν έχουν περιφερικές συνάψεις, ή ότι παρακάμπτουν το γάγγλιο για να κάνουν πιο άπω συνάψεις, είναι λανθασμένες (Lowenfeld, 1999). Αυτές οι θεωρίες προσφέρθηκαν για να εξηγήσουν τον «light-near» διαχωρισμό στο Argyll-Robinson σύνδρομο και τα σύνδρομα τονικής κόρης, και φαίνονταν να υποστηρίζονται από συγκεκριμένα πειραματικά ευρήματα. Αυτά, ωστόσο, ήταν απλώς τεχνήματα (artifacts), οφειλόμενα κυρίως στη συχνή εντόπιση έκτοπων ακτινωτών γαγγλιακών κυττάρων τα οποία είναι διασκορπισμένα κατά μήκος των προ- και μεταγαγγλιακών κλάδων του ακτινωτού γαγγλίου. Ένας μεγάλος αριθμός πειραμάτων έχουν ανασκευάσει αυτές τις θεωρήσεις.

(8) Οι μεταγαγγλιακές ίνες συστολής της κόρης ταξιδεύουν στον οφθαλμό ως ένας αριθμός λεπτών νευρικών δεματίων που περιβάλλουν το οπτικό νεύρο και διαπερνούν το σκληρό χιτώνα του ματιού κοντά στην είσοδό του μέσα στο βολβό. Αυτές οι βραχείες ακτινωτές ίνες περνούν κατά μήκος του επισκληριδίου χώρου προς πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού. Οι ίνες για την κόρη και την προσαρμογή φαίνεται ότι αναμιγνύονται σε αυτήν την πορεία, αφού η τομή ή η διέγερση μονών ακτινωτών νεύρων προκαλεί παραμορφωμένες κόρες και τμηματικές προσαρμοστικές

επιδράσεις. Οι νευρώνες για την κόρη και οι νευρώνες για την προσαρμογή διαφέρουν, μεταξύ άλλων, ελαφρά ως προς τις φαρμακολογικές τους αποκρίσεις και επίσης είναι και οι δύο διαφορετικοί σε σύγκριση με τους υπόλοιπους αυτόνομους νευρώνες.

Ο κινητικός μηχανισμός της ίριδας που αποκρίνεται άμεσα στο φως δεν είναι πλήρως κατανοητός μέχρι τώρα. Δεν είναι χολινεργικός, αφού η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη απέτυχαν να παρεμποδίσουν τις φωτο-επαγόμενες συστολές της κόρης, ενώ καταργούσαν γρήγορα τις συστολές που προκαλούνταν από την εφαρμογή μικρών δόσεων ακετυλοχολίνης. Α-αδρενεργικοί παράγοντες (νοραδρεναλίνη, φαινυλεφρίνη) επίσης δεν επηρέασαν τις φωτο-επαγόμενες αντιδράσεις (Lowenfeld, 1999). Ωστόσο ο Morris (1976) ανέφερε ότι β-αδρενεργικά φάρμακα ανέστειλαν το σφιγκτήρα μυ του βατράχου.

#### **5. Μηχανισμός των ταλαντώσεων της κόρης που επάγονται από το σταθερό φως: «αστάθεια της κόρης»**

Ο όρος «αστάθεια της κόρης» αναφέρεται σε φυσιολογικές ταλαντώσεις της κόρης που προκαλούνται από το σταθερό φως και είναι απύσες στο σκοτάδι. Αρκετές θεωρίες έχουν προταθεί για την προέλευση της αστάθειας της κόρης, όμως η αρχή της παραμένει άγνωστη (Lowenfeld, 1999). Η απουσία της αστάθειας της κόρης στο σκοτάδι αποκλείει ως αιτίες τα αναπνευστικά κύματα και τα κύματα παλμών, καθώς και τις ψυχοαισθητικές επιρροές που μεταφέρονται μέσω των απαγωγών συμπαθητικών μονοπατιών. Όλα τα ανωτέρω είναι τόσο ενεργά στο σκοτάδι όσο είναι και στο φως. Επιπλέον, η αστάθεια συνεχίζει και μετά την τομή του αυχενικού συμπαθητικού νεύρου. Η ισότητα της αστάθειας στους δύο οφθαλμούς των ανθρώπων δείχνει ότι οι μύες της ίριδας δεν κινούνται ανεξάρτητα της επιρροής του ΚΝΣ, αν και οι μηχανικές τους ιδιότητες επιβάλλουν όρια πάνω στη συχνότητα των ταλαντώσεων της κόρης, οι οποίες είναι πολύ πιο αργές στα θηλαστικά απ'ότι στα πουλιά. Σε αντίθεση, οι χαρακτηριστικές αλλαγές στο ρυθμό της αστάθειας της κόρης ανάλογα με τις διαφορετικές εντάσεις του φωτισμού δείχνουν ότι η προσαγωγή πληροφορία από τον αμφιβληστροειδή είναι ένα βασικό στοιχείο για την ανάπτυξη αυτών των κυμάτων της κόρης. Αλλά αφού δεν συνοδεύονται από ορατές διακυμάνσεις στη φωτεινότητα του διεγερτικού φωτός, ακόμη και όταν οι κινήσεις

της κόρης είναι εκτεταμένες, ο αμφιβληστροειδής και τα οπτικά μονοπάτια πιθανώς δεν είναι η θέση από την οποία ξεκινούν οι ταλαντώσεις της κόρης. Σύμφωνα με την I. Lowenfeld (1999), τα κύματα της κόρης προέρχονται από την ίδια μεσεγκεφαλική δεξαμενή που παίζει σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση και την επανακατανομή των προσαγωγών ώσεων προς τα μονοπάτια που ελέγχουν την κίνηση της κόρης.

Υπάρχουν εκπληκτικά έκδηλες διαφορές στην ταχύτητα, την ένταση και το γενικό μοτίβο αυτών των κινήσεων από το ένα άτομο στο άλλο. Ο λόγος για αυτές τις έκδηλες δια-ατομικές διαφορές δεν είναι γνωστός. Το μοτίβο της αστάθειας της κόρης για κάθε άτομο αναπαράγεται πιστά σε επαναλαμβανόμενα τεστ που γίνονται μετά από ημέρες, εβδομάδες ή μήνες. Φαίνεται να βρίσκεται ριζωμένο στο γενετικό προφίλ του κάθε ατόμου, αφού είναι πάντα το ίδιο σε μονοζυγωτικούς διδύμους αλλά όχι απαραίτητα σε διζυγωτικούς (Lowenfeld, 1999).

## **6. Το επικουρικό οπτικό σύστημα (Accessory optic system)**

Το επικουρικό οπτικό σύστημα είναι φτωχά ανεπτυγμένο σε ορισμένα είδη, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεύοντων, και είναι έκδηλο σε άλλα, ειδικά στα τρωκτικά. Η περισσότερη έρευνα έχει γίνει επομένως σε μικρά τρωκτικά όπως hamsters, guinea pigs και κυρίως αρουραίους (Lowenfeld, 1999). Σε αυτά τα ζώα οι περιβαλλοντικοί κύκλοι φωτός-σκότους επηρεάζουν βαθιά βασικούς νευροενδοκρινικούς μηχανισμούς, όπως είναι ο οιστρικός κύκλος και η ανάπτυξη των γονάδων, η συμπεριφορά πόσης νερού, η έκκριση επινεφριδιακών κορτικοστερονών, οι μεταβολισμοί των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων, και οι εγκεφαλικές συγκεντρώσεις της σεροτονίνης. Τουλάχιστον ένα μέρος αυτής της επιρροής ασκείται από την επίφυση, ρυθμιζόμενο από φωτοεπαγόμενες αλλαγές στη δραστηριότητα των αυχενικών συμπαθητικών νευρώνων που εννευρώνουν αυτόν τον αδένα. Για παράδειγμα, σε συνεχές φως (ή μετά από αμφίπλευρη αυχενική συμπαθεκτομή), η κατανάλωση νερού των ζώων, το βάρος της επίφυσης και των γονάδων, και οι συγκεντρώσεις των επιφυσιακών ορμονών και ενζύμων μειώνονται. Το συνεχές σκοτάδι ή η αφαίρεση των οφθαλμών έχουν τα αντίθετα αποτελέσματα. Η τύφλωση ως τέτοια, ωστόσο, δεν προκαλεί αυτές τις αλλαγές, αφού οι κύκλοι σκότους-φωτός συνεχίζουν να είναι αποτελεσματικοί μετά από βλάβη του πλάγιου γονατο-ινιακού

οπτικού μονοπατιού. Αλλά η καταστροφή των επικουρικών οπτικών ινών στο διεγκέφαλο, ή η αμφίπλευρη διακοπή των διεγκεφαλικών – μεσεγκεφαλικών συνδέσεων, καταργούν την επίδραση του φωτός πάνω στους ορμονικούς κύκλους. Αυτά τα κατιόντα μονοπάτια περιλαμβάνουν : (1) τις πρόσθιες και οπίσθιες επικουρικές οπτικές οδούς και (2) ίνες στην μέση προσεγκεφαλική δέσμη που προέρχονται από τον υπερχιασματικό πυρήνα. Αυτός ο πυρήνας, μια ομάδα νευρώνων που βρίσκονται ακριβώς πάνω από το οπτικό χιάσμα στην προοπτική περιοχή του διεγκεφάλου, είναι ιδιαίτερα σημαντικός, αφού ορισμένες από τις ρυθμικές αλλαγές των νευροενδοκρινικών λειτουργιών χάνονται ολοκληρωτικά όταν καταστρέφεται. Όταν από την άλλη, οι υπερχιασματικοί νευρώνες διατηρούνται αλλά στερούνται οπτικής εισόδου λόγω αφαίρεσης των οφθαλμών ή λόγω διακοπής των ινών που πηγαίνουν στον πυρήνα από το οπτικό χιάσμα και τις οπτικές οδούς, οι ορμονικές λειτουργίες εμφανίζουν ακόμη κυκλικές αλλαγές, αλλά αυτές είναι ανεξάρτητοι (ελεύθεροι) ρυθμοί χωρίς να υπάρχει συγχρονισμός με το ρυθμό φωτός-σκότους του περιβάλλοντος των ζώων.

Ο υπερχιασματικός πυρήνας φαίνεται να έχει έντονη ανασταλτική έξοδο προς τα αυχενικά συμπαθητικά νεύρα : στη διέγερση του αμφιβληστροειδούς από το φως (ή σε ηλεκτρική διέγερση του οπτικού νεύρου ή του χιάσματος), οι νευρώνες του αποκρίνονται με αυξημένες εκφορτίσεις ενώ η κυκλοφορία των ώσεων στις αυχενικές συμπαθητικές ίνες καταστέλλεται. Και όταν το φως παύει να υφίσταται, οι συμπαθητικοί νευρώνες ξαναρχίζουν την πυροαίτησή τους και οι κόρες διαστέλλονται.

Η ύπαρξη του επικουρικού οπτικού-υπερχιασματικού συστήματος έχει αποδειχθεί σε μία ευρεία κλίμακα σπονδυλωτών, ακόμη και σε είδη που δεν έχουν τις έκδηλες φωτοεπαγόμενες περιοδικές αλλαγές που εμφανίζονται στους αρουραίους. Είναι φανερό, ωστόσο, ότι οι ανασταλτικές ίνες προς τα κύτταρα του πλαγίου κέρατος της αυχενικής μοίρας του νωτιαίου μυελού δεν είναι απλώς μια οδός διαστολής της κόρης. Αυτοί οι προγαγγλιακοί συμπαθητικοί νευρώνες έχουν άφθονες συνδέσεις, και υπηρετούν πολλές λειτουργίες εκτός της διαστολής της κόρης (Lowenfeld, 1999) .

## 7. Αντιδράσεις στο σκοτάδι

Όταν το φως απομακρύνεται από ένα μάτι που έχει προηγουμένως προσαρμοσθεί σε αυτό, αρκετά πράγματα συμβαίνουν αμέσως. Τρία από αυτά επηρεάζουν την κόρη (Lowenfeld, 1999):

(1) Οι αυτόνομοι νευρώνες του οφθαλμοκινητικού συμπλέγματος που συστέλλουν την κόρη δεν δέχονται πια αισθητική πληροφορία από τα οπτικά μονοπάτια και, καθώς σταματούν να πυροδοτούν και η κυκλοφορία των ώσεων στις παρασυμπαθητικές απαγωγές συνδέσεις πέφτει, ο σφικτήρας μυς χαλαρώνει. Όταν η αλλαγή από το φως στο σκοτάδι είναι απότομη, οι αμφιβληστροειδικές «off» εκφορτίσεις πιθανώς ενισχύουν αυτό το αποτέλεσμα αναστέλλοντας τους οφθαλμοκινητικούς νευρώνες.

(2) Οι προγαγγλιακοί συμπαθητικοί νευρώνες στην αυχενικο-θωρακική μοίρα του νωτιαίου μυελού οι οποίοι εννευρώνουν – μεταξύ άλλων δομών – το διαστολέα μυ της κόρης, και οι οποίοι είχαν ανασταλεί από το φως μέσω επικουρικών οπτικών προβολών, ελευθερώνονται από αυτήν την επίδραση και αρχίζουν να πυροδοτούν ή να επιταχύνουν το ρυθμό πυροδότησής τους, και έτσι ο διαστολέας μυς αυξάνει τον τόνο του.

(3) Ο αμφιβληστροειδής προσαρμόζεται στο σκοτάδι κατά την σκοτεινή περίοδο. Καθώς αυξάνει η ευαισθησία του, το φως που πέφτει ξανά στο μάτι γίνεται πιο αποτελεσματικό και έτσι προκαλεί τη συστολή της κόρης.

Γενικά, με εξαίρεση το πολύ έντονο, εκτυφλωτικό φως, ισχύουν οι εξής κανόνες : όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια του φωτός στο οποίο γίνεται προσαρμογή, όσο μεγαλύτερη είναι η αμφιβληστροειδική περιοχή που εκτίθεται σε αυτό και όσο πιο έντονο είναι το χρώμα του, τόσο περισσότερο θα μοιάζει η «light-off» απόκριση με αυτήν που προκαλείται από το έντονο φως. Με άλλα λόγια, ο ολικός αμφιβληστροειδικός αποχρωματισμός που επιτυγχάνεται από το φως στο οποίο γίνεται προσαρμογή συνδέεται άμεσα με την ταχύτητα και το εύρος της άμεσης «light-off» απόκρισης της κόρης που θα ακολουθήσει όταν σβήνει το φως. Μετά την οξεία «light-off» απόκριση, οι κόρες συνεχίζουν να μεγαλώνουν με επιβραδυνόμενο ρυθμό μέχρι να ανακτηθεί το πλήρες μέγεθός τους στο σκοτάδι. Η πορεία της διαστολής εξαρτάται από το βαθμό της προηγούμενης προσαρμογής στο φως : μετά από μόνο μερική προσαρμογή σε φως χαμηλής έντασης, μικρής διάρκειας, ή μικρής περιοχής, επιτυγχάνεται ολοκληρωτική επαναδιαστολή των κορών μέσα στο πρώτο

λεπτό σκότους. Αλλά με ισχυρά, μεγαλύτερης διάρκειας φώτα απαιτείται περισσότερος χρόνος. Οι Alpern και Ohba (1972), έδειξαν ότι μετά από ολοκληρωτικό αμφιβληστροειδικό αποχρωματισμό ο ρυθμός της επαναδιαστολής της κόρης στο σκοτάδι είναι παράλληλος με τη διαδικασία της αναγέννησης της ροδοψίνης στον αμφιβληστροειδή.

Μια διαφορετική αλληλουχία γεγονότων συμβαίνει όταν οι οφθαλμοί έχουν προηγουμένως προσαρμοσθεί σε πολύ ισχυρό φως. Όταν το φως αυτό σβήνει, οι κόρες μεγαλώνουν γρήγορα και γίνονται αρκετά μεγάλες μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα. Αλλά αυτή η κίνηση σταματά και οι κόρες αρχίζουν να ταλαντεύονται. Κατόπιν συστέλλονται και γίνονται σχεδόν όσο μικρές ήταν και στο φως. Κατά τη διάρκεια των επόμενων λεπτών είναι εξαιρετικά ασταθείς. Μετά από μερικά λεπτά τέτοιας δραστηριότητας η μύση χαλαρώνει, οι διακυμάνσεις σταδιακά γίνονται ασθενέστερες και τελικά εξαφανίζονται καθώς η κόρη αργά γίνεται μεγάλη και σταθερή. Επειδή σε αυτήν την περίπτωση τίποτα δεν είναι ορατό κατά τη διάρκεια των πρώτων δευτερολέπτων στο σκοτάδι, καλούμε τη λανθάνουσα περίοδο πριν την εμφάνιση του μετεικάσματος (afterimage) ως «μαύρη περίοδο» (black period). Η I. Lowenfeld (1999) προτείνει ότι αφού η φωτοχημική διαδικασία στους υποδοχείς δεν θα μπορούσε να σταματήσει για κάποια δευτερόλεπτα και κατόπιν να ξεκινήσει πάλι, η «μαύρη περίοδος» μπορεί να οφείλεται σε προσωρινή αποτυχία της μετάδοσης εκ μέρους των νευρικών στοιχείων στον αμφιβληστροειδή.

Ερεθίσματα τα οποία ήταν ικανά να προκαλέσουν αντανακλαστικά του φωτός στο προσαρμοσμένο στο σκοτάδι μάτι αποτυγχάνουν να τα προκαλέσουν μετά από προσαρμογή στο φως. Καθώς αυξάνεται ο χρόνος παραμονής στο σκοτάδι τα αντανακλαστικά βαθμιαία επανεμφανίζονται (Lowenfeld, 1999).

## **8. Το αντανακλαστικό του σκότους**

Το αντανακλαστικό του σκότους αποτελείται από 2 ξεχωριστά γεγονότα : (1) την εξαφάνιση (ή το θάμπωμα) του φωτός στο οποίο υπήρχε προσαρμογή και (2) η επανεμφάνισή του (ή η αύξηση της φωτεινότητας). Η σκοτεινή παύση προκαλεί διαστολή της κόρης μετά από μια λανθάνουσα περίοδο ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτή του αντανακλαστικού του φωτός. Μετά την επανεμφάνιση του φωτός, οι κόρες



συστέλλονται πιο κάτω από την προηγούμενη, προσαρμοσμένη στο φως, διάμετρο και κατόπιν επαναδιαστέλλονται στο βασικό τους επίπεδο.

Η έκταση της διαστολής στη σκοτεινή παύση συνδέεται άμεσα με την ένταση του φωτός στο οποίο υπήρχε προσαρμογή. Όταν αυτό το φως μειώνεται, η διαστολή χάνει σε εύρος, ή μπορεί και να εκλείπει, ενώ η επόμενη συστολή και επαναδιαστολή κατά την επανεμφάνιση του φωτός διατηρούνται σχετικά καλά. Όταν υφίστανται βραχείες σκοτεινές παύσεις (λιγότερο από ½ δευτερόλεπτο), η διαστολή επίσης απουσιάζει, ενώ η συστολή και η επαναδιαστολή εξακολουθούν να εμφανίζονται.

Ο πιθανός μηχανισμός του αντανακλαστικού του σκότους είναι ο εξής : Τα σκοτεινά ερεθίσματα προκαλούν αμφιβληστροειδικές «off» αποκρίσεις, και η επανεμφάνιση του φωτός προκαλεί «on» αποκρίσεις. Το «off» φαινόμενο πυροδοτεί τη διαστολή της κόρης στο σκοτάδι, και οι επόμενες «on» εκφορτίσεις πυροδοτούν την επόμενη κίνηση συστολής-επαναδιαστολής. Οι αμφιβληστροειδικές «off» εκφορτίσεις έχουνδειχθεί ότι μπορούν να αναστείλουν νευρώνες στην προτετραδυμική περιοχή και την περιοχή του σπλαγχνικού τμήματος του οφθαλμοκινητικού πυρήνα. Ταυτόχρονα, το απότομο σκοτάδι αυξάνει το ρυθμό πυροδότησης του περιφερικού συμπαθητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων τόσο των προγαγγλιακών συμπαθητικών ινών της αυχενικής αλυσίδας όσο και των μεταγαγγλιακών μακρών ακτινωτών νευρών προς τον οφθαλμό. Η «on» εκφόρτιση, από την άλλη, μοιάζει με τη συνηθισμένη αμφιβληστροειδική απόκριση στη διέγερση στο φως, και η αντίστοιχη κίνηση της κόρης, τόσο στην εμφάνιση όσο και κλινικά, είναι ίδια με το αντανακλαστικό του φωτός.

Η αμφιβληστροειδική «on» εκφόρτιση είναι πολύ πιο έντονη απ'ότι το «off» κύμα. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει το γιατί η διαστολή της κόρης στο σκοτάδι χάνεται όταν το φως στο οποίο υπάρχει προσαρμογή είναι θαμπό, ή όταν η σκοτεινή παύση είναι βραχεία. Στην πρώτη περίπτωση δεν θα μπορούσε να προκληθεί αποτελεσματικό «off» σήμα και στη δεύτερη περίπτωση, η διαστολή της κόρης που επάγεται από την «off» αντίδραση θα υποσκελιζόταν από τη συστολή που θα προκαλούνταν από την πιο έντονη «on» εκφόρτιση που ακολουθεί πριν η κόρη να έχει την ευκαιρία να μεγαλώσει.

Η επόμενη φάση συστολής-επαναδιαστολής του αντανακλαστικού του σκότους έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον γιατί αδιαμφισβήτητα οφείλεται στο γεγονός ότι ο αμφιβληστροειδής, κατά τη βραχεία σκοτεινή παύση, κερδίζει επαρκή ευαισθησία για την απόκρισή του στο επανεμφανιζόμενο φως (Lowenfeld, 1999).

Το αντανακλαστικό του σκότους είναι χρήσιμο σε διάφορες καταστάσεις (Lowenfeld, 1999): (1) στην κλινική πράξη είναι περισσότερο ευαίσθητο σε βλάβη της προσαγωγής μετάδοσης σε σχέση με το αντανακλαστικό του φωτός, (2) σε ασθενείς με ελαττώματα στο αντανακλαστικό του φωτός, (3) αφού συμπαθητικές βλάβες οδηγούν σε μειωμένη διαστολή στο σκοτάδι, μπορεί να γίνει επιβεβαίωση του συνδρόμου Horner, (4) σε φυσιολογικά και φαρμακολογικά πειράματα η διαστολή στο σκοτάδι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την παρακολούθηση της συμπαθητικής λειτουργίας.

### 9. Η αντίδραση στην κοντινή όραση

Όταν οι οφθαλμοί κινούνται από ένα μακρινό σε ένα κοντινό σημείο, τρία γεγονότα συμβαίνουν μαζί: (1) η σύγκλιση των οπτικών αξόνων διατηρεί την τοποθέτηση της εικόνας πάνω στις αντίστοιχες αμφιβληστροειδικές περιοχές των δύο ματιών, (2) η προσαρμογή του φακού διορθώνει την εστίαση του οφθαλμού, (3) η συστολή των κορών αυξάνει το βάθος του πεδίου. Όλες αυτές οι προσαρμογές επιτρέπουν στο άτομο να διατηρεί μια ακριβή, στερεοσκοπική μονή εικόνα του αντικειμένου που εξετάζεται. Η αντίδραση στην κοντινή όραση είναι η περισσότερο ανεπτυγμένη από όλες τις οφθαλμικές κινήσεις και απαιτεί τέλει συντονισμό των γραμμωτών εξω-οφθαλμικών και των λείων ενδοφθαλμικών μυών. Αναπτύχθηκε αργά φυλογενετικά, και είναι ολοκληρωμένη μόνο στα πρωτεύοντα και τον άνθρωπο. Οντογενετικά, επίσης, η τριάδα της κοντινής όρασης είναι η τελευταία από τις οφθαλμικές κινήσεις που τελειοποιήθηκε.

Η συστολή της κόρης δεν εξαρτάται από την προσαρμογή ή από τη σύγκλιση, αλλά συνεργάζεται με αυτές τις δύο λειτουργίες. Μπορεί να συμβεί είτε όταν η προσαρμογή είτε όταν η σύγκλιση καταργηθεί μέσω φακών ή πρισμάτων, αντίστοιχα, ή όταν οποιαδήποτε από αυτές τις λειτουργίες χάνεται λόγω νόσου.

Η αντίδραση στην κοντινή όραση μπορεί να προκληθεί με ηλεκτρικό ερεθισμό συγκεκριμένων φλοιικών περιοχών. Το κινητικό της κέντρο είναι ο πυρήνας του 3<sup>ου</sup> νεύρου. Προκειμένου για τη σύγκλιση, ενεργοποιούνται οι μεγαλοκυτταρικοί υποπυρήνες για τους έσω ορθούς μύες. Προκειμένου για την προσαρμογή, το πρόσθιο-έσω τμήμα, και προκειμένου για τις κόρες, το τμήμα του Edinger-Westphal της μικροκυτταρικής οφθαλμοκινητικής ομάδας εμπλέκονται στη διαδικασία. Οι

απαγωγές ώσεις για την αντίδραση της κόρης στην κοντινή όραση φέρονται επομένως από τους ίδιους νευρώνες που υπηρετούν το αντανακλαστικό του φωτός. Οι άξονές τους τρέχουν μαζί με το οφθαλμοκινητικό νεύρο και συνάπτονται με τα κύτταρα του ακτινωτού γαγγλίου. Τα μεταγαγγλιακά βραχέα ακτινωτά νεύρα κατόπιν μεταδίδουν το μήνυμα στο σφιγκτήρα μυ της κόρης. Έχει λεχθεί αρκετές φορές (Lowenfeld, 1999) ότι το αντανακλαστικό του φωτός και η συστολή της κόρης στην κοντινή όραση έχουν η κάθε μία το  $\pi$  δικούς τους προ- και μεταγαγγλιακούς νευρώνες και ότι οι ίνες για την απόκριση της κόρης δεν συνάπτονται στο ακτινωτό γαγγλίο, αλλά φθάνουν κατευθείαν στο σφιγκτήρα μυ ή συνάπτονται με γαγγλιακά κύτταρα που βρίσκονται περιφερικότερα της τροχιάς ή μέσα στο μάτι. Όμως, υπάρχει μόνο ένα κοινό κινητικό μονοπάτι για τον σφιγκτήρα μυ της κόρης (Lowenfeld, 1999). Ωστόσο, οι παρασυμπαθητικοί προ- και μεταγαγγλιακοί νευρώνες για την προσαρμογή του φακού είναι ξεχωριστοί από αυτούς για την κόρη και πιθανώς διαφέρουν ως ένα σημείο από τους συνηθισμένους αυτόνομους νευρώνες.

Εκτός από χολινεργική νευρώση, ο ακτινωτός μυς δέχεται έναν μικρό αριθμό συμπαθητικών νευρώνων. Αυτό ποικίλει ανάμεσα στα είδη και στα διαφορετικά μέρη του μυός. Υπηρετούν την αναστολή του ακτινωτού μυός, ο οποίος – στο μάτι του ανθρώπου και του πιθήκου – περιέχει σχεδόν αποκλειστικά β-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η ενεργοποίηση αυτών των συμπαθητικών ινών προκαλεί μια ελαφρά αλλαγή της διάθλασης προς το «μακριά».

Στους φυσιολογικούς νεαρούς ενήλικες η αντίδραση της κόρης σε μια έντονη προσπάθεια για κοντινή όραση είναι περίπου τόσο εκτεταμένη όσο οι συστολές στο έντονο φως. Το εύρος της απόκρισης εξαρτάται όχι μόνο από την απόσταση του στόχου από τον οφθαλμό αλλά από την προσπάθεια που έγινε. Η αντίδραση είναι η ίδια και στα δύο μάτια ακόμα και όταν το ένα μάτι δεν συγκλίνει λόγω ασύμμετρης τοποθέτησης του στόχου ή όταν είναι καλυμμένο.

Σε πολλούς ανθρώπους η σύσπαση της κόρης στην κοντινή όραση είναι λιγότερο εκτεταμένη σε σχέση με το αντανακλαστικό του φωτός. Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας τα οποία έχουν χάσει το μεγαλύτερο μέρος της προσαρμογής τους ή σε ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν θέλουν να συνεργασθούν σωστά. Λόγω αυτών των υποκειμενικών χαρακτηριστικών, μία μειωμένη απόκριση της κόρης στην κοντινή όραση δεν είναι κλινικά σημαντική εκτός κι αν μπορεί να αποδειχθεί ότι έχει γίνει επαρκής προσπάθεια για κοντινή όραση. Η ημι-εκούσια φύση της αντίδρασης αυτής, της αφαιρεί αντικειμενική ακρίβεια. Έτσι,

λοιπόν, δεν θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερο βάρος σε φτωχές αποκρίσεις στην κοντινή όραση, αρκεί και τα δύο μάτια να έχουν ίση αντίδραση και τα αντανακλαστικά του φωτός να είναι φυσιολογικά. Ωστόσο, η αντίθετη περίπτωση, δηλαδή, ελαττωματικά αντανακλαστικά του φωτός με καλές συστολές στην κοντινή όραση, είναι πάντα ένα παθολογικό σημείο, που μπορεί να οφείλεται σε αμφίπλευρη διαταραχή των οπτικών μο νοπατιών ή μπορεί να προκαλείται από ένα Argyll Robertson σύνδρομο ή ένα σύνδρομο τονικής κόρης (Lowenfeld, 1999) .

## 10. Αντανακλαστική Διαστολή

### 10.1 Η φυσιολογική όραση

Σε άτομα που έχουν τις αισθήσεις τους, οποιοδήποτε αισθητικό, συναισθηματικό ή νοητικό ερέθισμα προκαλεί αντανακλαστική διαστολή της κόρης. Εξαιρούνται τα ερεθίσματα φωτός και κοντινής όρασης, των οποίων η ειδική συσταλτική της κόρης δράση τους σχεδόν πάντα υπερισχύει της γενικής αισθητικής τους επίδρασης. Στο παρελθόν, οι αντιδράσεις στα αισθητικά ερεθίσματα συχνά θεωρούνταν ότι διέφεραν από αυτές που οφείλονταν στα ψυχικά ερεθίσματα, αλλά αυτό δεν είναι αληθές (Lowenfeld, 1999). Τα ίδια εγκεφαλικά κέντρα και το ίδιο κινητικό σύστημα ευθύνονται για την κίνηση της κόρης σε κάθε περίπτωση και επομένως η ποιότητα του ερεθίσματος δεν αλλάζει την απόκριση : ήχος, αφή, πόνος, φόβος, χαρά ή θυμός, αυθόρμητες σκέψεις και σκόπιμες προσπάθειες – όλα μπορούν να διαστείλουν τις κόρες. Το εύρος της αντίδρασης εξαρτάται από το βαθμό της εγρήγορσης που προκαλείται από το ερέθισμα, και από τη φυσική και νοητική κατάσταση του υποκειμένου τη στιγμή που αυτό εμφανίζεται. Για παράδειγμα, όταν ένα άτομο είναι έτοιμο να αποκοιμηθεί, ένας δυνατός θόρυβος που το ξυπνά και το αναστατώνει, θα επιφέρει μια ενεργητική μεγέθυνση των κορών. Σε αντίθεση, ένας ήχος το ίδιο δυνατός μπορεί να μην έχει στην ουσία καμία επίδραση όταν είναι οικείος, ακίνδυνος και αναμενόμενος και όταν το άτομο είναι ήδη τελείως ξυπνητό πριν παρουσιαστεί το ερέθισμα.

Εκτός από την προηγούμενη κατάσταση εγρήγορσης του ατόμου και το συναισθηματικό αντίκτυπο του ερεθίσματος, ο φωτισμός κατά τη στιγμή του

ερεθισμού επηρεάζει το εύρος του απορρέοντος αντανακλαστικού, αφού θέτει την μηχανική κλίμακα για τη διαστολή της κόρης. Στο σκοτάδι, η κόρη είναι ήδη μεγάλη πριν το ερέθισμα και η περαιτέρω μεγέθυνση είναι περισσότερο περιορισμένη απ'ότι όταν η κόρη είναι μικρότερη. Στο έντονο φως, από την άλλη, η ισχυρή συστολή του σφικτήρα μυός αντιτίθεται στην κίνηση της διαστολής.

Όταν ένα αισθητικό ερέθισμα όπως ένας ήχος επαναλαμβάνεται σε μονότονα διαστήματα, χάνει βαθμιαία την αποτελεσματικότητά του : όντας γνωστό και μη απειλητικό, διεγείρει το υποκείμενο όλο και λιγότερο. Δεν χάνουν όλα τα ερεθίσματα την αποτελεσματικότητά τους με την επανάληψη. Αντιθέτως, εάν ένα ερέθισμα έχει ενοχλητικά χαρακτηριστικά, η συναισθηματική επίδραση της μονότονης επανάληψης μπορεί να είναι πράγματι πολύ μεγάλη. Για παράδειγμα, γνωρίζουμε όλοι πόσο εξοργιστικό μπορεί να γίνει το συνεχές χτύπημα μιας μη καλά κλεισμένης πόρτας. Πραγματικό μαρτύριο μπορεί να προκληθεί και από ήπια ερεθίσματα όταν αυτά παρουσιάζονται ξανά και ξανά, όπως καταδεικνύεται από το λεγόμενο «κινέζικο μαρτύριο» της ατελείωτα επαναλαμβανόμενης σταγόνας που πέφτει (Lowenfeld, 1999).

### **10.2 Το προσαγωγό μονοπάτι**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οποιοδήποτε αισθητικό ερέθισμα (με εξαίρεση το φως) μπορεί να προκαλέσει διαστολή της κόρης. Οι αυθόρμητες σκέψεις και τα συναισθήματα έχουν την ίδια επίδραση με τα αισθητικά ερεθίσματα. Με άλλα λόγια, οποιοδήποτε σωματικό ή σπλαγγικό προσαγωγό νεύρο καθώς και όλες οι κεντρικές συνδέσεις που εμπλέκονται στην αίσθηση ή στις γενικές αποκρίσεις εγρήγορσης μπορούν να χρησιμεύσουν ως προσαγωγό μονοπάτι για την αντανακλαστική διαστολή της κόρης. Δεν υπάρχει ένα μόνο, εξειδικευμένο προσαγωγό μονοπάτι για αυτήν την αντίδραση (Lowenfeld, 1999).

### **10.3 Το συμπαθητικό απαγωγό μονοπάτι**

Ο υποθάλαμος είναι το κινητικό κέντρο για το ενεργό συμπαθητικό σκέλος της αντανακλαστικής διαστολής της κόρης. Από αυτήν τη διεγκεφαλική περιοχή

αναδύεται το μεγάλο απαγωγό συμπαθητικό σύστημα ινών που εννευρώνει όλα τα σπλαγχνικά όργανα του σώματος. Το συμπαθητικό μονοπάτι προς το μάτι δεν είναι παρά ένα μικρό τμήμα αυτού του συστήματος. Στην μακριά πορεία του κατέρχεται μέσω ολόκληρου του εγκεφαλικού στελέχους και του αυχενικού τμήματος του νωτιαίου μυελού, και κατόπιν ανεβαίνει ξανά στο λαιμό, στην αυχενική συμπαθητική αλυσίδα. Εισέρχεται ξανά στο κρανίο και, συσχετιζόμενο τώρα με το οφθαλμικό 5<sup>ο</sup> νεύρο, διέρχεται αρκετά κοντά στην υποθαλαμική προέλευσή του και φέρεται στον οφθαλμό. Τρία τμήματα αποτελούν αυτό το μονοπάτι : ο «κεντρικός (πρώτος) νευρώνας» από τον υποθάλαμο προς τον αυχενικο-θωρακικό μυελό, ο «προγαγγλιακός (δεύτερο ή νευρώνας» από το νωτιαίο μυελό προς το άνω αυχενικό γάγγλιο κάτω από τη γωνία του σαγονιού, και ο «μεταγαγγλιακός (τρίτος) νευρώνας» από εκεί προς την ίριδα. Η βλάβη διαφορετικών θέσεων αυτού του μονοπατιού έχει ως αποτέλεσμα διαφορετικά κλινικά σύνδρομα, κυρίως λόγω των σημείων από γειτονικές περιοχές, που προκαλούνται από τον τραυματισμό παρακείμενων νευρικών κέντρων ή μονοπατιών, και εν μέρει επειδή ο τραυματισμός και η αναγέννηση επηρεάζουν τους κεντρικούς, προγαγγλιακούς και μεταγαγγλιακούς νευρώνες διαφορετικά (Lowenfeld, 1999).

Από τον υποθάλαμο, η κεντρική οδός διαστολής της κόρης διέρχεται ουραίως μέσω της υποθαλάμιας (subthalamic)-προερυθράς (pregubral) περιοχής, μετά στρέφεται πλαγίως, και κατέρχεται στην πλάγια καλύπτρα των μεσεγκεφάλου, γέφυρας και προμήκους μυελού (περισσότερο κοιλιακά στη γάτα απ'ότι στον ανθρώπινο εγκέφαλο). Στο νωτιαίο μυελό, οι ίνες ταξιδεύουν επιφανειακά στην πλάγια δέσμη μέχρι, στο A8 με Θ2 επίπεδο, να στραφούν προς την μέση γραμμή και να δημιουργήσουν συνάψεις με τους προγαγγλιακούς συμπαθητικούς νευρώνες στην έξω διάμεση κυτταρική στήλη («κέντρο του Budge»). Αυτό το κατιόν μονοπάτι του εγκεφαλικού στελέχους θεωρούνταν διάχυτο, αποτελούμενο από μία αλυσίδα μικρών διάμεσων νευρώνων, αλλά έχει βρεθεί πρόσφατα ότι είναι αρκετά διακριτό (Lowenfeld, 1999).

Ο μονόπλευρος ερεθισμός του εγκεφαλικού στελέχους ή του νωτιαίου μυελού ρυγχαίως του κέντρου του Budge προκαλεί αμφίπλευρη διαστολή της κόρης, ακόμα και όταν το εγκεφαλικό στέλεχος τέμνεται εγκαρσίως πάνω από το σημείο του ερεθισμού. Ορισμένες από τις ίνες του διαστολέα μυ της κόρης πρέπει επομένως να περνούν στην άλλη πλευρά στο επίπεδο του κέντρου του Budge ή κοντά σε αυτό. Αλλά οι ομόπλευρες αντιδράσεις είναι πολύ πιο εκτεταμένες από τις αντίπλευρες και

οι βλάβες στο πλάγιο εγκεφαλικό στέλεχος που υ βρίσκονται τόσο ρυγχαία όσο η υποθαλάμια χώρα (subthalamus) προκαλούν την κλινική εμφάνιση ομόπλευρης συμπαθητικής παράλυσης. Επομένως το τμήμα των χιασμένων ινών δεν μπορεί να είναι μεγάλο (Lowenfeld, 1999).

Οι κεντρικές αγγειοκινητικές ίνες καθώς και οι ίνες που διεγείρουν τους ιδρωτοποιούς αδένες και οι τριχοκινητικές ίνες προς την ομόπλευρη κεφαλή, λαιμό και σώμα, όπως και οι ίνες προς τους λείους μύες του οφθαλμικού κόγχου, πρέπει να τρέχουν κοντά στο μονοπάτι της κόρης, αφού βλάβες σε διαφορετικά επίπεδα του εγκεφαλικού στελέχους συνήθως εμπλέκουν και αυτές τις λειτουργίες.

Οι προγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες αναδύονται από τα κύτταρα του πλαγίου κέρατος του αυχενικοθωρακικού νωτιαίου μυελού (Miller, 1991 ; Loewenfeld, 1958 ; Carpenter and Sutin, 1983 ; Goetz, 1948). Αφήνουν τον μυελό μέσω των κοιλιακών του ριζών, με κάποιο ρυγχαίο-ουραίο διαχωρισμό των λειτουργιών, σύμφωνα με τον οποίο οι ίνες της κόρης, κυρίως από το A8 μέχρι το Θ2, είναι η περισσότερο ρυγχαία ομάδα, και οι τριχοκινητικές ίνες, κυρίως από το Θ5 ως το Θ6, η περισσότερο ουραία ομάδα. Αφού συνδεθούν με τη συμπαθητική αλυσίδα, οι ίνες της κόρης στρέφονται προς τα πάνω προς την κεφαλή. Διασχίζουν τα πρώτα θωρακικά και κάτω αυχενικά γάγγλια και κατόπιν περνούν (χωρίς διακοπή) μέσω της αγκύλης του Vieussens, το μέσο αυχενικό γάγγλιο, και το αυχενικό συμπαθητικό νεύρο προς το άνω αυχενικό γάγγλιο, όπου συνάπτονται με τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες (Lowenfeld, 1999).

Οι μεταγαγγλιακές ίνες για την κόρη αφήνουν το άνω αυχενικό γάγγλιο στον ρυγχαίο πόλο του και συνοδεύουν την έσω καρωτιδική αρτηρία μέσα στο κανάλι της στο κροταφικό οστό (Barlow and Root, 1949 ; Kuntz et al, 1957). Σε διάφορα είδη ζώων (π.χ. γάτες, κουνέλια, guinea pigs και πιθήκους) αφήνουν κατόπιν την αρτηρία και εισέρχονται στην τυμπανική κοιλότητα, διασχίζουν το μέρος του ακρωτηρίου, και αφήνουν το μέσο ους για να εισέλθουν στον κρανιακό θόλο, αναδυόμενες μέσα από τις επιφάνειες των λιθοειδούς και σφηνοειδούς οστών, ακριβώς πλάγια του βιδιανού νεύρου (νεύρο του πτερυγοειδούς πόρου). Πλησιάζουν το Γασσέριο γάγγλιο και εισέρχονται στον οφθαλμικό κλάδο του τριδύμου νεύρου ακριβώς άνω της προέλευσής του από αυτό το γάγγλιο. Δεν είναι ακόμα βέβαιο εάν το μονοπάτι διαμέσου του μέσου ωτός είναι το ίδιο στον άνθρωπο με αυτό των πιθήκων και των γατών.

Οι ίνες για τη νηκτική μεμβράνη και τους κογχικούς λείους μύες φαίνεται να συνοδεύουν τις ίνες της κόρης κατά μήκος του μονοπατιού τους διαμέσου του μέσου

ωτός, ενώ οι αγγειοκινητικές ίνες θεωρείται ότι συνεχίζουν κατά μήκος της καρωτιδικής αρτηρίας και των κλάδων της στα περιαρτηριακά πλέγματα. Το περαιτέρω μονοπάτι για αυτές τις ίνες δεν είναι σαφές.

Μέσα στο κρανίο, οι ίνες της κόρης τρέχουν μέσα στο μέσο βοθρίο μαζί με το οφθαλμικό 5<sup>ο</sup> νεύρο, και ο τραυματισμός σε αυτή τη θέση προκαλεί το «παρατριδυμικό σύνδρομο του Reader». Οι ίνες του κορικο ύ διαστολέα περνούν κατόπιν μέσα στον ρινοακτινωτό κλάδο του 5<sup>ου</sup> νεύρου και φθάνουν στον οφθαλμό μέσω των μακριών ακτινωτών ινών. Όλες αυτές οι ίνες παρακάμπτουν το ακτινωτό γάγγλιο στις γάτες, τους σκύλους και τα κουνέλια, και πολλές κάνουν το ίδιο στους πιθήκους και τον άνθρωπο. Πάλι, υπάρχουν ατομικές διαφορές. Ορισμένες φορές οι μακριές ακτινωτές ίνες τρέχουν πολύ κοντά στο γάγγλιο και μπορεί να εμπλέκονται σε βλάβες εκεί. Αλλά καμία ίνα του διαστολέα της κόρης δεν συνάπτεται με νευρώνες του ακτινωτού γαγγλίου. Άπω του γαγγλίου, οι μακριές και οι βραχείες ακτινωτές ίνες συχνά αναμιγνύονται. Στον άνθρωπο, το ακτινωτό γάγγλιο έχει μια «μεγάλη (ή αισθητική) ρίζα», που αποτελείται από αισθητικές ίνες από το μάτι οι οποίες ταξιδεύουν στο Γασσέριο γάγγλιο, και μία «συμπαθητική ρίζα» αποτελούμενη από αγγειοκινητικές ίνες από το ενδοκρανιακό αγγειακό πλέγμα που φέρονται στο μάτι (Lowenfeld, 1999).

#### 10.4 Παρασυμπαθητική αναστολή

Όταν κόβεται το συμπαθητικό απαγωγό μονοπάτι προς το μάτι, η κόρη μπορεί ακόμα να διασταλεί εις απόκριση σε ψυχοαισθητικά ερεθίσματα, αν και οι αντιδράσεις είναι πολύ πιο μειωμένες σε έκταση και ταχύτητα. Αυτές οι υπολειμματικές αποκρίσεις συχνά θεωρούνταν ότι οφείλονταν σε ώσεις που φέρονταν μέσω βοηθητικών συμπαθητικών ινών που δεν βρίσκονταν στην αυχενική αλυσίδα, και οι οποίες θα παρέμεναν άθικτες μετά από μια αυχενική συμπαθεκτομή. Αλλά κανένα από τα νεύρα που θεωρούνταν ότι έφεραν αυτές τις επιπλέον συμπαθητικές ίνες δεν αποδείχθηκε στην πραγματικότητα ότι τις περιείχε. Και επιπλέον, η κίνηση της υπολειμματικής διαστολής που είναι ακόμα παρούσα μετά από αυχενική συμπαθεκτομή δεν επηρεάζεται από συμπαθητικολυτικά φάρμακα και συνεπώς δεν μπορεί να είναι αδρενεργική στη φύση της. Αντιθέτως, οι αντιδράσεις λείπουν όταν ο παρασυμπαθητικός εφοδιασμός του σφινγκτήρα μυός καταργείται εκ των προτέρων



κόβοντας το 3<sup>ο</sup> νεύρο, ή εφαρμόζοντας στο μάτι ατροπίνη. Συνεπώς, η υπολειμματική διαστολή πρέπει να οφείλεται σε αναστολή της παρασυμπαθητικής εκροής (Lowenfeld, 1999).

Πολλά πειράματα έχουν αποδείξει την ορθότητα αυτού του συμπεράσματος (βλέπε Lowenfeld, 1999). Ένα σημαντικό σημείο είναι ότι η παρασυμπαθητική αναστολή είναι ένα γεγονός του ΚΝΣ. Κάτω από την επίδραση ψυχοαισθητικών ή ορισμένων εγκεφαλικών ερεθισμάτων ο σφιγκτήρας μυς της κόρης χαλαρώνει επειδή τα μεταγαγγλιακά βραχέα ακτινωτά νεύρα παύουν να πυροδοτούν και αυτές οι ίνες σιωπούν επειδή κεντρικοί ανασταλτικοί νευρώνες καταστέλλουν τη δραστηριότητα των νευρώνων του πυρήνα Edinger-Westphal που συστέλλουν την κόρη.

### 10.5 Το κέντρο του αντανακλαστικού

Για το παρασυμπαθητικό – ανασταλτικό στοιχείο της αντανακλαστικής διαστολής της κόρης, ο πυρήνας Edinger-Westphal είναι επομένως η κεντρική θέση. Για το ενεργό – συμπαθητικό στοιχείο, ο νωτιαίος μυελός θεωρήθηκε αρχικά ότι είναι η θέση της κεντρικής διαβίβασης. Προσαγωγές ώσεις από το σώμα υποστηρίζονταν ότι έφθαναν στο κέντρο του Budge για να μεταφερθούν στο μάτι κατευθείαν μέσω των (προγαγγλιακών) συμπαθητικών του νευρώνων. Αλλά, βλάβες ρυγχαίως του κέντρου του Budge βρέθηκε ότι απέκλειαν την αντίδραση, κι έτσι τα προσαγωγά ερεθίσματα πρέπει να ανέρχονται σε ένα υψηλότερο κέντρο το οποίο κατόπιν στέλνει απαγωγές συνδέσεις κάτω στον νωτιαίο μυελό. Έτσι λοιπόν το κέντρο του Budge είναι μόνο ένας σταθμός του απαγωγού συμπαθητικού μονοπατιού, όχι το κέντρο για την μετάδοση του προσαγωγού – απαγωγού αντανακλαστικού (Lowenfeld, 1999). Ο υποθάλαμος φαίνεται να είναι η πιο ουραία θέση στην οποία μπορεί να γίνει αυτή η μετάδοση, μιας και το συμπαθητικό τμήμα της αντανακλαστικής διαστολής υφίσταται ακόμα σε ζώα αποστερημένα του πρόσθιου εγκεφάλου τους αλλά όχι όταν ο υποθάλαμος αποσυνδέεται από το κατώτερο εγκεφαλικό στέλεχος. Υπάρχουν ωστόσο, λόγοι να πιστεύουμε ότι σε φυσιολογικά, σε εγρήγορη θηλαστικά, τα εγκεφαλικά ημισφαίρια παίζουν κάποιο ρόλο στην επεξεργασία της αντίδρασης, έτσι ώστε ο υποθάλαμος να είναι μόνο ένα κινητικό κέντρο, το οποίο φυσιολογικά θέτεται σε ενέργεια από ανώτερα νευρωνικά δίκτυα (Lowenfeld, 1999).

## 10.6 Χυμικοί μηχανισμοί

Δύο «χυμικές» επιρροές υπάρχουν στην αντανακλαστική διαστολή της κόρης. Φυσιολογικά η επίδρασή τους είναι ασθενής και καλύπτεται από τις εκτεταμένες διασταλτικές κινήσεις που παράγονται από τους νευρολογικούς μηχανισμούς. Αλλά μετά από βλάβη των συμπαθητικών του νεύρων, ο διαστολέας μυς της κόρης γίνεται αφύσικα ευαίσθητος στις κυκλοφορούσες κατεχολαμίνες. Επομένως, εκτεταμένη διαστολή της κόρης μπορεί να συμβεί όταν αυτές εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος μετά από ψυχοαισθητικό ή άλλο στρεσογόνο ερεθισμό.

Η πρώτη αδρενεργική χυμική ουσία που ανακαλύφθηκε ήταν η αδρεναλίνη, η οποία εκλύεται από τον μυελό των επινεφριδίων. Αργότερα βρέθηκε ότι ο ερεθισμός των μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρώνων απελευθερώνει νοραδρεναλίνη από τις νευρικές απολήξεις, και ότι ορισμένο ποσό αυτής μπορεί να ξεχυθεί στη γενική κυκλοφορία και έτσι να προκαλέσει αποκρίσεις σε απομακρυσμένες περιοχές. Αυτός ο τελευταίος μηχανισμός είναι ο πιο σημαντικός όσον αφορά την «παράδοξη» διαστολή της κόρης στην καθημερινή ζωή, αφού προκαλείται από ήπιου με μέτριου βαθμού ερεθίσματα, ενώ οι επινεφριδιακές απελευθερώσεις γίνονται μόνο εις απόκριση στο πολύ ισχυρό στρες (Lowenfeld, 1999).

## 10.7 Διπλή εννεύρωση των ενδοφθalmικών μυών

Υπάρχουν πολλά δεδομένα που δείχνουν ότι τόσο ο σφιγκτήρας όσο και ο διαστολέας μυς έχουν ένα διπλό σετ χολινεργικών και αδρενεργικών νευρικών απολήξεων (Lowenfeld, 1999). Γι' αυτόν το λόγο, και επειδή οι ιστοί του σφιγκτήρα μυός *in vitro* επιμηκύνονται κάτω από την επίδραση κατεχολαμινών σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, θεωρήθηκε ότι η αντανακλαστική διαστολή της κόρης «δεν απαιτούσε» έναν αγωνιστικό διαστολέα μυ και ότι συντελούνταν αποκλειστικά από την «ενεργή χαλάρωση» του σφιγκτήρα, υπό την επιρροή των συμπαθητικών νεύρων. Υπάρχουν πολλοί λόγοι, ωστόσο, να πιστεύουμε ότι αυτός ο ανασταλτικός μηχανισμός παίζει μόνο έναν μικρό ρόλο στη συμπαθητική αντανακλαστική διαστολή της κόρης. Δεν ξεκινά την κίνηση, αλλά μπορεί να τη διευκολύνει μειώνοντας τον τόνο του σφιγκτήρα μυός (Lowenfeld, 1999).

## 11. Κλινικές εφαρμογές της κορομετρίας

### 11.1 Η διάμετρος της κόρης στη διαθλαστική χειρουργική

Στη διαθλαστική χειρουργική, η διάμετρος της κόρης στο σκοτάδι είναι μια σημαντική μεταβλητή για τον καθορισμό της διαμέτρου  $v$  της ζώνης εκτομής (Schnitzler et al, 2000 ; Boxer Wachler and Krueger, 2000). Επειδή το μέγεθος της κόρης μπορεί να ποικίλει, μία μόνο μέτρηση με λήψη φωτογραφιών με υπέρυθρο φως θα μπορούσε να οδηγήσει σε λάθος αποτελέσματα – συνήθως σε μια υποεκτίμηση της διαμέτρου της κόρης. Η καταγραφή του μεγέθους της κόρης κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου και η χρησιμοποίηση ποικίλων συνθηκών φωτισμού, για τουλάχιστον 10 με 30 δευτερόλεπτα, οδηγεί σε πιο ρεαλιστικά αποτελέσματα. Σε αυτές τις εφαρμογές είναι σημαντικός ο έλεγχος της προσαρμογής για τον αποκλεισμό μιας αντίδρασης (συστολής) κοντινής όρασης της κόρης.

### 11.2 Αντικειμενική αξιολόγηση της οπτικής λειτουργίας

Αν και η ακριβής μέτρηση της απόκρισης της κόρης στο φως παρέχει τη δυνατότητα μιας αντικειμενικής αξιολόγησης της οπτικής λειτουργίας κατά μήκος του πρόσθιου οπτικού μονοπατιού, οι δια-ατομικές διαφορές έχουν περιορίσει αυτήν την εφαρμογή. Το εύρος συστολής του αντανακλαστικού της κόρης στο φως είναι ανάλογο το  $v$  λογαρίθμου της αμφιβληστροειδικής ροής φωτός για τα φωτεινά ερεθίσματα μέσου εύρους (Wilhelm et al, 1996). Ο λανθάνων χρόνος αντίδρασης είναι αντιστρόφως ανάλογος της λογαριθμικής έντασης του φωτός. Επομένως, το αντανακλαστικό της κόρης στο φως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντικειμενική μέτρηση μιας αναλογικής αλλαγής στην οπτική λειτουργία. Όμως, οι δια-ατομικές διαφορές των παραμέτρων του αντανακλαστικού του φωτός είναι μεγάλες (Lowenfeld, 1999).

### 11.3 Βλάβη του προσαγωγού μονοπατιού της κόρης

Η κορομετρία είναι κατάλληλη μέθοδος για την αξιόπιστη μέτρηση μιας βλάβης του προσαγωγού μονοπατιού της κόρης. Προκειμένου να γίνει μια αξιόπιστη αξιολόγηση μιας βλάβης του προσαγωγού μονοπατιού της κόρης, πρέπει να γίνει ταυτόχρονη μέτρηση και στους δύο οφθαλμούς για να αντισταθμιστούν φυσικές διαφορές στους μεσεγκεφαλικούς χιασμούς του διάμεσου νευρώνα του αντανακλαστικού του φωτός της κόρης, καθώς και για να αντισταθμιστούν ασύμμετρες υπερπυρηνικές (supranuclear) επιρροές πάνω στον πυρήνα Edinger-Westphal, και πιθανώς απαγωγές διαφορές στην εννεύρωση των δύο κορών. Μία διοφθάλμια κορομετρική συσκευή είναι κατάλληλη για αυτό το έργο. Επιπλέον, μπορεί να γίνει μια περισσότερο ακριβής μέτρηση του ποσού μιας βλάβης του προσαγωγού μονοπατιού της κόρης μέσω σύγκρισης των αντανακλαστικών του φωτός της κόρης σε διαφορετικές εντάσεις. Έχειδειχθεί ότι η κόρη αντιδρά ίσα σε αλλαγές του μοτίβου, των χρωμάτων και της κίνησης, ακόμη και όταν δεν υπάρχει αλλαγή στη ροή του φωτός (Barbur et al, 1992). Αυτό το φαινόμενο απαιτεί εκλεπτυσμένες τεχνικές διέγερσης. Η αντικειμενική εξέταση υψηλότερων οπτικών λειτουργιών μπορεί να είναι μια μελλοντική πιθανότητα (Barbur et al, 1994). Ένα άλλο πολύ σημαντικό πλεονέκτημα της εφαρμογής της κορομετρίας είναι η αντικειμενική, ανεξάρτητη του εξεταστή παρατήρηση.

### 11.4 Βλάβες οπτικού πεδίου

Η χαρτογράφηση της κόρης (pupil campimetry) είναι μια προσπάθεια αντικειμενικής μέτρησης βλαβών του οπτικού πεδίου (Kardon et al, 1991 ; Jensen, 1976 ; Alexandritis and Krastel, 1989 ; Kardon and Thompson, 1995 ; Schmid et al, 2000). Στηρίζεται στη διέγερση μικρών περιοχών του αμφιβληστροειδούς και την πρόκληση μιας βαθμιαίας συστολής της κόρης η οποία εξαρτάται από την ακεραιότητα της τοπικής οπτικής λειτουργίας. Τα περιμετρικά ερεθίσματα πρέπει να είναι μικρά και αμυδρά για να προκαλέσουν μια τοπική οπτική απόκριση παρά μια ευρύτερη απόκριση όπως αυτή που δημιουργείται από μια μεγαλύτερη αμφιβληστροειδική περιοχή η οποία δέχεται σκόρπιο φως. Το κινητικό πεδίο της κόρης εμφανίζει ένα προφίλ όμοιο με αυτό του οπτικού πεδίου : η υψηλότερη

ευαισθησία βρίσκεται στο κέντρο και στο ρινικό κάτω αμφιβληστροειδή (άνω κροταφικό πεδίο).

### 11.5 Σύνδρομο Horner

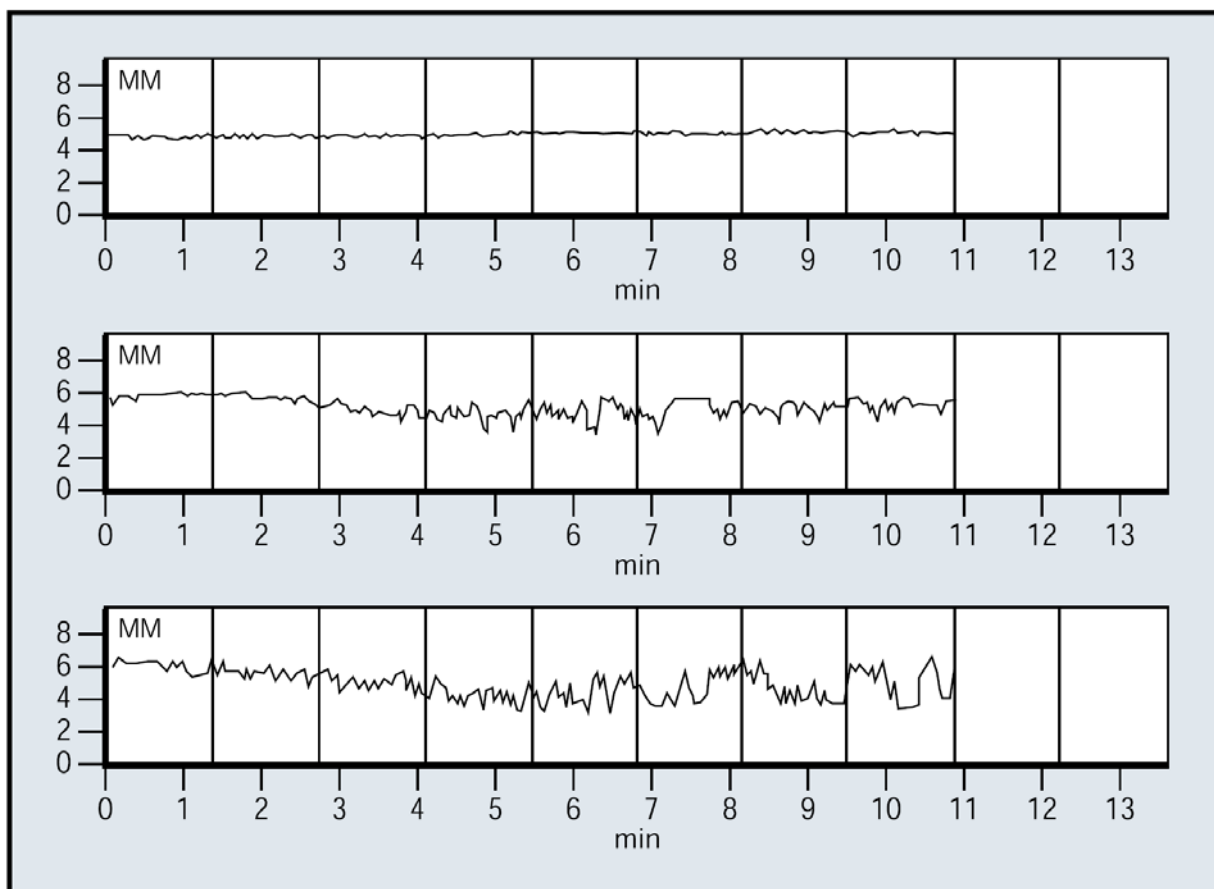
Η καθυστέρηση της διαστολής, δηλαδή η καθυστερημένη μεγέθυνση της κόρης όταν αποσύρεται το φως, είναι ένα χαρακτηριστικό του συνδρόμου Horner (Pillely and Thompson, 1975). Μία φυσιολογική κόρη συνήθως διαστέλλεται μέσα σε περίπου 5 δευτερόλεπτα μετά το σβήσιμο των φώτων, ενώ στο σύνδρομο Horner μπορεί να χρειαστεί 15 με 20 δευτερόλεπτα. Αυτό σημαίνει ότι το ποσό της ανισοκορίας αυξάνει κατά την πρώτη φάση της διαστολής της κόρης (5 με 7 sec) και μειώνεται στη δεύτερη φάση (7 με 15 sec). Στη φυσιολογική ανισοκορία, δεν υπάρχει καθυστέρηση της διαστολής, έτσι η διαφορά στο μέγεθος της κόρης παραμένει σταθερή μετά την απόσυρση του φωτός. Η μέτρηση της καθυστέρησης της διαστολής της κόρης είναι επομένως ένα χρήσιμο σημείο για τη διαφοροδιάγνωση του συνδρόμου Horner από τη φυσιολογική ανισοκορία (Krzizok et al, 1995).

Η κορομετρία μετρά με ακρίβεια την ταχύτητα της διαστολής ή τη διαφορά μεταξύ των κορών κατά τη διάρκεια της διαστολής (Smith and Smith, 1999). Η κορομετρία είναι η μόνη μέθοδος αξιόπιστης διάγνωσης της καθυστέρησης της διαστολής στο διοφθάλμιο σύνδρομο Horner (Smith and Smith, 1999).

### 11.6 Υπνηλία

Οι αλλαγές στη διάμετρο της κόρης στο πλήρες σκοτάδι μπορούν να προκληθούν μόνο είτε από προσαρμογή είτε από αλλαγές στο κεντρικό και περιφερικό συμπαθητικό σύστημα το οποίο καθορίζει το βασικό επίπεδο της διαμέτρου της κόρης. Όταν ένα υποκείμενο νυστάζει, εμφανίζονται αργές, μεγάλου εύρους ταλαντώσεις της κόρης (Lowenstein et al, 1963). Αυτά τα «κύματα υπνηλίας» συσχετίζονται καλά με το χρόνο της αποστέρησης του ύπνου (Wilhelm et al, 1998a). Οι διαφορές σε αυτές τις ταλαντώσεις μπορούν να διαχωρίσουν σαφώς ασθενείς με υπνική άπνοια που έλαβαν αγωγή από αυτούς που δεν έλαβαν, καθώς και τα φυσιολογικά άτομα από τα υπνηλικά (Wilhelm, H et al, 1998 ; Wilhelm et al, 1998b ;

Ο'Neil et al, 1998). Για την καταγραφή αυτών των υπνηλικών κυμάτων απαιτείται κορομετρική καταγραφή 11 λεπτών σε σκοτεινό, ήσυχο δωμάτιο (βλέπε Εικόνα Δ.2). Βλέφαρα που γέρνουν, μεγάλες κινήσεις των οφθαλμών, ή ξηροί οφθαλμοί μπορεί να προκαλέσουν τεχνητά προϊόντα (artifacts) ή να διακόψουν την μέτρηση. Η εμφάνιση ειδικών οργάνων και λογισμικού έχει υπερβεί αυτά τα προβλήματα (Ludtke et al, 1998). Ως αποτέλεσμα, η αντικειμενική μέτρηση της υπνηλίας μέσω της κορομετρίας έχει γίνει μια αποδεκτή διαδικασία στην ιατρική του ύπνου (για περισσότερα, βλέπε Κεφάλαιο ΣΤ).



**Εικόνα Δ.2** Κορόγραμμα ενός υγιούς ατόμου (Α) και δύο ασθενών με διαταραχή ύπνου (Β και Γ) μετά από 11 λεπτά καταγραφής σε σκοτάδι. Το υγιές άτομο έχει μικρές, κανονικές αυθόρμητες ταλαντώσεις της κόρης. Στους δύο υπνηλικούς ασθενείς, οι ταλαντώσεις της κόρης είναι πιο αργές και ακανόνιστες, παρουσιάζοντας μερικές φορές μεγάλο εύρος.

(Τροποποιημένο από Kawasaki, 1999)

### 11.7 Επιδράσεις φαρμάκων στο Α.Ν.Σ.

Οποιοδήποτε φάρμακο το οποίο δρα πάνω στο Κ.Ν.Σ. επηρεάζει το κορόγραμμα (Bottcher et al, 1995). Για τις περισσότερες ουσίες, είναι δύσκολο να προβλεφθεί ποιο σκέλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος θα επηρεαστεί περισσότερο (Phillips et al, 2000). Η διαστολή της κόρης μπορεί να παρατηρηθεί μετά από χορήγηση είτε παρασυμπαθητικολυτικών είτε συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων, και η συστολή της κόρης μπορεί να παρατηρηθεί μετά από χορήγηση είτε παρασυμπαθητικομιμητικών είτε συμπαθητικολυτικών φαρμάκων. Το κορόγραμμα δίνει ευαίσθητες πληροφορίες για τις χολινεργικές ή τις αδρενεργικές επιδράσεις. Ο λανθάνων χρόνος του αντανακλαστικού του φωτός της κόρης ρυθμίζεται κυρίως από το παρασυμπαθητικό σύστημα, ενώ η ταχύτητα της διαστολής αντανακλά καλύτερα τη δράση του συμπαθητικού συστήματος. Επίσης, με το κορομετρικό τεστ υπηγλίας μπορούν να μελετηθούν αντικειμενικά οι υπναγωγές επιδράσεις ενός φαρμάκου (Phillips et al, 2000) (για περισσότερα, βλέπε Κεφάλαιο ΣΤ).

### 11.8 Ψυχιατρικές Διαταραχές

Η κορομετρία έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την αντικειμενική μέτρηση συναισθηματικών αποκρίσεων (Steinhauer and Hakerem, 1992). Φόβος, θυμός, ή άγχος διαστέλλουν την κόρη, μια επίδραση που καλείται «ψυχοαισθητική αντίδραση της κόρης» (Hakerem, 1974). Η ψυχοαισθητική διαστολή της κόρης είναι συχνά μικρότερη από 0,3 mm, και μπορεί να επικαλυφθεί από τις φυσιολογικές, αυθόρμητες ταλαντώσεις του μεγέθους της κόρης, οι οποίες είναι του ίδιου μεγέθους. Επομένως, η κορομετρία είναι απαραίτητη για την απομόνωση της ψυχοαισθητικής απόκρισης, υπολογίζοντας κυρίως τον μέσο όρο αρκετών αντανακλαστικών αποκρίσεων.

Ασθενείς με διαφορετικές ψυχιατρικές διαταραχές εμφανίζουν διαφορετικές συναισθηματικές αντιδράσεις σε ερεθίσματα που τους παρουσιάζονται (Grunberger et al, 1992). Για παράδειγμα, ένας αλκοολικός ασθενής θα αντιδράσει διαφορετικά στην οσμή από ούσκι εάν αυτός ο ασθενής βρίσκεται σε κίνδυνο υποτροπής (Grunberger et al, 1990). Κορομετρικά δεδομένα υπάρχουν για ένα μεγάλο αριθμό ψυχιατρικών ασθενών (Hakerem, 1974 ; Grunberger et al, 1992) αλλά αυτά τα δεδομένα δεν έχουν επιβεβαιωθεί ικανοποιητικά για να επιτραπεί η κλινική εφαρμογή τους.

## 11.9 Νόσος του Alzheimer

Τα αρχικά κορομετρικά αποτελέσματα στη νόσο του Alzheimer μετά την εφαρμογή διαλυμένης tropicamide δεν μπόρεσαν να αναπαραχθούν και αποκλείστηκαν ως αναξιόπιστα (Scinto et al, 1994 ; FitzSimon et al, 1997 ; Kardon, 1998 ; Wilhelm et al, 1997).

### 11.10 Αυτόνομη νευροπάθεια στο σακχαρώδη διαβήτη

Αν και σημαντικές διαφορές σε αρκετές παραμέτρους έχουν δειχθεί μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, αλλά και μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, η μεγάλη διακύμανση αυτών των δεδομένων δεν επιτρέπει μια σαφή εκτίμηση σε μια μεμονωμένη περίπτωση (Hreidarsson, 1992 ; Smith et al, 1978).





## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ Η ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ

---

### 1. Αποφρακτική υπνική άπνοια

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA : obstructive sleep apnea) είναι μία νόσος με υψηλό επιπολασμό, η οποία επηρεάζει το 4% των ανδρών και το 2% των γυναικών (Young et al, 1993) και συνδέεται στενά με την παχυσαρκία. Η διαταραχή χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια απόφραξης του άνω αεραγωγού και σχετίζεται με μειώσεις στον αερισμό, απολήγοντας σε επαναλαμβανόμενες αφυπνίσεις και επεισοδιακούς αποκορεσμούς της οξυαιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια του ύπνου (Remmers et al, 1978) (βλέπε Εικόνα Ε.1). Οι κλινικές συνέπειες αυτής της διαταραχής είναι σημαντικές και ποικίλες, και συμπεριλαμβάνουν την ημερήσια υπνηλία (Punjabi et al, 2002, 1999), γνωσιακές διαταραχές (Adams et al, 2001), καρδιαγγειακές νόσους (Nieto et al, 2000 ; Shahar et al, 2001), μεταβολική δυσλειτουργία (Ip et al, 2002 ; Punjabi et al, 2004 ; Reichmuth et al, 2005), αναπνευστική ανεπάρκεια και πνευμονική καρδιά (Bickelman et al, 1956). Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για αυτήν τη διαταραχή συμπεριλαμβάνουν την παχυσαρκία, το αρσενικό γένος, την μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση και την ηλικία (Young et al, 2002 ; Ryan and Bradley, 2005 ; Jordan and McEvoy, 2003) (βλέπε Πίνακα Ε.1 και Πίνακα Ε.2). Ο αυξανόμενος επιπολασμός της παχυσαρκίας στις Η.Π.Α υποδηλώνει ότι η OSA θα αποτελέσει ένα ολοένα και αυξανόμενο βάρος στη δημόσια υγεία (Ogden et al, 2006).

### Ανατομία του άνω αεραγωγού

Μία μείζονα ανωμαλία στους ασθενείς με OSA είναι η απόφραξη του φαρυγγικού αεραγωγού. Ο βαθμός της απόφραξης του αεραγωγού μπορεί να μετρηθεί μέσω υπολογισμού της φαρυγγικής κρίσιμης πίεσης απόφραξης ή αλλιώς  $P_{crit}$ . Η  $P_{crit}$  είναι η πίεση του αεραγωγού, κάτω από την οποία, ο αεραγωγός αποφράσσεται · είναι συνήθως θετική ή μηδενική για τους ασθενείς με OSA και αρνητική για τους υγιείς ανθρώπους, αν και υπάρχει κάποια επικάλυψη μεταξύ των

ομάδων (Patil et al, 2007b). Στους περισσότερους ασθενείς, η αύξηση στην απόφραξη του αεραγωγού οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, στο γεγονός ότι εμφανίζουν μικρότερο μέγεθος του άνω αεραγωγού σε σχέση με τα υγιή άτομα (Schwab et al, 1995 ; Haronik et al, 1983 ; Burger et al, 1992). Η εναπόθεση λίπους γύρω από τον αεραγωγό είναι ένας πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου η παχυσαρκία μπορεί να προδιαθέτει σε άπνοια, και, επιπλέον, ένας πιθανός μηχανισμός διαμεσολάβησης ορισμένων από τις καρδιαγγειακές εκδηλώσεις της παχυσαρκίας. Ωστόσο, και άλλοι ανατομικοί παράγοντες μπορεί να καθορίζουν την απόφραξη, όπως είναι το μήκος του αεραγωγού, το πάχος των πλάγιων φαρυγγικών τοιχωμάτων και ο όγκος της γλώσσας (Mallhotra et al, 2002).

### **Η δραστηριότητα του διαστολέα μυός του άνω αεραγωγού**

Εάν η ανατομία του αεραγωγού ήταν η μόνη αιτία της OSA, τότε οι ασθενείς θα παρουσίαζαν απόφραξη όχι μόνο κατά τον ύπνο αλλά και στην εγρήγορση, ενώ σαφώς, η OSA εμφανίζεται μόνον κατά τον ύπνο. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην υψηλή δραστηριότητα των διαστολέων μυών του άνω αεραγωγού κατά την εγρήγορση (Mezzanotte et al, 1992). Υπάρχουν πολλοί διαστολείς μύες οι οποίοι διαστέλλουν διάφορες περιοχές του άνω αεραγωγού, και οι περισσότεροι από αυτούς έχουν μειωμένη δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου (Kubin and Davies, 2002). Ο περισσότερο μελετημένος διαστολέας μυς είναι ο γενειογλωσσικός, ο οποίος σχηματίζει το βολβό της γλώσσας. Ο γενειογλωσσικός δέχεται είσοδο από εγκεφαλικά κέντρα ύπνου/εγρήγορσης, αλλά σε αντίθεση με άλλους διαστολείς μύες του αεραγωγού, δέχεται επίσης εισόδους από νευρώνες που δημιουργούν το αναπνευστικό μοτίβο, χημειούποδοχείς και υποδοχείς αρνητικής πίεσης στον αεραγωγό (Orem, 1990 ; Onal et al, 1981a, b ; Horner et al, 1991a, b). Έτσι, κατά την έναρξη του ύπνου, η δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός μειώνεται (Mezzanotte et al, 1996 ; Worsnop et al, 1998 ; Lo et al, 2007), αλλά καθώς ο ύπνος προχωρά και αυξάνονται η αντίσταση του αεραγωγού και η  $PET_{CO_2}$ , η δραστηριότητα του γενειογλωσσικού επανέρχεται, συχνά σε ένα επίπεδο μεγαλύτερο από αυτό που είχε κατά την εγρήγορση (Worsnop et al, 1998). Επομένως, εάν η δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μυός γίνεται υψηλότερη από αυτήν της

εγρήγορσης, γιατί παραμένει η απόφραξη του άνω αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου ; Αυτό πιθανώς συμβαίνει επειδή η δραστηριότητα πολλών άλλων διαστολέων μυών εξακολουθεί να είναι αρκετά μειωμένη κατά τον ύπνο λόγω της ελάχιστης εισόδου που λαμβάνουν από τα αναπνευστικά κέντρα και τους υποδοχείς αρνητικής πίεσης. Είναι επίσης πιθανό ο αεραγωγός να είναι πιο επιρρεπής στην απόφραξη επειδή έχουν αλλάξει και άλλοι παράγοντες κατά την μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο, όπως είναι ο μειωμένος πνευμονικός όγκος κατά το τέλος της εκπνοής ή και άλλοι υποαναγνωρισμένοι παράγοντες (Eckert et al, 2009).

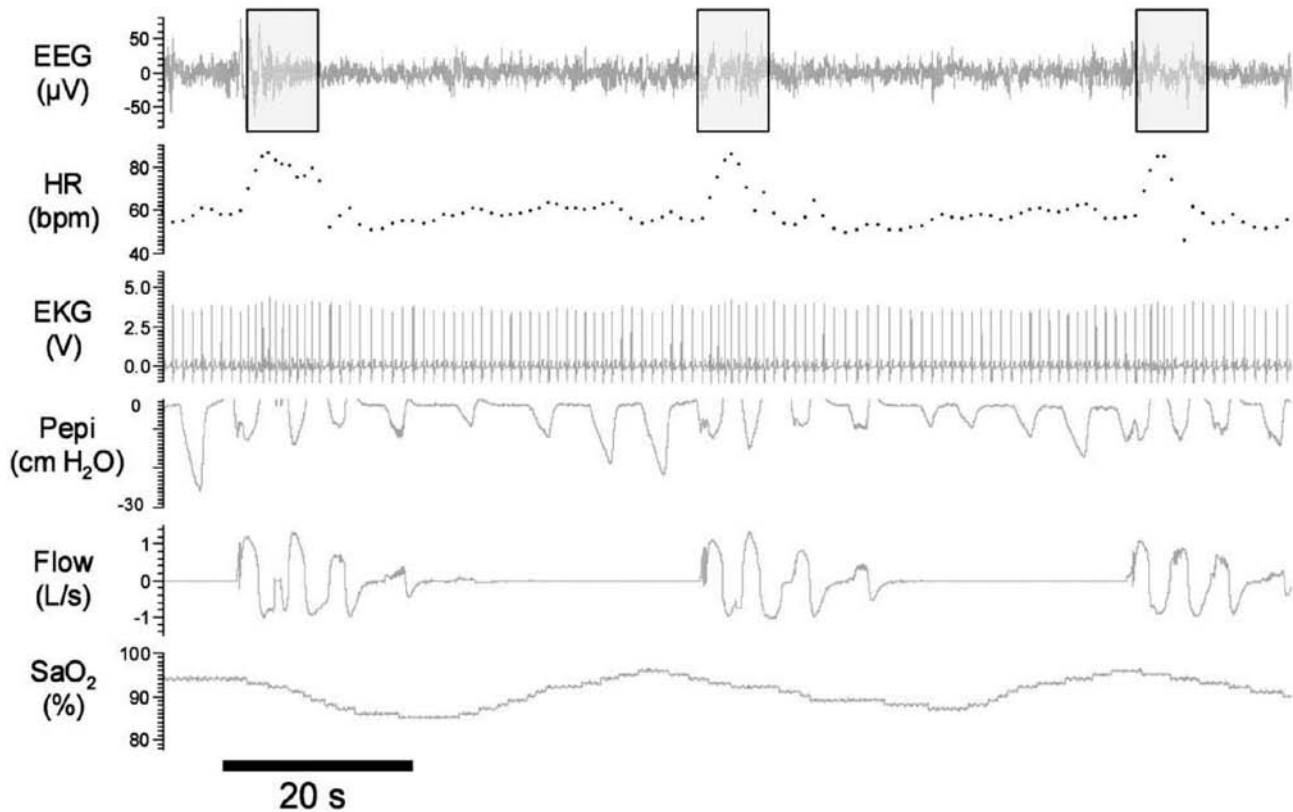
### Πνευμονικός όγκος

Είναι γνωστό ότι το μέγεθος του αεραγωγού αυξάνεται καθώς αυξάνεται ο όγκος των πνευμόνων (Hoffstein et al, 1984 ; Bradley et al, 1986 ; Brown et al, 1986). Πρόσφατα έχει δείχθει ότι ο βαθμός απόφραξης του αεραγωγού (Stanchina et al, 2003), ο βαθμός σοβαρότητας της αναπνευστικής διαταραχής κατά τον ύπνο (Heinzer et al, 2006) και οι απαιτήσεις για συνεχή θετική πίεση (CPAP : continuous positive airway pressure) (Heinzer et al, 2005), μειώνονται όταν πειραματικά αυξάνεται ο τελο-εκπνευστικός πνευμονικός όγκος κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτά τα δεδομένα, σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι τα υγιή άτομα παρουσιάζουν μια μείωση 200 με 400mL στον πνευμονικό όγκο κατά την μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο (Hudgel and Devadatta, 1984 ; Ballard et al, 1990), οδήγησαν στην πρόταση ότι οι αλλαγές στον όγκο των πνευμόνων κατά τον ύπνο πιθανώς συνεισφέρουν στην παθογένεση της OSA. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η αύξηση του πνευμονικού όγκου επηρεάζει τον άνω αεραγωγό δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Ωστόσο, ο αυξημένος πνευμονικός όγκος μπορεί να δρα τόσο διαστέλλοντας όσο και σκληραίνοντας το φαρυγγικό αεραγωγό (Van de Graaff, 1988). Ο χαμηλός πνευμονικός όγκος μπορεί επίσης να συνεισφέρει στους γρήγορους και έκδηλους αποκορεσμούς του οξυγόνου που παρατηρούνται στις αναπνευστικές διαταραχές. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για την αποσαφήνιση αυτών των επιδράσεων.

### Σταθερότητα του ελέγχου του αερισμού

Πρώτες μελέτες θεραπείας της OSA με τραχειοστομία ανέφεραν εμμένουσες κυκλικές ταλαντώσεις στην αναπνοή με κεντρική άπνοια-υπέρπνοια κατά τη διάρκεια του ύπνου (Onal and Lorata, 1982) και οδήγησαν στην πρόταση ότι ο κεντρικός έλεγχος της αναπνοής μπορεί να είναι παθολογικός στην OSA. Αυτές οι ταλαντώσεις έχουν τραβήξει την προσοχή των ερευνητών τα τελευταία χρόνια καθώς βρέθηκε ότι οι ασθενείς με OSA έχουν πιο ασταθή αναπνευστικό έλεγχο σε σχέση με τα υγιή άτομα (Younes et al, 2001 ; Asyali et al, 2002 ; Hudgei et al, 1998). Ο τρόπος με τον οποίο η κεντρική αναπνευστική σταθερότητα θεωρείται ότι επηρεάζει τη σταθερότητα του άνω αεραγωγού είναι μέσω προαγωγής περιόδων υποαερισμού. Κατά τον υποαερισμό, η δραστηριότητα του διαφράγματος και των διαστολέων μυών των άνω αεραγωγών (όπως του γενειογλωσσικού) είναι μειωμένη. Επομένως, ένα waxing-waning μοτίβο κεντρικής αναπνευστικής ώθησης σε ένα άτομο του οποίου ο άνω αεραγωγός είναι επιρρεπής σε απόφραξη θα προδιαθέσει σε άπνοια/υπόπνοια κατά την περίοδο του υποαερισμού λόγω της υποτονίας του άνω αεραγωγού. Η αναλογία των ασθενών στους οποίους η αναπνευστική σταθερότητα συνεισφέρει στην εμφάνιση της OSA δεν είναι γνωστή, αλλά είναι αντικείμενο έρευνας (Eckert et al, 2009).

## Αποφρακτική Υπνική Άπνοια



**Εικόνα Ε.1** Πολυπνογράφημα ασθενούς με σοβαρού βαθμού αποφρακτική υπνική άπνοια (δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας = 75 γεγονότα ανά ώρα). Ο επαναλαμβανόμενος αποκορεσμός οξυγόνου συμβαίνει λόγω απουσίας ροής αέρα (άπνοια) παρά τις συνεχόμενες αναπνευστικές προσπάθειες (Peri). Σημειώνεται η συσχέτιση των κυμάτων στον καρδιακό ρυθμό (βλέπε HR) που συμβαίνουν κατά τον τερματισμό της άπνοιας και την αφύπνιση από το στάδιο 1 του ύπνου (γκρι πλαίσια στο EEG).

EEG: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, EKG: Ηλεκτροκαρδιογράφημα, HR: Καρδιακός ρυθμός, Peri: Πίεση στο επίπεδο της επιγλωττίδας, Flow: Ροή μετρούμενη μέσω ρινικής μάσκας και πνευμονοταχογράφο, SaO<sub>2</sub>: Κορεσμός οξυγόνου αρτηριακού αίματος.

(Τροποποιημένο από Eckert et al, 2009)

**Πίνακας Ε.1**  
**Συμπτώματα και σημεία της OSA**

Ημερήσια συμπτώματα

Ημερήσια υπνηλία ή κόπωση  
Δυσκολίες στη συγκέντρωση και τη βραχυπρόθεσμη μνήμη  
Κατάθλιψη

Νυκτερινά συμπτώματα

Αφυπνίσεις  
Αϋπνία  
Νυκτουρία

Αναπνευστικές διαταραχές

Ηχηρό ροχαλητό  
Πνιγμονή/προσπάθειες για αναπνοή  
Άπνοιες

Καταστάσεις αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση OSA

Εμμηνόπαυση  
Οικογενειακό ιστορικό OSA  
Υπέρταση  
Εγκεφαλικό επεισόδιο  
Σακχαρώδης διαβήτης  
Κατάχρηση αλκοόλ  
Πνευμονική υπέρταση

Σημεία

Παχυσαρκία άνω τμήματος του σώματος  
Αποφραγμένος φαρυγγικός αεραγωγός  
Οπισθογναθία  
Μειωμένος κρικογενειακός χώρος  
Μακρογλωσσία  
Περιορισμένος πλάγιος περιαμυγδαλικός χώρος  
Οίδημα κάτω άκρων  
Υπερπλασία αμυγδαλών  
Αυξημένο Mallampati σκορ

(Τροποποιημένο από Patil et al, 2007a)

## Πίνακας Ε.2

### Ορισμοί αναπνευστικών γεγονότων και δεικτών

#### Άπνοια

Παύση της ροής του αέρα για τουλάχιστον 10 sec

#### Υπόπνοια

Μείωση της ροής του αέρα που σχετίζεται με ένα EEG εγρήγορσης ή αποκορεσμό οξυαιμοσφαιρίνης. Χαρακτηρίζεται από  $\geq 30\%$  μείωση για τουλάχιστον 10 sec της θωρακο-κοιλιακής κίνησης ή της ροής αέρα σε σύγκριση με τα βασικά επίπεδα, καθώς και από  $\geq 4\%$  αποκορεσμό οξυγόνου.

#### RERA (respiratory effort-related arousal)

Αλληλουχία αναπνοών με αυξανόμενη αναπνευστική προσπάθεια που οδηγεί σε αφύπνιση όπως δείχνεται από την προοδευτικά περισσότερο αρνητική οισοφαγική πίεση για τουλάχιστον 10 sec που προηγείται μιας αφύπνισης με συνέχιση πιο φυσιολογικών πιέσεων. Δεν έχει συμφωνηθεί ένας τελικός κλινικός ορισμός.

#### Αποφρακτικός τύπος άπνοιας

Συνεχόμενη θωρακο-κοιλιακή προσπάθεια στο πλαίσιο μερικής ή ολοκληρωτικής παύσης της ροής του αέρα.

#### Κεντρικός τύπος άπνοιας

Απουσία θωρακο-κοιλιακής προσπάθειας στο πλαίσιο μερικής ή ολοκληρωτικής παύσης της ροής του αέρα.

#### Μικτός τύπος άπνοιας

Ένα αναπνευστικό γεγονός με χαρακτηριστικά τόσο αποφρακτικού όσο και κεντρικού τύπου. Τα μικτά γεγονότα γενικά ξεκινούν χωρίς θωρακο-κοιλιακή προσπάθεια και τελειώνουν με αρκετές θωρακο-κοιλιακές προσπάθειες κατά την αναπνοή.

#### AHI

Αριθμός άπνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ολικού χρόνου ύπνου.

#### Δείκτης άπνοιας

Αριθμός άπνοιών ανά ώρα ολικού χρόνου ύπνου.

#### Δείκτης υπόπνοιας

Αριθμός υποπνοιών ανά ώρα ολικού χρόνου ύπνου.

#### Δείκτης RERA

Αριθμός RERA ανά ώρα ολικού χρόνου ύπνου.

#### Δείκτης αναπνευστικής διαταραχής

Αριθμός άπνοιών, υποπνοιών, και RERAs ανά ώρα ολικού χρόνου ύπνου.

#### Δείκτης κεντρικής άπνοιας

Αριθμός άπνοιών κεντρικού τύπου ανά ώρα ολικού χρόνου ύπνου.

#### Δείκτης μικτής άπνοιας

Αριθμός άπνοιών μικτού τύπου ανά ώρα ολικού χρόνου ύπνου.

(Τροποποιημένο από Kushida et al, 2005)

## 2. Μηχανισμοί υπνικής άπνοιας κεντρικού τύπου

Ο όρος κεντρική υπνική άπνοια (CSA : central sleep apnea), που ορίζεται ως η παύση της ροής το υ αέρα χωρίς την ύπαρξη αναπνευστικής προσπάθειας, χρησιμοποιείται συχνά για την περιγραφή αρκετών διακριτών αλλά αλληλένδετων καταστάσεων. Αυτές περιλαμβάνουν την υψηλού εύρους περιοδική αναπνοή, τη φαρμακο- ή ουσιο-επαγόμενη CSA, την ιδιοπαθή CSA και την αναπνοή Cheyne-Stokes (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Σε αντίθεση με τις συνεχείς αναπνευστικές προσπάθειες που συμβαίνουν στην OSA προκειμένου να υπερνικηθεί η απόφραξη του αεραγωγού, οι διάφορες μορφές της CSA χαρακτηρίζονται από έλλειψη ώθησης για αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ωστόσο, υπάρχει πιθανώς σημαντική επικάλυψη στην παθοφυσιολογία μεταξύ της CSA και της OSA, καθιστώντας λίγο δύσκολη τη διάκριση μεταξύ αυτών των δύο διαταραχών. Τυπικά, η CSA έρχεται ως διάγνωση όταν το 50% ή περισσότερο των παρατηρούμενων άπνοιών κατατάσσονται ως κεντρικές κατά τη διάρκεια μιας ολονύχτιας πολυπνογραφίας. Όπως και η OSA, η CSA διαταράσσει τη συνέχεια του ύπνου λόγω των συχνών νυχτερινών αφυπνίσεων οι οποίες οδηγούν σε υπερβολική ημερήσια υπνηλία και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών (Lanfranchi et al, 2003 ; Javaheri et al, 1998).

Υπάρχει σημαντική διαφορά στον επιπολασμό μεταξύ των διάφορων μορφών CSA. Για παράδειγμα, η ιδιοπαθής CSA είναι σχετικά ασυνήθης · λιγότερο από το 5% των ασθενών που αποτείνονται σε κλινική ύπνου διαγιγνώσκονται με ιδιοπαθή CSA (Malhotra et al, 2004). Επιπλέον, μέσα σε ορισμένους πληθυσμούς ασθενών, για παράδειγμα, σε ασθενείς με αριστερό κοιλιακό κλάσμα εξώθησης λιγότερο από 45%, η παρουσία CSA αναφέρεται ότι είναι περίπου 40% (Javaheri, 2006) και ακόμη υψηλότερη (~60%) σε ασθενείς με πιο σοβαρή καρδιακή νόσο (Brack et al, 2007). Επιπρόσθετα, σε ορισμένες μελέτες, η OSA εμφανίζει την ίδια συχνότητα με την CSA σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Javaheri, 2006). Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ OSA και CSA στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, γεγονός που οδήγησε ορισμένους ερευνητές να συνδυάσουν τις δύο αυτές οντότητες χρησιμοποιώντας τον όρο «διαταραγμένη κατά τον ύπνο αναπνοή» (MacDonald et al, 2008).



## 2.1 Ρύθμιση της αναπνοής κατά την εγρήγορση και τον ύπνο

Κατά την εγρήγορση, υπάρχουν αρκετά ερεθίσματα που ρυθμίζουν την αναπνοή τα οποία είναι είτε απόντα είτε μειορυθμίζονται (downregulation) κατά τη διάρκεια του ύπνου. Για παράδειγμα, οι μη αναπνευστικοί συμπεριφορικοί παράγοντες και η ανεξάρτητη αύξηση στην αναπνευστική ώθηση, γνωστή ως «αναπνευστική ώθηση εγρήγορσης», δεν υπάρχουν κατά την μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο (Orem, 1990). Έτσι, άλλες είσοδοι όπως κεντρικές (από προμηκικούς νευρώνες) και περιφερικές (καρωτιδικό σώμα) μαζί με την ανατροφοδότηση από τις προσαγωγές ίνες των αναπνευστικών μυών, γίνονται ιδιαίτερα σημαντικές για τη ρύθμιση της αναπνοής κατά τον ύπνο. Ωστόσο, ακόμη και σε υγιή άτομα, η απαντητικότητα των χημειούποδοχέων στην υποξία και την υπερκαπνία και η ικανότητα των προσαγωγών ινών των αναπνευστικών μυών να προκαλέσουν αύξηση του αερισμού είναι μειωμένη, ιδιαιτέρως κατά τον REM ύπνο (Wiegand et al, 1988 ; Douglas et al, 1982a, b ; White et al, 1982).

Αυτές, αλλά και άλλες φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την έναρξη του ύπνου, όπως είναι ο μειωμένος τόνος των μυών του άνω αεραγωγού, απολήγουν σε μειωμένο αερισμό σε σχέση με αυτόν που παρατηρείται στην εγρήγορση (Worsnop et al, 1998 ; Kay et al, 1994 ; Dunai et al, 1996). Αν και αυτές οι αλλαγές συμβαίνουν σε όλα τα άτομα, εάν η αφαίρεση της αναπνευστικής ώθησης εγρήγορσης απολήγει σε έκδηλη γρήγορη μείωση στον αερισμό, αυτό το γεγονός από μόνο του μπορεί να επαρκεί για την προαγωγή της υπόπνοιας/άπνοιας ως αποτέλεσμα της καθυστέρησης που απαιτείται για την πρόκληση μιας κατάλληλης αντισταθμιστικής απόκρισης από τους χημειούποδοχείς (Khoo et al, 1991). Πράγματι, δυσρυθμικά αναπνευστικά μοτίβα είναι συχνά κατά την έναρξη του ύπνου ακόμη και σε υγιή άτομα. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, εάν επιτευχθεί σταθερός ύπνος, η μείωση στον αερισμό κατά την έναρξη του ύπνου συνδέεται με μια βαθμιαία αύξηση στην  $P_{aCO_2}$  (~3-8 mm Hg), και εγκαθίσταται ένα νέο, ειδικό για τον ύπνο, σημείο αναφοράς για το διοξείδιο του άνθρακα (~45 mm Hg) (Skatrud et al, 1988).

Η απώλεια των συμπεριφορικών επιρροών που αντιτίθενται ισχυρά στην παύση της αναπνοής κατά την εγρήγορση και η εξάρτηση από τους αναπνευστικούς και χημικούς ανατροφοδοτικούς μηχανισμούς ελέγχου θέτουν όλα τα άτομα σε κίνδυνο εμφάνισης κεντρικής άπνοιας/υπόπνοιας κατά τον ύπνο. Συγκεκριμένα, εάν η

$P_{aCO_2}$  πέσει κάτω από ένα κρίσιμο επίπεδο, γνωστό ως «ουδός άπνοιας», η κεντρική αναπνευστική ώθηση παύει. Ο ουδός άπνοιας είναι τυπικά περίπου 2-6 mm Hg κάτω από το σημείο αναφοράς του ύπνου για το διοξείδιο του άνθρακα (Meza et al, 1998 ; Skatrud and Dempsey, 1983 ; Dempsey, 2005). Ο βαθμός υποκαπνίας που απαιτείται για την επαγωγή άπνοιας φαίνεται να διαμεσολαβείται από τους περιφερικούς χημειοϋποδοχείς (Smith et al, 2007). Σύντομη αφύπνιση (3-15 sec) τυπικά συμβαίνει σε κάθε διαταραγμένο αναπνευστικό γεγονός που σχετίζεται με τον ύπνο, και η ευκολία με την οποία το άτομο αφυπνίζεται (ουδός αφύπνισης) πιθανώς συνεισφέρει στην παθοφυσιολογία της άπνοιας. Επιπρόσθετα, με την αφύπνιση, το σημείο αναφοράς για το διοξείδιο του άνθρακα κατά τον ύπνο (~45 mm Hg) μετακινείται γρήγορα στο επίπεδο εγρήγορσης (~40 mm Hg), δημιουργώντας μια κατάσταση σχετικής υπερκαπνίας, και επανα-εισάγεται η αναπνευστική ώθηση εγρήγορσης, οδηγώντας σε υπεραερισμό. Με τη συνέχιση του ύπνου, η επαγόμενη από την εγρήγορση απόκριση αερισμού οδηγεί σε μειωμένη  $P_{aCO_2}$  έτσι ώστε κεντρική άπνοια μπορεί να προκύψει, εάν η υποκαπνία επαρκεί για να υπερβεί τον ουδό της άπνοιας για το διοξείδιο του άνθρακα (Xie et al, 1994). Έτσι, εκτός από το ότι η διαφορά μεταξύ του ουδού της άπνοιας και του σημείου αναφοράς του διοξειδίου του άνθρακα είναι ένας σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την τάση για εμφάνιση κεντρικής άπνοιας, η αλλαγή στον αερισμό που προκύπτει με την εγρήγορση είναι επίσης μείζονος σημασίας.

### 3. Άλλες Διαταραχές Ύπνου

Η τέταρτη έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών (DSM-IV) ταξινομεί τις διαταραχές του ύπνου με βάση τα διαγνωστικά κλινικά κριτήρια και την πιθανή αιτιολογία. Οι τρεις κύριες κατηγορίες των διαταραχών του ύπνου, στο DSM-IV, είναι οι πρωτογενείς διαταραχές του ύπνου, οι διαταραχές του ύπνου που σχετίζονται με άλλη ψυχική διαταραχή και άλλες διαταραχές του ύπνου που οφείλονται κυρίως σε γενική σωματική κατάσταση ή χρήση ουσιών. Οι διαταραχές που περιγράφονται στο DSM-IV είναι ένα μέρος μόνο των γνωστών διαταραχών του ύπνου και παρέχουν μια βάση για κλινική εκτίμηση (Kaplan and Sadock, 2000) (βλέπε Πίνακα Ε.3 και Ε.4).

Οι δύο κύριες πρωτογενείς διαταραχές του ύπνου είναι οι δυσυπνίες και οι παραϋπνίες. Οι δυσυπνίες αποτελούν ετερογενή ομάδα διαταραχών του ύπνου που περιλαμβάνουν την πρωτογενή αϋπνία, την πρωτογενή υπερυπνία, τη ναρκοληψία, τη συνδεδεμένη με την αναπνοή διαταραχή ύπνου, τη διαταραχή του κερκαδιανού ρυθμού του ύπνου και τη δυσυπνία μη προσδιοριζόμενη αλλιώς. Οι παραϋπνίες περιλαμβάνουν τη διαταραχή εφιαλτών (διαταραχή ονειρικού άγχους), τη διαταραχή ενύπνιου τρόμου, τη διαταραχή υπονοβασίας και την παραϋπνία μη προσδιοριζόμενη αλλιώς.

Στις διαταραχές ύπνου που σχετίζονται με άλλη ψυχική διαταραχή εντάσσεται η αϋπνία και η υπερυπνία που διαρκεί τουλάχιστον για ένα μήνα και σχετίζεται στενά με παθοφυσιολογικά και συμπεριφεριολογικά συμπτώματα ευκρινών ψυχικών διαταραχών.

Στην τρίτη κατηγορία εμπίπτει κάθε τύπος διαταραχής ύπνου (π.χ. αϋπνία, υπερυπνία, παραϋπνία ή συνδυασμός το  $\psi$ ) που μπορεί να οφείλεται στη γενική σωματική κατάσταση. Η γνώση για την ύπαρξη αυτών των καταστάσεων και η λήψη ενός καλού ιατρικού ιστορικού οδηγεί συνήθως στην ορθή διάγνωση. Η θεραπεία, όταν είναι εφικτή, συνίσταται στην αντιμετώπιση της υποκείμενης σωματικής κατάστασης. Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται και οι διαταραχές ύπνου που οφείλονται σε ουσίες. Εδώ, σύμφωνα με το DSM-IV ο κλινικός θα πρέπει να προσδιορίσει επίσης εάν η έναρξη της διαταραχής συνέβη στη διάρκεια τοξίκωσης ή στέρησης.

### Πίνακας Ε.3

#### Συνήθεις Αιτίες Αϋπνίας

Σύμπτωμα	Αϋπνίες δευτερογενείς, λόγω ιατρικού προβλήματος	Αϋπνίες δευτερογενείς, λόγω ψυχιατρικών ή περιβαλλοντικών καταστάσεων
<u>Δυσκολίες έναρξης ύπνου</u>	Κάθε επώδυνη ή δυσφορική κατάσταση Βλάβες του ΚΝΣ	Άγχος Μυική τάση Αλλαγές περιβάλλοντος Διαταραχή κικκάδιου ρυθμού ύπνου
<u>Δυσκολία διατήρησης ύπνου</u>	Σύνδρομο υπνικής άπνοιας Νυχτερινή μυοκλονία και σύνδρομο ανήσυχων ποδιών Διαιτητικοί παράγοντες (πιθανό) Επεισοδικά συμβάντα (παραϋπνίες) Άμεση επίδραση ουσιών Στέρηση ουσιών Αλληλεπιδράσεις ουσιών Ενδοκρινικές ή μεταβολικές νόσοι Λοιμώξεις, νεοπλασματικές ή άλλες νόσοι Επώδυνες ή δυσφορικές καταστάσεις Εγκεφαλικές – υποθαλαμικές βλάβες ή νόσοι Υπερήλικες	Κατάθλιψη, ειδικότερα πρωτογενής Περιβαλλοντικές αλλαγές Διαταραχή κικκάδιου ρυθμού ύπνου Διαταραχή μετά από τραυματικό στρες Σχιζοφρένεια
<i>(Τροποποιημένο από Kaplan and Sadock, 2000)</i>		

Πίνακας Ε.4

Συνήθεις Αιτίες Υπερυπνίας		
Σύμπτωμα	Κυρίως ιατρικές	Κυρίως Ψυχιατρικές ή Περιβαλλοντικές
<u>Υπερβολικός ύπνος</u>	<p>Σύνδρομο Kleine-Levin</p> <p>Υπερυπνία σχετιζόμενη με τον έμμηνο κύκλο</p> <p>Μεταβολικές ή τοξικές καταστάσεις</p> <p>Καταστάσεις εγκεφαλοπάθειας</p> <p>Αλκοόλ και χρήση κατασταλτικών φαρμάκων</p> <p>Στέρηση διεγερτικών ουσιών</p>	<p>Κατάθλιψη (ενίοτε)</p> <p>Αποφευκτικές αντιδράσεις</p>
<u>Υπερβολική ημερήσια υπνηλία</u>	<p>Ναρκοληψία και ανάλογα σύνδρομα</p> <p>Υπνική άπνοια</p> <p>Σύνδρομο υποαερισμού</p> <p>Υπερθυρεοειδισμός και άλλες μεταβολικές και τοξικές καταστάσεις</p> <p>Αλκοόλ και κατασταλτικά φάρμακα</p> <p>Στέρηση διεγερτικών ουσιών</p> <p>Στέρηση ύπνου ή ανεπαρκής ύπνος</p> <p>Κάθε κατάσταση που προκαλεί σοβαρή αϋπνία</p>	<p>Κατάθλιψη (ενίοτε)</p> <p>Αποφευκτικές αντιδράσεις</p> <p>Διαταραχή κερκάρδιου ρυθμού</p>

*(Τροποποιημένο από Kaplan and Sadock, 2000)*

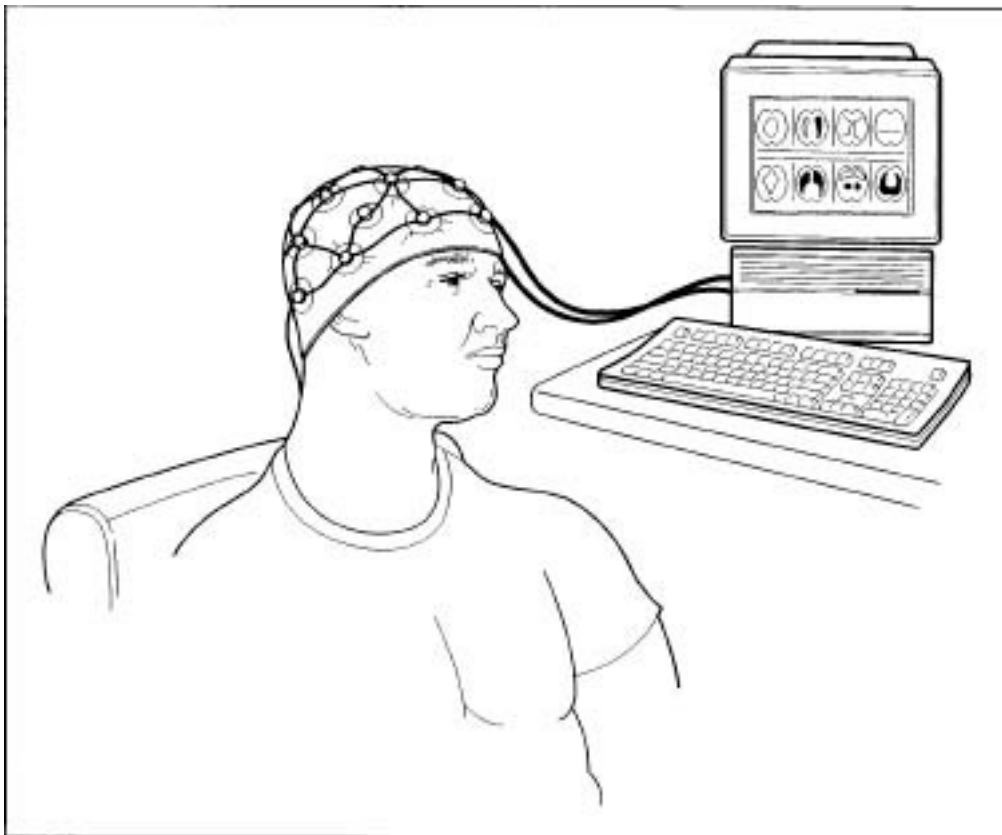
# Ε

## ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΝΗΛΙΑΣ

---

### 1. Ηλεκτροεγκεφαλική (EEG) παρακολούθηση του ύπνου

Λίγες από τις πολυ-ημερήσιες (multiday) μελέτες σε ανθρώπους που έγιναν με τη χρήση συνεχούς ηλεκτροεγκεφαλικής παρακολούθησης του ύπνου και της εγρήγορσης σχετίζονται στην πραγματικότητα με την μέτρηση της τάσης για ύπνο. Με την τεχνική αυτή ανιχνεύεται, συλλέγεται, ενισχύεται και καταγράφεται η βιοηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου από το τριχωτό δέρμα της κεφαλής (βλέπε Εικόνα ΣΤ.1). Τα σήματα, που καταγράφονται με γραφίδα μελάνης σε κινούμενο χαρτί, αποτελούν τη συνισταμένη της μετασυναπτικής δραστηριότητας των δενδριτών των ανωτέρων στιβάδων του φλοιού. Η συσκευή καταγραφής ονομάζεται ηλεκτροεγκεφαλογράφος (Παναγής, 2002).



Εικόνα ΣΤ.1. Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος.  
(Από *How Products Are Made*, n.d.)

Οι δύο κύριοι στόχοι τέτοιων μελετών είναι η εντόπιση επεισοδιακών ανωμαλιών στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, όπως είναι επιληπτικές κρίσεις (Offenbacher et al, 1986), ή η μελέτη κερκαδικών κύκλων στον ύπνο ή την εγρήγορση (Torsvall et al, 1989). Αν και όλες αυτές οι μελέτες επιτυγχάνουν το στόχο τους και τα ευρήματα μπορούν να αναπαραχθούν και εμφανίζουν αντικειμενικές ημερήσιες αλλαγές στην εγρήγορση και τον ύπνο τόσο σε ασθενείς όσο και σε υγιή άτομα, καμία δεν κατάφερε να διαφοροποιήσει ποσοτικά την τάση για ύπνο μεταξύ των ατόμων ή να ανιχνεύσει την παρουσία μιας μη φυσιολογικής τάσης για ύπνο. Σε μία από τις πρώτες μελέτες στην οποία οι ερευνητές επέτρεπαν στους συμμετέχοντες να έχουν μικρής διάρκειας ύπνους κατά τη διάρκεια της «ημέρας» ενώ βρίσκονταν υπό συνθήκες χρονικής απομόνωσης, οι Schaefer et al (1967) ανέφεραν μια τάση των ανθρώπων να κοιμούνται για περίπου 212 λεπτά το «απόγευμα». Θα μπορούσαν οι κερκαδικές EEG μελέτες να είναι χρήσιμες στην ποσοτικοποίηση της ατομικής τάσης για ύπνο, αλλά αυτό δεν ήταν ζητούμενο μέσα στην έρευνά τους. Για μεθοδολογικούς και επιστημονικούς λόγους, οι συμμετέχοντες σε αυτού του είδους τις μελέτες ενθαρρύνονται να έχουν μόνο μια περίοδο ύπνου για κάθε κερκαδικό κύκλο (Cambell and Zully, 1989).

Έτσι, οι περισσότερες κερκαδικές μελέτες ήταν σχεδιασμένες για την μέτρηση συνολικών κερκαδικών μοτίβων, όχι για την ανίχνευση της δομής των κύκλων ύπνου ενός ατόμου ή για τη σύγκριση της υπνηλίας ενός ατόμου με ένα άλλο άτομο. Το 1976, ωστόσο, ο Kripke πρότεινε ότι οι μελέτες του κερκαδικού ρυθμού θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην κατανόηση διαταραχών του ύπνου, όπως είναι η ναρκοληψία. Ορισμένες κλινικές μελέτες χρησιμοποίησαν EEG παρακολούθηση της τάσης για ύπνο όλο το εικοσιτετράωρο ασθενών με διαταραχές ύπνου. Τα ευρήματα αρκετών μελετών έδειξαν ότι οι ασθενείς με ναρκοληψία, οι οποίοι χαρακτηριστικά παραπονιούνται για υπερβολική υπνηλία, δεν κοιμούνται σημαντικά περισσότερο σε σχέση με τα υγιή άτομα όταν εξετάζονται για περιόδους των 24 ή 48 ωρών (Baldy-Moulinier et al, 1976 ; Billiard et al, 1986 ; Broughton et al, 1988). Ο ύπνος των ασθενών με ναρκοληψία εμφανίζεται να είναι λιγότερο παγιωμένος σε σχέση με τον ύπνο υγιών ατόμων και συμβαίνει σε πολλές βραχείες περιόδους. Ο Pollak και οι συνεργάτες του (1990, 1992) επέκτειναν αυτήν την κλινική έρευνα των κερκαδικών ρυθμών αξιολογώντας άτομα με ναρκοληψία σε πραγματική χρονική απομόνωση και βρήκαν ότι οι ασθενείς με ναρκοληψία είχαν όντως περισσότερες περιόδους ύπνου ανά κερκαδικό κύκλο σε σχέση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου αλλά ότι ο ολικός

χρόνος ύπνου των ασθενών δεν ήταν μεγαλύτερος σε σύγκριση με αυτόν των υγιών ατόμων.

Οι σύγχρονες EEG τεχνικές για την μέτρηση της τάσης για ύπνο δεν αναπτύχθηκαν μέσα από τις μελέτες του κερκαδικού ρυθμού, αλλά προέκυψαν μέσα από την έρευνα του ύπνου πάνω στις ιδιότητες του λεγόμενου ανθρώπινου κλάσματος του ύπνου των 1 προς 2 (δηλαδή, 8 ώρες ύπνου για κάθε 16 ώρες εγρήγορσης) (Weitzman et al, 1974 ; Carskadon and Dement, 1975 ; Webb and Agnew, 1975 ; Mitler et al, 1982a). Οι ερευνητές του ύπνου μετρούν την τάση για ύπνο στη διάρκεια του εικοσιτετραώρου επιτρέποντας 1 ώρα ύπνου για κάθε 3 ώρες, ή 30 λεπτά ύπνου για κάθε 90 λεπτά, ή 3 ώρες ύπνου για κάθε 9 ώρες. Ο Lavie και οι συνεργάτες του (1981, 1984, 1986, 1989) επέκτειναν αυτήν την προσέγγιση διατηρώντας το βασικό κλάσμα ύπνου αλλά μετακινώντας το σε υπερβραχείες περιόδους (π.χ. 7 λεπτά ύπνου κάθε 20 λεπτά). Με τέτοιους ύπνους υπερβραχείας διάρκειας, η μέτρηση της τάσης για ύπνο σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή μέσα στο 24ωρο δεν επηρεάζεται σημαντικά από τον ύπνο που μπορεί να έχει αθροιστεί από προηγούμενες περιόδους ξεκούρασης όπως σε πρωτόκολλα που επιτρέπουν στο άτομο να κοιμάται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Στις μελέτες αυτές, το μοτίβο των δύο κορυφών είναι και πάλι εμφανές, παρουσιάζοντας μια γρήγορη αύξηση της τάσης για ύπνο γύρω στις 8.00 μμ, και ένα ευρύ «πλατό» (plateau) το οποίο ξεκινά από τα μεσάνυχτα περίπου μέχρι τις 6.00 πμ. Μία μικρότερη αύξηση στην τάση για ύπνο συμβαίνει μεταξύ 1.00 και 3.00 μμ, ενώ δεν παρατηρείται καθόλου τάση για ύπνο γύρω στις 6.00 με 7.00 μμ, φαινόμενο στο οποίο ο Lavie αναφέρεται ως «απαγορευμένη ζώνη». Το γενικό μοτίβο αυτής της έρευνας συμβαδίζει με τα ευρήματα των Carskadon et al (1975) όπου επέτρεπαν 30 λεπτά ύπνου για κάθε 90 λεπτά εγρήγορσης κατά τη διάρκεια του 24ωρου καθώς και με το χρονικό μοτίβο των ακούσιων επεισοδίων ύπνου που αναφέρονται από συμμετέχοντες που προσπαθούν να παραμείνουν ξύπνιοι σε μια χρονική περίοδο 24 ωρών (Richardson et al, 1982 ; Carskadon, 1990).

## 2. Κλίμακες αυτο-αναφοράς

Οι πρώτες προσπάθειες αξιολόγησης της υπνηλίας ήταν μάλλον οι υποκειμενικές κλίμακες αυτο-αναφοράς οι οποίες καταγράφουν τις αυθόρμητες σκέψεις και τα σχόλια ενός ατόμου για τα επίπεδα ενέργειας, ικανότητας για



λειτουργικότητα και επιθυμίας για ύπνο (Kleitman, 1963). Αναπτύχθηκαν τεχνικές συνέντευξης και ερωτηματολογίων για την προτυποποίηση της διαδικασίας και για την καλύτερη περιγραφή του χρόνου κάθε μέτρησης. Η αυτο-αξιολόγηση της υπνηλίας μέσω κλιμάκων βαθμονόμησης είναι η πιο οικονομική, απλή και γρήγορη μέθοδος για την μέτρηση της υπερβολικής υπνηλίας, αλλά έχει ορισμένα μειονεκτήματα τα οποία είναι σύμφυτα με τις μετρήσεις αυτο-αναφοράς, όπως είναι η μη σκόπιμη προκατάληψη-προδιάθεση, και η σκόπιμη παραποίηση. Αδρά αυτά τα εργαλεία αξιολόγησης μπορούν να διαιρεθούν σε 2 κατηγορίες : την απλή αυτο-αναφορά το υ επιπέδου της υπνηλίας που βιώνεται και την αξιολόγηση ενός πιο συνολικού επιπέδου υπνηλίας βάσει της υπολογιζόμενης τάσης για ύπνο σε ποικίλες καθημερινές καταστάσεις. Κλίμακες βαθμονόμησης της πρώτης κατηγορίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση βραχυπρόθεσμων αλλαγών στην υπνηλία, με άλλα λόγια για την αξιολόγηση της υπνηλίας κατάστασης (state sleepiness). Η δεύτερη κατηγορία των τεστ παρέχει μία ένδειξη του συνολικού υ επιπέδου υπνηλίας ενός υποκειμένου, πιθανώς προσεγγίζοντας μια πιο «ιδιοσυγκρασιακή» πλευρά της υπνηλίας. Εάν χρησιμοποιήσει κάποιος τις κλίμακες θα πρέπει να έχει υπόψη του δύο κύρια προβλήματα. Πρώτον, οι άνθρωποι συχνά παρερμηνεύουν συμπτώματα κούρασης και ανίας ως υπνηλία. Δεύτερον, η σοβαρότητα της υπνηλίας συνήθως υποεκτιμάται, κυρίως στους ναρκοληπτικούς (Moldofsky, 1992), λόγω ανικανότητας συνειδητοποίησης του εύρους της υπνηλικής τους κατάστασης. Μία μελέτη των Pilcher and Walters (Pilcher and Walters, 1997) παρουσίασε ότι όσο υψηλότερο είναι το επίπεδο της υπνηλίας, τόσο λιγότερο ακριβή είναι τα υποκείμενα στην αξιολόγηση του δικού τους επιπέδου υπνηλίας.

Μεταξύ των πιο ευρέως χρησιμοποιούμενων κλιμάκων αυτο-αναφοράς είναι η Stanford Sleepiness Scale (SSS) (Hoddes et al, 1973). Τα υποκείμενα συμπληρώνουν αυτήν τη φόρμα επιλέγοντας μία από τις επτά δηλώσεις που περιγράφουν το βαθμό υπνηλίας τους, οι οποίες κυμαίνονται από την πλήρη εγρήγορση μέχρι την έντονη υπνηλία. Ανάμεσα στα πλεονεκτήματα της SSS είναι το ότι μπορεί να χορηγηθεί πολλές φορές την ημέρα, ότι συσχετίζεται με προτυποποιημένα μέτρα απόδοσης, και ότι αντανακλά τις επιδράσεις της απώλειας ύπνου. Όμως, όλα τα επίπεδα της SSS μπορούν να παρατηρηθούν σε φυσιολογικά άτομα, σε υγιή άτομα που έχουν υποστεί αποστέρηση ύπνου, καθώς και σε ασθενείς με διαταραχές ύπνου κατά τη διάρκεια του 24ωρου. Έτσι, η SSS δεν παρέχει κάποια σαφή διαδικασία για τον καθορισμό του τι είναι φυσιολογικό και τι όχι. Επιπλέον, οι Dement et al (1978) κατέγραψαν έντονες

ασυμφωνίες μεταξύ των υψηλών SSS αξιολογήσεων στο επίπεδο 1 και 2 και των αδρών συμπεριφορικών δεικτών του ύπνου, όπως είναι τα κλειστά βλέφαρα και το ροχαλητό σε ασθενείς σε υπνική άπνοια. Αυτοί οι ερευνητές έχουν προτείνει ότι τέτοιες διαφωνίες προέρχονται είτε από την αδυναμία του υποκειμένου να κατανοήσει ποια πραγματικά είναι η φυσιολογική εγρήγορση λόγω έλλειψης κατάλληλου πλαισίου αναφοράς, είτε από απλή άρνηση. Μία εναλλακτική εξήγηση είναι ότι η ασυμφωνία αυτή μπορεί να αντανakλά απλώς διαφορετικές πλευρές του φαινομένου. Εκτός της SSS, άλλες κλίμακες αυτο-αναφοράς που μετρούν οξύ επίπεδο υπνηλίας είναι οι Karolinska Sleepiness Scale (Akerstedt and Gillberg, 1990), και Visual Analogue Scale.

Μία άλλη συχνά χρησιμοποιούμενη κλίμακα αυτο-αναφοράς είναι η Epworth Sleepiness Scale (ESS), η οποία επινοήθηκε από τον M.W. Johns στο νοσοκομείο Epworth στην Μελβούρνη της Αυστραλίας (Johns, 1991). Η ESS ζητά από τα υποκείμενα να χρησιμοποιήσουν έναν αριθμό από το 0 έως το 3 (ποτέ, ελαφρώς, μέτρια, και υψηλή, αντίστοιχα) που αντιπροσωπεύει την πιθανότητα να αποκοιμηθούν σε διάφορες καταστάσεις. Ένα ESS σκορ μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 0 και 24. Η ESS κλίμακα στατιστικά μπορεί να διακρίνει φυσιολογικά άτομα από ασθενείς με διαταραχές ύπνου που χαρακτηρίζονται από το σύμπτωμα της υπερβολικής υπνηλίας. Η ESS, επίσης, συσχετίζεται με τους λανθάνοντες χρόνους έλευσης του ύπνου που καθορίζονται με EEG και μετρούνται τη νύχτα ή κατά τη διάρκεια της ημέρας και αντανakλά όντως αλλαγές στην υπνηλία που σχετίζονται με βελτίωση της υπνικής άπνοιας λόγω θεραπευτικής παρέμβασης (Johns, 1992). Η ESS θεωρείται έγκυρη και αξιόπιστη κλίμακα αυτο-αναφοράς. Ωστόσο, δεν είναι σχεδιασμένη να χρησιμοποιείται σε διάφορες χρονικές στιγμές της ημέρας ή παρουσία βραχυπρόθεσμων συνθηκών, όπως είναι η οξεία απώλεια ύπνου, οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την τάση για ύπνο.

Εκτός της ESS, μία άλλη κλίμακα αυτο-αναφοράς που μετρά το συνολικό επίπεδο υπνηλίας είναι η SWAI (sleep-wake activity inventory). Όσον αφορά τη SWAI, μας ενδιαφέρουν κυρίως δύο υποκλίμακές της. Η μία μετρά το βαθμό της ημερήσιας υπνηλίας με παρόμοιο τρόπο με αυτόν της ESS. Η άλλη αφορά την έναρξη του νυχτερινού ύπνου.

Οι ESS και SWAI, είναι, όπως και είχαν σχεδιασθεί, ανεξάρτητες των βραχυπρόθεσμων αποκλίσεων στην υπνηλία ανάλογα με το χρόνο της ημέρας και ανεξάρτητες των δια-ημερησιακών αποκλίσεων (Johns, 1994). Είναι σχεδιασμένες να

μετρούν ένα γενικό επίπεδο ημερήσιας υπνηλίας, ιδωμένου ως ενός σταθερού ατομικού χαρακτηριστικού. Η εγκυρότητα της ESS ως ενός μέτρου της «ιδιοσυγκρασιακής» υπνηλίας υποστηρίζεται περαιτέρω από την ικανοποιητική test-retest αξιοπιστία της μετά από 5 μήνες (Johns, 1992). Τα αποτελέσματα της SWAI δείχνουν διαφορές στο μέσο ποσό του ύπνου και η εσωτερική σταθερότητα (internal consistency) του οργάνου είναι καλή (Johnson et al, 1999). Και οι δύο κλίμακες μπορούν να κάνουν τη διάκριση μεταξύ των φυσιολογικών και παθολογικών επιπέδων υπνηλίας (Johns, 1991 ; Rosenthal et al, 1993). Μια πρόσφατη μελέτη, χρησιμοποιώντας receiver operator χαρακτηριστικές καμπύλες, μια δυνατή μέθοδο στατιστικής ανάλυσης, έδειξε ότι η ESS παρουσιάζει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα όσον αφορά τη ναρκοληψία σε σύγκριση με τα MWT και MSLT (Johns, 2000).

Σύμφωνα με τους σχεδιαστές της ESS, τα αποτελέσματα του τεστ θα είναι εύκολο να παρεκταθούν, καθώς είναι μια εκτίμηση της μέσης τάσης για ύπνο σε διαφορετικές καθημερινές καταστάσεις (Johns, 1998).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ακρίβεια των ESS και SWAI εξαρτάται από το πόσο αντιλαμβάνονται τα υποκείμενα ότι αποκοιμούνται. Αυτό δεν συμβαίνει πάντα, καθώς έχει δειχθεί σε μια μελέτη των Reyner και Horne (Reyner and Horne, 1998), ότι το 20 % των υποκειμένων καθαρά υποεκτίμησαν τον κίνδυνο να αποκοιμηθούν. Ωστόσο μια μελέτη των Van et al (Van et al, 1999) βρήκε ότι σε μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression) τα αποτελέσματα της ESS συσχετίζονται με τα αποτελέσματα του MSLT μόνον όταν η ESS συμπληρωνόταν από άλλους, όχι από τα ίδια τα υποκείμενα. Αυτό προφέρει μια εξήγηση για την έλλειψη ισχυρής συσχέτισης της ESS με το MSLT (Johns, 2000 ; Benbadis et al, 1999). Ο Johns (Johns, 2000) βρήκε από 9 αναφορές μία μέση συσχέτιση 0.30 μεταξύ των δύο τεστ, αν και στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά όχι σε όλες, η σχέση ήταν στατιστικά σημαντική.

Τέλος, αυτή η φανερή διαφορά μεταξύ των υποκειμενικών κλιμάκων αξιολόγησης και των αντικειμενικών μετρήσεων της υπνηλίας (Johnson et al, 1991 ; Cook et al, 1988) έχει τονιστεί πολλές φορές. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι η υπνηλία είναι μια πολύπλευρη έννοια, όπως έχει ήδη συζητηθεί, και ότι τέτοιες διαφορές είναι μάλλον αναμενόμενες.

### 3. Τεχνικές που βασίζονται στο EEG

Όταν ζητηθεί από κάποιον που δεν νυστάζει να κοιμηθεί, τότε, όπως είναι λογικό, θα παρέρθει μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για να δημιουργηθούν στο EEG κύματα ύπνου σε σύγκριση με κάποιον που νιώθει υπνηλικός. Το 1976, οι Carskadon et al μελέτησαν το νυχτερινό ύπνο 112 ασθενών με αϋπνία και βρήκαν ότι ο χρόνος που παρερχόταν μέχρι να αποκοιμηθούν βάσει EEG κριτηρίων (λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου) ποικίλε σημαντικά. Επιπλέον, η κατανομή των λανθάνοντων χρόνων έλευσης ύπνου για την ομάδα των ασθενών με αϋπνία δεν φαινόταν ιδιαίτερα διαφορετική από αυτήν των ομάδων ανθρώπων που δεν υπέφεραν από αϋπνία.

Επίσης, ενδιαφέρον ήταν το εύρημα ότι αυτοί οι ασθενείς υπερεκτιμούσαν το χρονικό διάστημα που παρερχόταν μέχρι να αποκοιμηθούν. 60 άτομα από τους συμμετέχοντες στην μελέτη (49%) υπερεκτίμησαν το λανθάνοντα χρόνο έλευσης ύπνου κατά περισσότερο από 15 λεπτά, και 15 ασθενείς (12%) υπερεκτίμησαν το χρόνο αυτό κατά περισσότερο από 60 λεπτά. Αυτού του είδους η απόκλιση μεταξύ υποκειμενικών και αντικειμενικών μετρήσεων της τάσης για ύπνο είναι ο κύριος λόγος που οι ερευνητές του ύπνου επιδιώκουν να έχουν μετρήσεις που βασίζονται στο EEG όσον αφορά την τάση για ύπνο.

### 4. Συνεχόμενες και 24ωρες μετρήσεις

Έχουν ήδη αναφερθεί οι συνεχόμενες EEG μελέτες του ύπνου και της εγρήγορσης καθώς και αυτές που ακολουθούν το ονομαζόμενο κλάσμα του ύπνου των 1/3 ύπνος και 2/3 εγρήγορση. Τέτοιες προσεγγίσεις έχουν βέβαια το πλεονέκτημα της αντικειμενικότητας. Έχουν δείξει ότι οι παράγοντες της ημερήσιας απόκλισης στην τάση για ύπνο και την αποστέρηση ύπνου μπορούν να διαχωριστούν αντικειμενικά (Lavie and Scherson, 1981 ; Lavie and Zomer, 1984 ; Lavie, 1986 ; Lavie and Segal, 1989) και ότι η απώλεια ύπνου, γενικά, αυξάνει τη συνολική τάση για ύπνο αλλά δεν επηρεάζει ιδιαίτερα το 24ωρο μοτίβο των διακυμάνσεων.

Οι 24ωρες EEG μελέτες, ωστόσο, είναι δαπανηρές και δεν μπορούν να εφαρμοστούν εύκολα στους διαγνωστικούς σκοπούς της κλινικής πράξης ή τους σκοπούς διαλογής (screening). Επιπλέον, δεν υπάρχουν διαθέσιμες οδηγίες πάνω στον τρόπο ποσοτικοποίησης της τάσης για ύπνο (βάσει του ολικού χρόνου ύπνου,

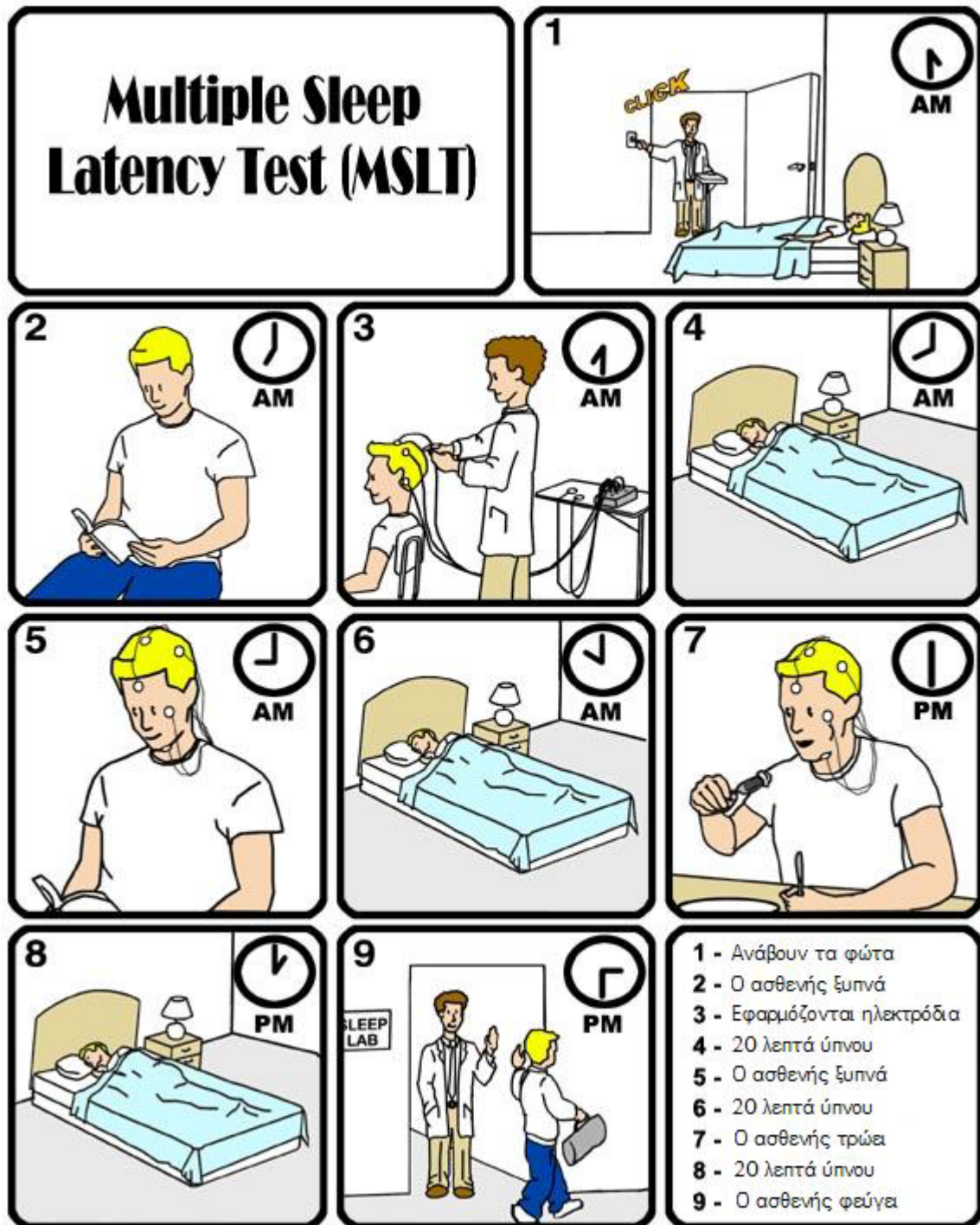
τον αριθμό των επεισοδίων του ύπνου, το ποσό μιας συγκεκριμένης φάσης ύπνου (κλπ) ή πάνω στον τρόπο διαφοροποίησης των φυσιολογικών από τα μη φυσιολογικά μοτίβα ύπνου.

## 5. MSLT

Το MSLT (Multiple Sleep Latency Test) είναι ένα κλινικό και ερευνητικό εργαλείο που βασίζεται στο EEG και δημιουργήθηκε στο πανεπιστήμιο του Stanford (Richardson et al, 1978 ; Mitler et al, 1979). Η τεχνική αναπτύχθηκε μέσα από μελέτες πάνω στο κλάσμα του ύπνου των ανθρώπων (Carskadon et al, 1975). Το MSLT σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της τάσης για ύπνο μόνο κατά τη διάρκεια της ημέρας και διεξάγεται μετά από μία προτυποποιημένη νύχτα στο εργαστήριο ύπνου.

Οι λεπτομέρειες του πρωτοκόλλου του MSLT έχουν δημοσιευθεί από τους Richardson et al (1978) και Carskadon et al (1986). Η βασική αρχή είναι ότι ένα άτομο το οποίο διατηρούσε κανονικό μοτίβο ωρών ύπνου και εγρήγορσης πριν το τεστ, περνά μία νύχτα στο εργαστήριο ύπνου. Κατόπιν, μόλις ξυπνήσει το πρωί, επιτρέπονται στο άτομο 4, 5 ή 6 ευκαιρίες για ύπνο των 20 λεπτών με διαλείμματα των 2 ωρών μεταξύ των ευκαιριών αυτών (βλέπε Εικόνα ΣΤ.2). Ο λανθάνων χρόνος έλευσης του ύπνου (ο χρόνος που παρέρχεται από το σημείο που τα φώτα σβήνουν μέχρι την ανίχνευση του πρώτου επεισοδίου ύπνου στο EEG) καθορίζεται ηλεκτροεγκεφαλικά σε κάθε δοκιμασία του MSLT. Μετά, υπολογίζεται και ερμηνεύεται ο μέσος λανθάνων χρόνος.

Άλλες παράμετροι, όπως είναι η διάρκεια και ο τύπος του ύπνου, μπορούν επίσης να καθοριστούν, ανάλογα με το εάν το MSLT χρησιμοποιείται για κλινικούς ή ερευνητικούς σκοπούς. Ο Mitler (Mitler, 1990 ; Mitler et al, 1990) εξετάζοντας 17 υγιή άτομα ανέφερε τους μέσους λανθάνοντες χρόνους έλευσης ύπνου για κάθε μία από τις 5 ευκαιρίες για ύπνο στο MSLT τεστ. Το MSLT, παρότι δεν είναι μια 24ωρη μέτρηση της τάσης για ύπνο, μετρά όντως το ημερήσιο επίπεδο της τάσης για ύπνο και συλλαμβάνει την απογευματινή αύξηση στην τάση αυτή καθώς και την επόμενη πτώση της αργά το απόγευμα («απαγορευμένη ζώνη» του Lavie) και νωρίς το πρωί.



Εικόνα ΣΤ. 2. Περιγραφή της διαδικασίας του MSLT τεστ.  
(Τροποποιημένο από ENT and Allergy Associates, n.d.a)

Το MSLT είναι ένα έγκυρο ερευνητικό και κλινικό εργαλείο το οποίο χρησιμοποιείται παγκοσμίως (Thorpy, 1992), ενώ έχουν δημοσιευθεί κανονιστικές (normative) τιμές για συμμετέχοντες διαφόρων ηλικιών (Carskadon, 1990 ; Carskadon et al, 1980). Ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά του MSLT είναι ότι σαφώς αντανακλά τις επιδράσεις της πειραματικής αποστέρησης ύπνου (Carskadon and Dement, 1982a, 1981), όμως μόνο τις ώρες της ημέρας. Εάν υπάρχει μείωση του προηγου ύπνου σε σχέση με τα επίπεδα αναφοράς, το MSLT εμφανίζει μία αύξηση στην τάση για ύπνο σε σχέση με τα αναφορικά επίπεδα. Σε αντίθεση με τις 24ωρες τεχνικές μέτρησης της τάσης για ύπνο, το MSLT ήταν το πρώτο αντικειμενικό εργαλείο το οποίο μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε μια προτυποποιημένη, ευρεία βάση για την μελέτη της αυξημένης ή υπερβολικής τάσης για ύπνο που απορρέει από έλλειψη ύπνου, χρήση φαρμάκων ή νόσο. Το MSLT μπορεί να διακρίνει ασθενείς με υπερβολική υπνηλία από τα υγιή άτομα (Richardson et al, 1978) και μπορεί να ανιχνεύσει τις ημερήσιες επιδράσεις ενός μακράς δράσης υπνωτικού χαπιού (Mitler et al, 1984).

Οι οδηγίες για τη διαγνωστική χρήση του MSLT είναι διαθέσιμες από το 1978. Δείχνουν ότι ένας μέσος λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου μικρότερος των 5 λεπτών μπορεί να θεωρηθεί παθολογικός (Richardson et al, 1978) και ένας μέσος λανθάνων χρόνος μεταξύ 5 και 10 λεπτών μπορεί να θεωρηθεί μη φυσιολογικός ή οριακός, ανάλογα με τα κλινικά συμπτώματα (Diagnostic Classification Steering Committee, 1990). Τα κυριότερα μειονεκτήματα του MSLT είναι ότι, αν και είναι περισσότερο εύκολο να γίνει σε σύγκριση με μια 24ωρη μελέτη, παραμένει αρκετά δύσχρηστο και ακριβό. Επιπλέον, δεν είναι κατάλληλο ως εργαλείο διαλογής για την ταυτοποίηση μη φυσιολογικά υπνηλικών ατόμων σε έναν πληθυσμό.

Το MSLT υπόκειται επίσης σε ορισμένα ερμηνευτικά και θεωρητικά προβλήματα όταν χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της τάσης για ύπνο σε άτομα που παραπονιούνται για δυσκολία στο να παραμείνουν ξυπνητά : (1) οι οδηγίες του MSLT («Προσπάθησε να κοιμηθείς») έρχονται σε σύγκρουση με αυτό που αισθάνονται τα άτομα που έχουν πρόβλημα στο να παραμείνουν ξύπνια, (2) ένα άτομο που έχει ένα ίδιον συμφέρον στο να εμφανιστεί φυσιολογικό στο MSLT τεστ μπορεί να αγνοήσει τις οδηγίες και να προσπαθήσει να παραμείνει ξυπνητό σε κάθε δοκιμή του MSLT, και (3) το MSLT μπορεί να μην αντανακλά αλλαγές στην τάση για ύπνο οι οποίες απορρέουν από την αγωγή πολύ υπνηλικών ασθενών με ναρκοληψία ή υπνική άπνοια, ακόμη και αν οι ασθενείς αναφέρουν βελτίωση (Mitler

et al, 1982a). Επίσης, αρκετά νωρίς επισημάνθηκε ότι η δοκιμασία δεν μπορεί να διαχωρίσει την ικανότητα που έχει κάποιος να αποκοιμάται από την ανάγκη για ύπνο (Stepanski et al, 1988). Το να μην μπορεί κάποιος να κοιμηθεί γρήγορα δεν μπορεί να εξισωθεί με το ότι δεν έχει ανάγκη για ύπνο. Από την άλλη, η ικανότητα κάποιου να κοιμάται εύκολα δεν είναι απαραίτητως προβληματική. Αυτές οι ασυμφωνίες μπορεί να συμβαίνουν επειδή ο λανθάνων χρόνος έλευσης του ύπνου πιθανώς είναι μια λειτουργία τόσο του επιπέδου της ανάγκης για ύπνο όσο και του επιπέδου της εγρήγορσης. Η επιρροή του παράγοντα της εγρήγορσης πάνω στην υπνηλία έχει αγνοηθεί ευρέως στο MSLT. Το περιβάλλον της δοκιμασίας είναι σχεδιασμένο ώστε να απομακρύνει όσο το δυνατόν περισσότερους παράγοντες εγρήγορσης και συνεπώς υποτέθηκε ότι η επίδραση της εγρήγορσης ήταν αμελητέα. Ωστόσο, ο παράγοντας της εγρήγορσης δεν μπορεί ποτέ να αποκλεισθεί τελείως, καθώς μέρος αυτού δημιουργείται εσωτερικά και είναι κατά πολύ ανεξάρτητος του περιβάλλοντος.

## 6. MWT

Το MWT (Maintenance of Wakefulness Test) είναι μια παραλλαγή του MSLT η οποία αναπτύχθηκε αρχικά για να παρακαμφτούν ορισμένα από τα ερμηνευτικά και θεωρητικά προβλήματα του MSLT (Mitler et al, 1982b). Στο MWT, ζητείται από το άτομο να παραμείνει ξύπνιο και παρακολουθείται ηλεκτροεγκεφαλογραφικά για την καταγραφή της έναρξης του ύπνου. Τα ευρήματα από τις αρχικές MWT μελέτες έδειξαν έναν παρατεταμένο λανθάνων χρόνο έλευσης ύπνου ως αποτέλεσμα της εντολής να παραμείνουν τα άτομα ξυπνητά, σε σύγκριση με την εντολή του να κοιμηθούν όπως γίνεται στο MSLT (Hartse et al, 1982). Το αρχικό MWT χρησιμοποιούσε μία 20λεπτη δοκιμή που επαναλαμβανόταν 5 φορές στη διάρκεια της ημέρας, ξεκινώντας περίπου 2 ώρες μετά το τέλος του νυχτερινού ύπνου.

Το MWT έχει δείξει χρήσιμο στην αξιολόγηση της επίδρασης της αγωγής σε ασθενείς με ναρκοληψία (Mitler et al, 1990). Το 1984, η ομάδα της Scripps Clinic επιμήκυνε τις αρχικές 20λεπτες δοκιμές του MWT σε 40 λεπτά επειδή παρατήρησαν ότι οι ασθενείς που είχαν ιστορικό ημερήσιας υπνηλίας ήταν συχνά ικανοί να παραμείνουν ξύπνιοι για 20 λεπτά. Η εκδοχή των 40 λεπτών του MWT εφαρμόζεται σήμερα σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητα



εργαστήρια (Poceta et al, 1992 ; Sangal et al, 1992a, b), και υπάρχουν διαθέσιμες κανονιστικές (normative) τιμές για το MWT (Mitler and Miller, 1996).

Επειδή οι οδηγίες αυτού του τεστ αξιολογούν περισσότερο άμεσα τα κλινικά προβλήματα και επειδή το MWT φαίνεται να ανιχνεύει την κλινική βελτίωση σε υπνηλικούς ασθενείς που δεν έχουν θεραπευτεί πλήρως, αυτό το τεστ εξαλείφει ορισμένα από τα ερμηνευτικά προβλήματα που σχετίζονται με το MSLT (Mitler and Miller, 1996). Επιπλέον, οι Poceta et al (1992) και Sangal et al (1992a, b) έχουν προτείνει κανονιστικές οδηγίες : ένας MWT λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου μικρότερος των 15 λεπτών θεωρείται επικίνδυνος για την οδήγηση αυτοκινήτου. Η Federal Aviation Administration των Η.Π.Α. έχει χρησιμοποιήσει το MWT στον καθορισμό του εάν μπορεί να χορηγηθεί άδεια σε πιλότους μετά τη διάγνωσή τους με υπνική άπνοια (Sleep Apnea Evaluation Specifications, 1992). Ο λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου στο MWT μειώνεται με την αποστέρηση ύπνου (Harma et al, 1998) και την τεχνητή κατακερμάτιση του ύπνου σε φυσιολογικά υποκείμενα (Martin et al, 1996). Μια αύξηση στον λανθάνοντα χρόνο έλευσης του ύπνου έχει βρεθεί μετά από πρόσληψη καφεΐνης από υποκείμενα που είχαν στερηθεί τον ύπνο (Kelly et al, 1997).

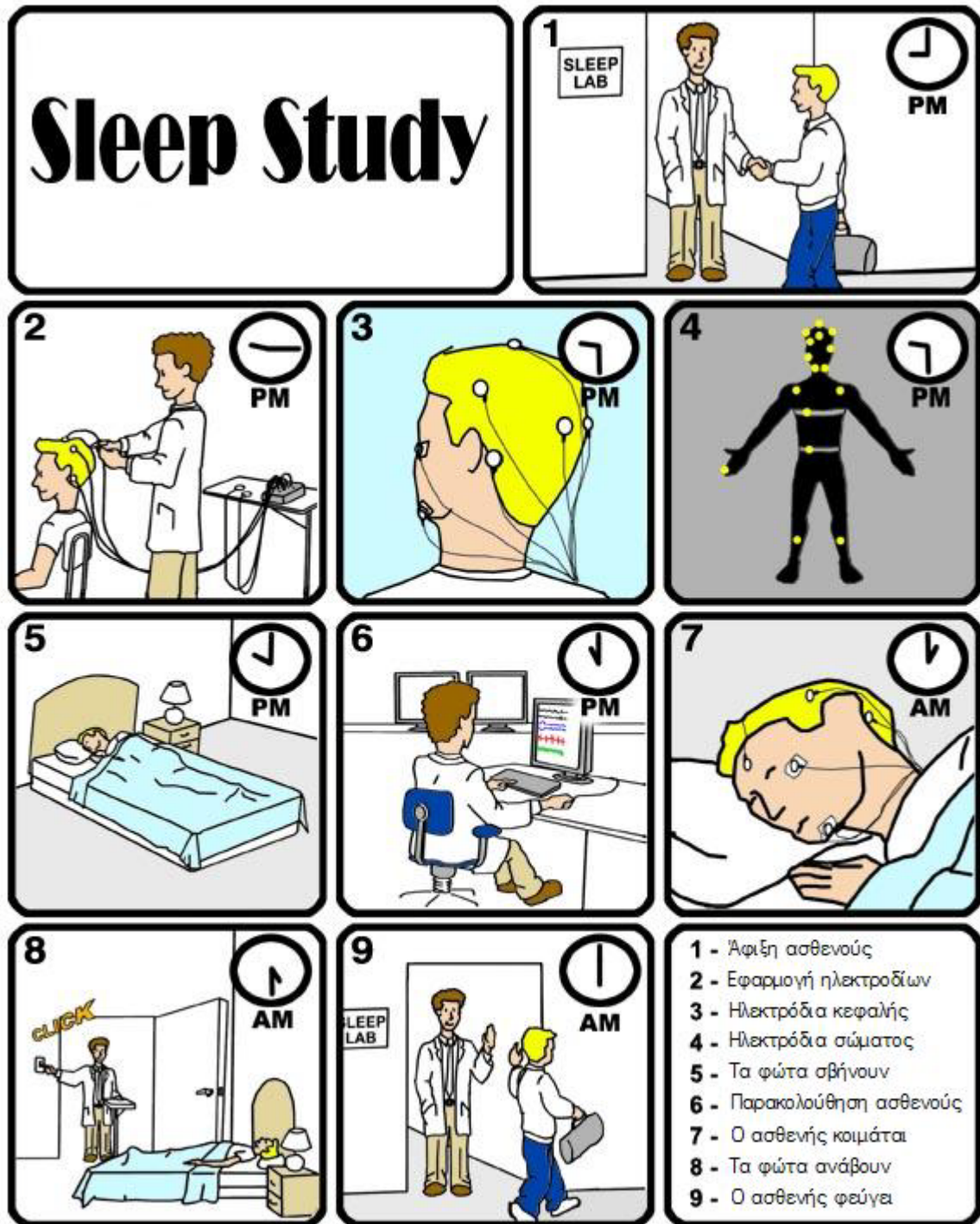
Ωστόσο, λεπτομερείς συγκρίσεις του MSLT και του MWT έχουν δείξει ότι τα δύο αυτά τεστ δεν συσχετίζονται καλά σε ασθενείς που παραπονιούνται για υπερβολική υπνηλία. Τα δύο τεστ μπορεί να μετρούν διαφορετικές ικανότητες (Sangal et al, 1992a, b). Για παράδειγμα, ορισμένοι ασθενείς με πολύ μικρούς MSLT λανθάνοντες χρόνους έλευσης ύπνου μπορούν σταθερά να παραμείνουν ξύπνιοι στις 40λεπτες MWT δοκιμασίες. Άλλοι ασθενείς δεν μπορούν να κοιμηθούν στις MSLT δοκιμασίες, αλλά αποκοιμούνται γρήγορα στις MWT δοκιμασίες. Το MWT φαίνεται ότι μετρά ειδικότερα τη δύναμη του συστήματος εγρήγορσης · στο MSLT ο ρόλος της ώθησης για ύπνο είναι πιο προεξέχων (Bonnet and Arand, 1998). Αυτό υπογραμμίζει το γεγονός ότι καμία δοκιμασία δεν είναι «πιο σωστή» από την άλλη, αλλά ότι, αντιθέτως η καθεμία είναι η καλύτερη ανάλογα με την πειραματική ερώτηση που τίθεται. Σημαντικοί περιορισμοί του MWT είναι οι εξής : (1) είναι το ίδιο δύσχρηστο και ακριβό με το MSLT (2) δεν υπάρχουν κανονιστικά δεδομένα και για τα δύο φύλα σε διάφορες ηλικιακές ομάδες (3) υπάρχει έκδηλη ασυμφωνία με το MSLT, το πρωταρχικό και περισσότερο χρησιμοποιούμενο ηλεκτροεγκεφαλογραφικό μέτρο της τάσης για ύπνο, και (4) δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την απαντητικότητα του MWT στην πειραματική αποστέρηση του ύπνου.

Έχουν αναπτυχθεί και άλλες μέθοδοι για την EEG μέτρηση της ημερήσιας τάσης για ύπνο. Οι Erman et al (1987) προσπάθησαν να απαλείψουν τα ξεχωριστά προβλήματα του MSLT και του MWT συνδυάζοντας τα δύο τεστ. Μελέτησαν 20 ασθενείς με ναρκοληψία με το Modified Assessment of Sleepiness Test (MAST), το οποίο αποτελούνταν από 3 συνθήκες ύπνου στο κρεβάτι και 2 συνθήκες διαβάσματος στην καρέκλα. Αν και το συγκεκριμένο τεστ είναι έξυπνο, το πρόβλημα της απουσίας κανονιστικών δεδομένων και το γεγονός ότι είναι ακριβό είναι σοβαροί περιορισμοί για την εφαρμογή του.

## 7. Πολυπνογραφία

Εκτός από τη χρήση της πολυπνογραφίας – η οποία αποτελείται από EEG, ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα και ηλεκτρομυογράφημα – για την μέτρηση του ύπνου, αυτή η τεχνική μπορεί επίσης να είναι πολύτιμη στην ταυτοποίηση διαφορετικών καταστάσεων εγρήγορσης (βλέπε Εικόνα ΣΤ.3). Πράγματι, έχει βρεθεί ότι οι πολυπνογραφικές παράμετροι είναι αξιόπιστοι δείκτες νοσοκομειακής καταγραφής της υπνηλίας σε καθημερινές καταστάσεις. Τα επεισόδια υπνηλίας ή ύπνου κατά τη διάρκεια μονότονων έργων αντανακλώνται μέσω αυξημένης άλφα και θήτα δραστηριότητας και μέσω αργών οφθαλμικών κινήσεων κατά τη διάρκεια των λεπτών πριν τις αποτυχίες στην εκτέλεση ενός έργου και πριν την αποκοίμηση (Torsvall and Akerstedt, 1988). Με αυτήν τη μεθοδολογία οι Torsvall et al μπόρεσαν να ανιχνεύσουν επεισόδια ύπνου στο 20 % των υποκειμένων κατά τη νυχτερινή εργασία (Torsvall et al, 1989). Σε αντίθεση με το EEG, ένας δείκτης αργών οφθαλμικών κινήσεων, που έχει δειχθεί ότι είναι ευαίσθητος στην υπνηλία, δεν μπορεί να καταγραφεί αξιόπιστα σε νοσοκομειακές συνθήκες (Akerstedt and Gillberg, 1990 ; De Gennaro et al, 1996).

Η χρησιμότητα των πολυπνογραφικών καταγραφών για την ανίχνευση της υπνηλίας περιορίζεται κάπως από μεγάλες ατομικές διαφορές στις παραμέτρους. Επίσης, η ποικιλία των αλγορίθμων που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της υπνηλίας στο EEG παρακωλύει τη σύγκριση των διαφορετικών ερευνητικών αποτελεσμάτων.



Εικόνα ΣΤ. 3. Περιγραφή της τεχνικής της πολυπνογραφίας.  
(Τροποποιημένο από ENT and Allergy Associates, n.d.b)

## 8. Υπολογιστικές EEG μελέτες

Η ευρεία εφαρμογή της υπολογιστικής τεχνολογίας στην παρακολούθηση του ύπνου με EEG έχει οδηγήσει σε νέες προσεγγίσεις στην μέτρηση της τάσης για ύπνο. Για παράδειγμα, η ποσοτική ανάλυση της EEG δραστηριότητας των δέλτα κυμάτων θεωρείται ότι αντανακλά τη φυσιολογική (physiological) τάση για ύπνο και αυξάνει στην πειραματική αποστέρηση του ύπνου (Borbely et al, 1981). Οι Hasan et al (1993) έχουν προτείνει μια μέθοδο υπολογιστικής ανάλυσης η οποία μπορεί αυτόματα να ανιχνεύσει την υπνηλία σε πλαίσια όμοια του MSLT. Άλλοι όπως ο Broughton (1988) έχουν εφαρμόσει τεχνολογίες προκλητών δυναμικών στην αξιολόγηση της τάσης για ύπνο. Αν και αυτές οι προηγμένες τεχνολογικά προσεγγίσεις στην μέτρηση της τάσης για ύπνο είναι υποσχόμενες, δεν έχουν αποδειχθεί ακόμη χρήσιμες για τη γενική κλινική εφαρμογή ή για τη διαλογή των ατόμων με μη φυσιολογική τάση για ύπνο.

## 9. Συμπεριφορική μέτρηση της υπνηλίας

Η απλή συμπεριφορική παρατήρηση μπορεί να αναγνωρίσει ενδείξεις υπνηλίας. Μια τέτοια ένδειξη είναι το χασμουρητό. Η κύρια λειτουργία του είναι η διατήρηση ή η αύξηση της εγρήγορσης όταν το περιβάλλον παρέχει σχετικά μικρή διέγερση (Greco and Baenninger 1991). Η αξία αυτής της ένδειξης ως μέτρου υπνηλίας είναι σχετικά μικρή, καθώς η συχνότητα του χασμουρητού φαίνεται ότι προβλέπει μια αύξηση – παρά μια μείωση – στην εγρήγορση και δεν σχετίζεται με το προηγούμενο ποσό του ύπνου (Baenninger et al, 1996). Επιπλέον, το χασμουρητό φαίνεται να συσχετίζεται και με άλλες καταστάσεις, όπως είναι η πείνα και η ανία.

Δεύτερον, η υπνηλία σχετίζεται με συγκεκριμένες αποκλίσεις της αυθόρμητης οφθαλμοκινητικής δραστηριότητας. Ορισμένες παράμετροι των οφθαλμικών κινήσεων φαίνεται ότι αλλάζουν μόνον όταν τα επίπεδα υπνηλίας είναι μέγιστα άλλες είναι περισσότερο ευαίσθητες σε αυξανόμενα επίπεδα υπνηλίας (Porcu et al, 1998).

Η συχνότητα του κλεισίματος των ματιών, αξιολογημένη από εκπαιδευμένους παρατηρητές, προβλέπει αξιόπιστα την υποεγρήγορση όπως φαίνεται από την επίδοση πάνω σε ένα ψυχοκινητικό έργο εγρήγορσης (Mallis et al, 1999). Όπως και οι κινήσεις της κεφαλής, έτσι και το κλείσιμο των ματιών είναι μάλλον ένα όψιμο

φαινόμενο της μετάβασης στην υπνηλική κατάσταση και τον ύπνο, ευαίσθητο μόνο σε υψηλά επίπεδα υπνηλίας (Wright and McGown, 2001 ; De Gennaro et al, 1996). Δεν παρατηρείται σταθερά καθώς επηρεάζεται από το κίνητρο και τη δραστηριότητα (Thorpy, 1992) και απαιτεί συνεχή οπτική καταγραφή. Η συν-καταγραφή των οφθαλμικών κινήσεων και της EEG δραστηριότητας μας δίνει πιο ευαίσθητα και συγκεκριμένα δεδομένα.

Η αξιολόγηση του επιπέδου υπνηλίας από εκπαιδευμένους παρατηρητές βάσει των εκφράσεων του προσώπου έχει δείχθει ότι είναι αξιόπιστη και σταθερή. Ωστόσο, ο αριθμός των μελετών που αξιολογούν την τεχνική είναι περιορισμένος (Wierwille and Ellsworth, 1994) και η εφαρμογή της σε ένα πειραματικό πλαίσιο είναι δύσκολη.

Η τεχνική της δραστηριογραφίας (actigraphy), η οποία μετρά το επίπεδο της δραστηριότητας μέσω της προσκόλλησης ενός μικρού μόνιτορ στον καρπό του υποκειμένου, χρησιμοποιείται συνήθως για τη διάκριση μεταξύ ύπνου και εγρήγορσης για την εκτίμηση της διάρκειας του ύπνου. Η ικανότητά της να προβλέπει πολυπνογραφικώς καθορισμένες καταστάσεις εγρήγορσης είναι πολύ περιορισμένη (Pollak et al, 2001), αφού η δραστηριογραφική (actigraphic) ακρίβεια μειώνεται καθώς μειώνεται η πιθανότητα του ύπνου (Reid and Dawson, 1999).

## 10. Λειτουργικά τεστ

Αυτά τα τεστ χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της επίδρασης της υπνηλίας πάνω σε διαφορετικές πλευρές της λειτουργικότητας. Ως αποτέλεσμα, μια συγκεκριμένη μείωση στην επίδοση σε ένα έργο μπορεί να θεωρηθεί ως μία ένδειξη του επιπέδου της υπνηλίας. Ποσοστά μείωσης της λειτουργικότητας που σχετίζονται με πειραματικώς επαγόμενη υπνηλία συχνά παρατηρούνται (Bonnet, 2000 ; Dinges and Kribbs, 1991 ; Johnson, 1982 ; Pilcher and Huffcutt, 1996 ; Tilley and Brown, 1992). Διάφορες γνωσιακές λειτουργίες μπορεί να εξασθενούν, όπως η διατήρηση της προσοχής (διαλείψεις και μειώσεις του χρόνου που ξοδεύεται σε ένα έργο), η οπτική κωδικοποίηση (Sanders et al, 1982 ; Quant, 1992), και η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη μνήμη. Ωστόσο, η επίδοση δεν εξασθενεί πάντα λόγω απώλειας ύπνου. Η επίδοση σε ενδιαφέροντα, διεγερτικά και ευχάριστα ή μικρής διάρκειας (δηλ. λιγότερο από μερικά λεπτά), έργα επηρεάζεται λιγότερο. Εάν το έργο είναι δύσκολο ή σύνθετο (π.χ. έργα μεγάλης διάρκειας και /ή έργα με υψηλή φόρτωση

σημάτων, ή έργα με υψηλή φόρτωση της μνήμης), οι επιδράσεις της υπνηλίας είναι πιθανόν να γίνουν εντονότερες. Ωστόσο, η υψηλότερη περιπλοκότητα του έργου μπορεί να οδηγήσει σε αντισταθμιστική προσπάθεια η οποία διατηρεί το επίπεδο της επίδοσης μέσω αυξημένης κινητοποίησης, επαγόμενης είτε εσωτερικώς είτε εξωτερικώς από κίνητρα ή γνώση των αποτελεσμάτων (Tilley and Brown, 1992 ; Caldwell and Ramspott, 1998). Επομένως, τα αποτελέσματα των τεστ δεν αντανακλούν πάντα πιστά το βαθμό της υπνηλίας, ειδικά όταν η διάρκειά τους είναι μικρή ή όταν υπάρχει έντονη σωματική δραστηριότητα μέσα στο πλαίσιο της δοκιμασίας (Thorpy, 1992) Όταν τα τεστ είναι πολύ μεγάλα σε διάρκεια, αυτά μετρούν κόπωση, κινητοποίηση και ανία επιπροσθέτως των επιδράσεων της υπνηλίας.

Μεταβλητές των τεστ μέτρησης του χρόνου αντίδρασης είναι πολύ δημοφιλή μέτρα μέτρησης της επίδοσης (Broughton, 1982). Ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα λειτουργικά τεστ όσον αφορά την μέτρηση της υπνηλίας είναι το ψυχοκινητικό τεστ εγρήγορσης, που μετρά τη διατήρηση της προσοχής. Έχειδειχθεί ότι είναι ευαίσθητο στην μερική αποστέρηση ύπνου και τον κερκαδικό ρυθμό (Dinges et al, 1997 ; Jewett et al, 1999). Τα κενά στην προσοχή έχουν φτωχή συσχέτιση με τα περισσότερα τρέχοντα μέτρα μέτρησης της υπνηλίας, αλλά η τάση να αποκοιμείται κάποιος ή να σταματά να αποκρίνεται κατά τη διάρκεια μη διεγερτικών έργων φαίνεται να σχετίζεται με πολλές καταστάσεις στη ζωή.

Ιδανικά, οι συνθήκες των τεστ θα πρέπει να αξιολογούν πλευρές της επίδοσης που στοχεύουν σε καθημερινές δραστηριότητες. Η οδήγηση, που είναι γνωστό ότι επηρεάζεται από την υπνηλία, είναι ένα τυπικό παράδειγμα. Λόγω του αυξημένου κινδύνου τροχαίων ατυχημάτων όταν ο οδηγός βρίσκεται σε κατάσταση υπνηλίας, έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για να προσομοιωθεί η οδήγηση (George et al, 1997 ; Juniper et al, 2000 ; Reyner and Horne, 1998 ; Tornros, 1998), καθώς μια σύνδεση μεταξύ της επίδοσης σε έναν προσομοιωτή οδήγησης και της επίδοσης σε αληθινές συνθήκες οδήγησης είναι πιο προφανής σε σύγκριση με τα τεστ που μετρούν τον χρόνο αντίδρασης. Επιπλέον, οι προσομοιωτές οδήγησης προσφέρουν την ευκαιρία αξιολόγησης της επίδοσης στην οδήγηση με έναν ελεγχόμενο, τυποποιημένο και ασφαλή τρόπο, καθιστώντας δυνατή την μελέτη σε πειραματικές συνθήκες της επίδρασης της υπνηλίας σε αυτό το σύνθετο λειτουργικό τεστ. Οι ψυχομετρικές ιδιότητες αυτών των συστημάτων δεν έχουν καθιερωθεί ακόμη καλά. Τα σύγχρονα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ποιοτικές αλλαγές στη συμπεριφορά κατά την οδήγηση

είναι οικολογικώς έγκυρες (ecologically valid), αλλά ότι η ποσοτική παρέκταση (quantitative extrapolation) δεν είναι δικαιολογημένη καθώς η επίδοση μειώνεται, φαίνονται να εμφανίζονται νωρίτερα και να είναι περισσότερο έκδηλες σε ένα προσομοιωμένο σε σύγκριση με ένα αληθινό περιβάλλον (Tompros, 1998). Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα δεν μπορούν ακόμη να παρεκταθούν για την πρόβλεψη του ρίσκου ασφαλείας πριν ή μετά την αγωγή σε ατομικές περιπτώσεις, αν και το αποτέλεσμα της εξέτασης ομάδων ασθενών παρουσιάζει σημαντικές αποκλίσεις από τα φυσιολογικά άτομα ελέγχου (Juniper et al, 2000) και βελτιώνεται με την αγωγή (George et al, 1997). Καθώς έχουν ήδη καθιερωθεί κοινωνικοί κανόνες για την μέγιστη κατανάλωση αλκοόλ, μια υποσχόμενη ερευνητική κατεύθυνση είναι η σύγκριση των μειώσεων της επίδοσης μετά από μια συγκεκριμένη κατανάλωση αλκοόλ και των επιπτώσεων στη λειτουργικότητα που προκύπτουν μετά από ποικίλες περιόδους αποστέρησης ύπνου (Arnedt et al, 2000).

Περαιτέρω νευρογνωσιακή έρευνα απαιτείται για την μελέτη του εάν η πειραματικώς επαγόμενη υπνηλία και η παθολογική υπνηλία έχουν παρόμοιες επιδράσεις πάνω στην ανώτερη εκτελεστική νοητική λειτουργία.

## 11. Κορομετρία

Από την πρώτη περιγραφή των «κυματισμών κόπωσης» της κόρης πρώτος ο Yoss (Yoss et al 1969) προσπάθησε να χρησιμοποιήσει την τεχνική για τον προσδιορισμό της υπνηλίας σε ομάδες ασθενών με χρόνιες διαταραχές του ύπνου όπως ναρκοληψία και υπνική άπνοια, και προσπάθησε να σταδιοποιήσει την υπνηλία τους με κορομετρικά κριτήρια (Yoss et al 1970). Ο Yoss και οι συνεργάτες του (1970) ανέπτυξαν μια μέθοδο σταδιοποίησης της υπνηλίας με κορομετρικά κριτήρια· κατά την διάρκεια αυτής της 15λεπτης δοκιμασίας εκτίμησαν ποσοστιαία τη διάμετρο της κόρης σε σύγκριση με την μέγιστη διάμετρο (Στάδιο 1 «εγρήγορση» = 95–100%, Στάδιο 2 = 85–94%, Στάδιο 3 = 75–84% και Στάδιο 4 «υπνηλικός» = 65–74% της μέγιστης διαμέτρου).

Παρά τα υποσχόμενα αυτά αρχικά αποτελέσματα, η έρευνα και οι κλινικές εφαρμογές παρεμποδίσθηκαν από σοβαρά τεχνικά προβλήματα: Τα κορόμετρα της εποχής ήταν πολύ ογκώδη, περίπλοκα, δύσχρηστα και ακριβά, δύσκολα στη βαθμονόμηση (calibration), ενώ η εκτίμηση των αποτελεσμάτων ήταν υποκειμενική

και χρονοβόρα καθώς γινόταν με το χέρι. Η ανάπτυξη της τεχνικής video και της ηλεκτρονικής επεξεργασίας εικόνας στην δεκαετία του 1970 έδωσε νέα ώθηση στην κορομετρική έρευνα. Καθώς όμως τα περισσότερα κοροόμετρα στις δεκαετίες 1970 και 1980 ήταν σχεδιασμένα για την μελέτη του αντανακλαστικού του φωτός, διάφοροι ερευνητές προσπάθησαν να καταγράψουν την υπνηλία μέσα από αλλαγές στο αντανακλαστικό αυτό της κόρης (Schmidt 1982, Hertz et al 1988, Newman et al 1989). Τα αποτελέσματα ήταν αλληλοσυγκρουόμενα καθώς οι μελέτες έβριθαν μεθοδολογικών προβλημάτων αφού το αντανακλαστικό του φωτός επηρεάζεται από ένα πλήθος μεταβλητών, μεταξύ των οποίων οι σημαντικότερες είναι η φύση και η ένταση του φωτεινού ερεθίσματος (Loewenfeld 1999) καθώς και η συναισθηματική διέγερση και το άγχος του υποκειμένου (Bitsios et al 1996b, 2002), γεγονός που καθιστά το αντανακλαστικό του φωτός ουσιαστικά ακατάλληλο για την μελέτη της υπνηλίας (Ranzijn & Lack 1997). Επιπλέον, η έλλειψη αντικειμενικών τρόπων εκτίμησης των δεδομένων και η έλλειψη φυσιολογικών (normative) δεδομένων συνέχιζε να παρεμποδίζει την έρευνα των ταλαντώσεων της κόρης σε σχέση με την υπνηλία μέχρι τα πρώτα χρόνια της δεκαετίας του 1990. Το 1991 οι Newman and Broughton (1991) ανήγγειλαν ότι η εγκυρότητα των αλλαγών της συμπεριφοράς της κόρης ως δείκτη υπνηλίας χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

Η κατάσταση αυτή άρχισε να αλλάζει πρόσφατα αλλά ραγδαία από το 1991 και μετά με την συγκεκριμενοποίηση των διαδικασιών, μεθόδων, παραμέτρων των μετρήσεων, αυτοματοποιημένο χειρισμό των δεδομένων, τρόπων απαλοιφής των artifacts και μαθηματικής ανάλυσης των «κυματισμών κόπωσης» της κόρης (ή σε πιο σύγχρονη ορολογία: ταλαντώσεων της κόρης στο σκοτάδι). Τα θέματα αυτά αποτέλεσαν διαρκές θέμα διεξοδικών συζητήσεων στις διεθνείς συναντήσεις των ερευνητών (International Pupil Colloquia) από το 1995.

Το κορομετρικό τεστ υπνηλίας (PST : papillary sleepiness test) , όπως εφαρμόζεται σήμερα, αποτελεί μία εύκολη, πρακτική και σύντομη (11 λεπτά) μέθοδο για την καταγραφή ταλαντώσεων της κόρης που σχετίζονται με υπνηλία (βλέπε Εικόνα ΣΤ.4) και η συλλογή, και ανάλυση δεδομένων γίνεται αυτόματα και με συγκεκριμένους μαθηματικούς αλγόριθμους. Οι λεπτομέρειες της μεθόδου καταγραφής και της αυτοματοποιημένης συλλογής, επεξεργασίας και μαθηματικής ανάλυσης των δεδομένων περιγράφεται λεπτομερώς από τους Lüdtge και συνεργάτες (Lüdtge et al 1998). Το PST προσφέρει:

1. Μια τεχνική σταθερής καταγραφής.



2. Ειδικό λογισμικό το οποίο μετά την απαλοιφή των παρασίτων, αναλύει αντικειμενικά και ανεξάρτητα από τον ερευνητή τα βραδέα κύματα της κόρης στο σκοτάδι που σχετίζονται με την υπνηλία.
3. Δεδομένα που εκφράζονται μέσα από αριθμητικές παραμέτρους, οι οποίες και επιτρέπουν τον προσδιορισμό ενδο- και δι-ατομικών διαφορών της δραστηριότητας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.



Εικόνα ΣΤ.4. Συσκευή κορομέτρου.  
(Από *Ophthalmology Reviews*, 2003)

Ο εξεταζόμενος κάθεται σε αναπαυτική καρέκλα φορώντας γυαλιά με φίλτρο υπερύθρων. Το κεφάλι του στηρίζεται σε σταθερή θέση με υποστήριξη στο σαγόνι και με την βιντεοκάμερα υπερύθρων τοποθετημένη απέναντί του σε απόσταση 70 cm. Ο εξεταζόμενος έχει λάβει οδηγίες να κοιτάζει το ασθενές υπέρυθρο φως μιας διόδου λυχνίας (LED) υπερύθρων που είναι το μόνο ορατό αντικείμενο κατά την διάρκεια της κορομετρίας. Η εικόνα του οφθαλμού παρακολουθείται συνεχώς από τον εξεταστή μέσα από μία οθόνη, ενώ η οθόνη του υπολογιστή δείχνει την διάμετρο της

κόρης στην πορεία του χρόνου, τις κινήσεις των οφθαλμών και τις διαθλαστικές κινήσεις για διαδοχικές περιόδους 20 δευτερολέπτων. Η ταυτόχρονη παρακολούθηση της διάθλασης και του μεγέθους της κόρης επιτρέπει την ανίχνευση και εξάλειψη των μετρήσεων που δείχνουν αντίδραση της κόρης από αλλαγές της προσαρμογής, οι οποίες επίσης προκαλούν πρόσκαιρη μείωση του μεγέθους της κόρης. Σε πολλές παλαιότερες μελέτες πριν από την ανάπτυξη του PST αυτή η πηγή σφάλματος δεν εξαλειφόταν. Για την μείωση των προσαρμοστικών κινήσεων της κόρης, οι οδηγίες προς τον εξεταζόμενο είναι απλώς να κοιτάζει προς την κατεύθυνση της φωτεινής πηγής υπερέυθρων και όχι να προσπαθεί να εστιάσει σε αυτήν. Καθ' όλη την διάρκεια της καταγραφής ο θάλαμος της κορομετρίας παραμένει απόλυτα ήσυχος και σκοτεινός. Οι εξεταζόμενοι γρήγορα συνηθίζουν στις συνθήκες αυτές.

Η συμπεριφορά της κόρης στο σκοτάδι, καταγράφεται για 11 λεπτά μέσω βιντεοκάμερας υπερέυθρων. Το σύστημα αποτελείται από μία βιντεοκάμερα ευαίσθητη στο υπέρυθρο φως συνδεδεμένη με κάρτα απόσπασης εικόνων (frame grabber card) σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, και λογισμικό επεξεργασίας εικόνας για ανάλυση στα 25 Hz σε πραγματικό χρόνο. Η χωρική διακριτική ικανότητα του συστήματος είναι 0.05 mm.

Πριν από την ανάλυση, τα παράσιτα και ο θόρυβος από τις υψηλές συχνότητες απομακρύνονται αποτελεσματικά με μαθηματικό αλγόριθμο. Η offline ανάλυση δίνει πληροφορίες για το προφίλ του φάσματος συχνοτήτων των ταλαντώσεων (Fast Fourier Transformation FFT), την αλλαγή του μέσου εύρους της κόρης στην πορεία του χρόνου και την τάση της αστάθειας της κόρης (pupillary unrest). Η FFT χρησιμοποιείται για την ανάλυση βραδέων ταλαντώσεων (< 0.8 Hz). Στην αρχή της ανάλυσης, ολόκληρη η 11λεπτη καταγραφή υποδιαιρείται σε 8 χρονικές περιόδους (epochs) των 8.92 sec (=  $2^{11}$  μετρήσεις). Η FFT συμπεριλαμβάνοντας φάσματα συχνοτήτων από 0.0-0.1 Hz, 0.2-0.3 Hz μέχρι και 0.7-0.8 Hz, εφαρμόζεται σε κάθε μία από τις 8 αυτές περιόδους. Τα αποτελέσματα της FFT αποθηκεύονται στον σκληρό δίσκο και μπορούν να τυπωθούν για κάθε μία μέτρηση.

Οι μετρώμενες παράμετροι προς αξιολόγηση είναι :

1. **Το εύρος του φάσματος:** Υπολογίζεται το εύρος (amplitude) του κάθε φάσματος συχνότητας για όλες τις χαμηλές < 0.8 Hz συχνότητες μιας 11λεπτης καταγραφής και ο μέσος όρος τους αποτελεί την κύρια μετρούμενη παράμετρο προς αξιολόγηση. Το εύρος του φάσματος (mm) χρησιμοποιείται

ως τρόπος μέτρησης του ποσού των βραδέων κυμάτων της κόρης. Η καταγραφή ενός νυσταγμένου ατόμου εμφανίζει πολλά και εκσεσημασμένα τέτοια βραδέα κύματα, και υψηλή τιμή στο εύρος του φάσματος συχνοτήτων.

2. **Ο δείκτης αστάθειας της κόρης [Pupillary Unrest Index (PUI)]:** δείχνει την αστάθεια της κόρης κατά την διάρκεια μέτρησης στο σκοτάδι. Υπολογίζεται ο μέσος όρος της διαμέτρου της κόρης (mm) για κάθε 16 διαδοχικές μετρήσεις καθώς και το εύρος της διαφοράς αυτής της μέσης τιμής από την μέση τιμή των επόμενων 16 μετρήσεων. Αυτή η διαδικασία εφαρμόζεται στο σύνολο των δεδομένων της 11λεπτης καταγραφής · όλες οι απόλυτες τιμές των διαφορών (mm) αθροίζονται και υπολογίζεται η μέση διαφορά ανά λεπτό. Ο δείκτης αστάθειας επομένως εκφράζεται ως mm/min. Υψηλή αστάθεια της διαμέτρου της κόρης (όπως στην υπνηλία) δίδει υψηλές τιμές αυτού του δείκτη, ενώ αντίθετα χαμηλές τιμές σημαίνουν σταθερό εύρος κόρης (όπως στα εν εγρήγορση υποκείμενα). Ο δείκτης αστάθειας και ο προηγούμενος δείκτης (εύρος του φάσματος) συσχετίζονται στενά με Spearman rank coefficients > 0.8.
3. Η **μέση διάμετρος της κόρης** (mm) καθ' όλη την διάρκεια της καταγραφής υπολογίζεται και αποθηκεύεται.
4. Η **αρχική διάμετρος της κόρης** υπολογίζεται ως ο μέσος όρος των μετρήσεων κατά την πρώτη περίοδο των 82 sec.

Το PST εμφανίζει κίρκαδιανή περιοδικότητα όπως και η εγρήγορση / νύστα (Wilhelm H et al 1998b, 2001) και συσχετίζεται με το λανθάνοντα χρόνο έναρξης ύπνου του MSLT, μια συσχέτιση που αντανακλάται μέσα από παρόμοια χρονικά μοτίβα στη διάρκεια της ημέρας. Η συσχέτιση αυτή παρατηρείται επίσης στο επίπεδο της σύγκρισης μεταξύ ομάδων αλλά και σε ατομικό επίπεδο (Danker-Hopfe et al 2001), και αντανακλάται από το γεγονός ότι μετά από παραγοντική ανάλυση τα δύο τεστ «φορτώνονται» στον ίδιο παράγοντα (Kraemer et al 2000). Οι δείκτες του PST εμφανίζουν εκθετική αύξηση σε υγιείς μετά από στέρηση ύπνου (Wilhelm et al 1998b, Morad et al 2000), ενώ τα υποκειμενικά επίπεδα υπνηλίας στους υγιείς συσχετίζονται σημαντικά με τον δείκτη αστάθειας της κόρης (PUI) (Wilhelm 1998b). Οι ασθενείς με χρόνιες διαταραχές ύπνου συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με υπνική άπνοια παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στους δείκτες του PST σε σύγκριση με τα υγιή άτομα (Lichstein KL and Johnson 1993, Wilhelm et al 1998b, O'Neil et al 1996). Οι ασθενείς αυτοί δείχνουν μείωση των βραδέων κυμάτων της κόρης

μετά την θεραπεία. Επίσης, φαίνεται ότι σε ασθενείς με υπνική άπνοια το PST μπορεί να διαχωρίζει αυτούς με τις βαρύτερες μορφές της νόσου (Wilhelm et al 1998a). Έχουν προσδιορισθεί φυσιολογικές τιμές για τους δείκτες του PST έτσι ώστε να γίνονται εφικτές οι συγκρίσεις με ασθενείς με υπνική άπνοια και να υπολογίζεται η εξειδίκευση και η ευαισθησία του τεστ. Παρόλα αυτά όμως, η ερμηνεία των δεικτών του PST ως δείκτες υπνηλίας δεν μπορεί ακόμα να εφαρμοσθεί ευρέως επειδή τα φυσιολογικά δεδομένα προέρχονται από μία και μοναδική μελέτη 144 υγιών αστυνομικών που ανέφεραν φυσιολογικό ύπνο, αρνήθηκαν οποιαδήποτε διαταραχή του ύπνου, και υπεβλήθησαν σε κορομετρία μία και μόνον φορά το πρωί (Koerner et al 1998, Wilhelm et al 1999). Σε αυτήν την μελέτη, η συσχέτιση μεταξύ της αυτοβαθμολογούμενης κλίμακας στην Stanford Sleepiness Scale και των κορομετρικών δεικτών ήταν σημαντική με Spearman's rank correlation ( $r=0.31$ ). Σημαντικό αποτελεί το εύρημα των Keegan and Merritt (1996) οι οποίοι βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των διακυμάνσεων στο εύρος της κόρης και των δεικτών από τη φασματική ανάλυση του ΗΕΓ από το δέλτα ως το βήτα φάσμα, όταν τα δεδομένα τμηματοποιήθηκαν σε «παράθυρα» των 2 sec.

Ως τώρα, μόνο η μελέτη των McLaren et al (2002) απέτυχε να δείξει ευνοϊκά αποτελέσματα, αλλά αυτή φαίνεται πως ήταν βεβαρημένη από μεθοδολογικές ατέλειες. Η μελέτη συνέκρινε το PST με το standard MSLT σε 49 ασθενείς με υπερυπνία, ηλικίας 18–78 χρονών, και δεν βρήκε : (1) σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μέσης διαμέτρου της κόρης στις 0900 πμ και του μέσου λανθάνοντα χρόνου έλευσης ύπνου του MSLT το οποίο ξεκίνησε στις 10:00 πμ [Spearman's correlation ( $r=0.14$ )] και (2) σημαντική συσχέτιση [Spearman's correlation ( $r=-0.44$ )] μεταξύ της ποσότητας των ταλαντώσεων της κόρης και του λανθάνοντα χρόνου έλευσης ύπνου στο MSLT. Οι υγιείς εθελοντές υπεβλήθησαν σε κορομετρία αλλά όχι σε MSLT. Τα αποτελέσματα ήταν πενιχρά εξαιτίας της διασποράς των τιμών λόγω ηλικίας (η μελέτη περιείχε ηλικιωμένους ασθενείς) αφού είναι γνωστό ότι η διάμετρος της κόρης και οι κορομετρικοί δείκτες μειώνονται γραμμικά και σαφώς με την ηλικία (Loewenfeld 1979, Bourne et al 1979, Smith 1992, Loewenfeld 1993, Smith and Dewhirst 1986, Bitsios et al 1996a). Επίσης, αφού η κορομετρία έγινε μόνον μία φορά το πρωί και μετά συγκρίθηκαν τα αποτελέσματά της με το λανθάνοντα χρόνο έναρξης ύπνου από ευκαιρίες για ύπνο οι οποίες δόθηκαν στους συμμετέχοντες καθ' όλη τη διάρκεια της μέρας, είναι σαφές ότι τα δεδομένα συλλέχθηκαν κάτω από συνθήκες που ενώ θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκβαση του λανθάνοντα χρόνου

έλευσης ύπνου δεν θα μπορούσαν να επηρεάσουν τους κορομετρικούς δείκτες. Πράγματι, ο λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου του MSLT (Carskadon and Dement 1987) όπως και το μέγεθος (Merritt et al 1998) και το ποσό των ταλαντώσεων της κόρης (Merritt et al 2000) επηρεάζονται από την ώρα εξέτασης κατά την διάρκεια της ημέρας. Τέλος, η κόπωση από αυτή την ίδια την πειραματική διαδικασία είναι γνωστό ότι μπορεί να επηρεάσει τα δεδομένα της κόρης (Tryon 1975). Ωστόσο, στην μελέτη αυτή, η κόπωση θα μπορούσε να έχει επηρεάσει τα δεδομένα του λανθάνοντος χρόνου έλευσης ύπνου αλλά όχι της κόρης (η κορομετρική δοκιμασία πραγματοποιήθηκε μόνο μία φορά). Η μελέτη αυτή αναδεικνύει και πάλι επιτακτικά την ανάγκη για καλή γνώση των πλεονεκτημάτων και των περιορισμών της τεχνικής της κορομετρίας. Οι μελέτες που συγκρίνουν το PST με το standard MSLT πρέπει να έχουν σταθερές πειραματικές συνθήκες μεταξύ όλων των ομάδων των υποκειμένων και να συγκρίνουν υγιείς και εν εγρήγορση εθελοντές καθώς και ασθενείς με υπνηλία. Η πιο πρόσφατη μελέτη που πραγματικά απέφυγε μεθοδολογικά σφάλματα, επικύρωσε το PST ως φυσιολογικού τεστ υπνηλίας σε σχέση MSLT με παράλληλη καταγραφή και βρήκε σημαντική αύξηση της αναλογίας των θήτα EEG κυμάτων σε κάθε στάδιο κορομετρικά προσδιοριζόμενης υπνηλίας (pupil staging) σε δύο ομάδες ασθενών (ναρκωληπτικούς και ασθενείς με Υπνική Άπνοια) (Merritt et al 2004).

Το PST αποτελεί μια ενδιαφέρουσα προσθήκη στα τεστ που χρησιμοποιούνται στην έρευνα και την ιατρική του ύπνου επειδή προσδιορίζει την ημερήσια υπνηλία ποσοτικοποιώντας αντικειμενικά την ενεργοποίηση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε άλλους κλάδους, όπως η ιατρική της εργασίας και η αθλητική, η ψυχιατρική και η ψυχολογία, στους οποίους η αντικειμενική μέτρηση του επιπέδου εγρήγορσης / υπνηλίας έχει επίσης ειδικό ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον, η κορομετρία δεν έχει ακόμη εφαρμοσθεί, με εξαίρεση την περιοχή της κλινικής ψυχοφαρμακολογίας όπου δύο πρόσφατες μελέτες προσέφεραν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Οι Philips και συνεργάτες (2000a) βρήκαν ότι η κλονιδίνη, που μειώνει τον τόνο του κεντρικού νοραδρενεργικού συστήματος, μείωσε την υποκειμενικά αυτοβαθμολογούμενη εγρήγορση και έτεινε να μειώσει την διάμετρο της κόρης και να αυξήσει το εύρος των βραδέων κυμάτων της κόρης και τον δείκτη της αστάθειας της κόρης. Από την άλλη, το κεντρικώς δρών νοραδρενεργικό φάρμακο νοχιμβίνη είχε τα αντίθετα αποτελέσματα επί του PST. Όταν τα δύο φάρμακα χορηγούνταν μαζί, το ένα μείωσε τα αποτελέσματα του άλλου. Σε μια άλλη μελέτη οι Philips και συνεργάτες (2000b) βρήκαν ότι η αμιτρυπτιλίνη, σε συμφωνία

με την ιδιότητά της να προκαλεί υπνηλία, αύξησε το συνολικό εύρος των ταλαντώσεων της κόρης και είχε μια τάση να αυξάνει τον δείκτη αστάθειας της κόρης. Αυτά τα αποτελέσματα της αμιτρυπτιλίνης συνοδεύονταν από παράλληλη μείωση της υποκειμενικής αυτοβαθμολογούμενης εγρήγορσης και δεν παρατηρήθηκαν μετά την χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων τα οποία δεν προκαλούν υπνηλία, όπως η φλουβοξαμίνη και η ρεβοξετίνη. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, φαίνεται ότι το PST είναι ένα αντικειμενικό τεστ ποσοτικοποίησης, κατάλληλο για την ανίχνευση φαρμακοεπαγόμενων αλλαγών των επιπέδων εγρήγορσης / υπνηλίας.

Αν και φαίνεται εφικτή η μέτρηση του βαθμού εγρήγορσης των υπνηλικών υποκειμένων μέσω ποσοτικοποίησης της σταδιακής μύσης της κόρης μέσα στα πρώτα 3 με 5 λεπτά της καταγραφής, η έρευνα επικεντρώθηκε μόνο στην ποσοτικοποίηση των επακολουθούμενων ταλαντώσεων της κόρης που προκύπτουν σε μια 11-λεπτη κορομετρική καταγραφή όπως αυτή που περιγράφηκε πιο πάνω. Αν και το PST είναι πιο βολικό από το MSLT, είναι ακόμη αρκετά περίπλοκο και γι' αυτό μέχρι σήμερα έχει εξαιρεθεί από τη συνήθη αξιολόγηση της υπνηλίας. Ένα κύριο πρόβλημα με το PST είναι ότι δεν μπορούν όλοι οι υπνηλικοί ασθενείς να κρατήσουν τα μάτια τους ανοιχτά για 11 λεπτά και να μην αποκοιμηθούν μέσα σε ένα σκοτεινό, ήσυχο και ελεύθερο ερεθισμάτων περιβάλλον, όπως αυτό που απαιτείται για το PST. Για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων αναπτύχθηκε από τους Bitsios et al (2006) το 5-min Pupillary Alertness Test (5-min PAT). Αυτό το τεστ περιορίζει την μέτρηση της διαμέτρου της ηρεμούσας κόρης (RPD) στα 5 λεπτά μόνο, συλλαμβάνοντας έτσι μόνο την περίοδο της βαθμιαίας μύσης της κόρης πριν την έναρξη των ταλαντώσεων της κόρης. Ο περιορισμός των μετρήσεων στην βαθμιαία μύση της κόρης εκτός από την απλότητα έχει και άλλα 2 σημαντικά πλεονεκτήματα : πρώτον, μειώνει τα μεθοδολογικά προβλήματα λόγω μετασχηματισμού του σήματος, και, δεύτερον, το τεστ είναι σημαντικά μικρότερο, δηλαδή 5 έναντι 11 λεπτών. Αυτό αυξάνει το εφικτό της εφαρμογής της τεχνικής σε ασθενείς με υπερβολική ημερήσια υπνηλία, οι οποίοι συχνά δεν μπορούν να κρατηθούν ξύπνιοι με τα μάτια τους ανοιχτά για 11 λεπτά μέσα στο σκοτεινό και ελεύθερο ερεθισμάτων περιβάλλον του κορομετρικού δωματίου.

Σε μια πρόσφατη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα μόνο μέτρο μέτρησης, την μέση διάμετρο της ηρεμούσας κόρης (RPD) σε μια καταγραφή 5 min στο σκοτάδι ως ένα άμεσο ποσοτικό μέτρο της εγρήγορσης (Bitsios et al, 2006). Ως αποτέλεσμα,

πάρθηκαν χαμηλότερα τονικά επίπεδα RPD σε ασθενείς με OSA σε σύγκριση με αντίστοιχα άτομα ελέγχου, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλότερα τονικά επίπεδα εγρήγορσης στο η ασθενείς, με τις διαφορές να γίνονται πιο εμφανείς στο μεσημεριανό κερκαδικό ναδίρ. Επιπλέον, το μέγεθος της κόρης συσχετιζόταν αντίστροφα με τους αντικειμενικούς PSG δείκτες σοβαρότητας της νόσου και την υποκειμενική ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία μέσα στην ομάδα των ασθενών, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα μειωμένα τονικά επίπεδα εγρήγορσης μπορεί να σχετίζονται με τη σοβαρότητα της OSA και με τα υψηλά επίπεδα της υποκειμενικής ιδιοσυγκρασιακής υπνηλίας, σε συμφωνία με πρόσφατα μοντέλα που τονίζουν τη σημασία της εγρήγορσης στην έκφραση της υπνηλίας (Johns, 1998). Τέλος, το μέγεθος της κόρης συσχετιζόταν θετικά με τον χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου κατά τη διάρκεια της νύχτας

Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι η 5-λεπτη μύση της κόρης στο σκοτάδι αντανακλά διαφορετικές πλευρές της κεντρικής εγρήγορσης σε σχέση με το MSLT και μπορεί να είναι συμπληρωματική ως προς αυτό, είναι ανέξοδη, γρήγορη, εύκολη στη επανάληψη, και ευθεία στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων χωρίς την εμπλοκή μετασχηματισμών του σήματος και χωρίς τη χρήση μαθηματικών αλγορίθμων και, συνεπώς, υπόσχεται πολλά ως κατάλληλο, έγκυρο και ευαίσθητο κλινικό εργαλείο για την αντικειμενική αξιολόγηση της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας και της σοβαρότητάς της, την παρακολούθηση της νόσου και την απόκριση στην αγωγή.

# ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ





## ΜΕΛΕΤΗ 1

---

### 1. Σκοπός

Είναι ήδη γνωστό ότι οι κόρες των υγιών, ξεκούραστων ατόμων αρχίζουν να μειώνονται σε μέγεθος όταν τα άτομα παραμένουν σε ένα σκοτεινό και ήσυχο περιβάλλον χωρίς να δέχονται κανένα ερέθισμα, φαινόμενο το οποίο θεωρείται ότι αντανακλά τη βαθμιαία μείωση της εγρήγορσης (Lowenstein et al, 1963 ; Lowenstein and Loewenfeld, 1964) (βλέπε Εισαγωγή Κεφάλαιο Δ). Οι λειτουργίες της κόρης συνδέονται στενά με τη ρύθμιση της εγρήγορσης μέσω της δραστηριότητας στον υπομέλαινα τόπο (LC), μία δομή η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση της προσοχής και της εγρήγορσης (Berridge and Waterhouse, 2003), στη διατήρηση της εγρήγορσης (Nelson et al, 2002, 2003), καθώς και στον έλεγχο της κόρης (Koss et al, 1984 ; Koss, 1986 ; Szabadi and Bradshaw, 1996) (βλέπε Εισαγωγή Κεφάλαιο Β). Πρόσφατα θεωρητικά μοντέλα τονίζουν τη σημασία της εγρήγορσης στην έκφραση της υπνηλίας (Johns, 1998) και προβλέπουν χαμηλότερα επίπεδα εγρήγορσης σε ασθενείς με υπερβολική ημερήσια υπνηλία.

Πρόσφατα, οι Bitsios et al (2006) εισήγαγαν την 5λεπτη κορομετρική δοκιμασία της εγρήγορσης (5-min PAT : papillary alertness test) (βλέπε Εισαγωγή Κεφάλαιο ΣΤ), η οποία βασίζεται πάνω στη φυσιολογία της κόρης, προκειμένου να εξετάσουν την ανωτέρω πρόβλεψη σε ασθενείς με αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια (OSA) οι οποίοι υποφέρουν από υπερβολική ημερήσια υπνηλία. Αυτή η δοκιμασία μετρά τη διάμετρο της ηρεμούσας κόρης (RPD : resting pupil diameter) κατά τη διάρκεια μιας 5λεπτης καταγραφής στο σκοτάδι, ως ένα άμεσο ποσοτικό μέτρο της εγρήγορσης. Σε αυτήν την μελέτη,δείχθηκε ότι οι ασθενείς είχαν χαμηλότερα τονικά RPD επίπεδα σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου και ότι η RPD συσχετιζόταν αντίστροφα με αντικειμενικούς πολυπνογραφικούς (PSG) δείκτες της σοβαρότητας της νόσου, καθώς και με το υποκειμενικό αίσθημα υπνηλίας μέσα στην ομάδα των ασθενών. Επειδή το Multiple Sleep Latency Test (MSLT) δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τα υποκειμενικά μέτρα της υπνηλίας (Benbadis et al, 1999 ; Johns, 2000) ή με τη συχνότητα των αναπνευστικών διαταραχών κατά τη διάρκεια του ύπνου (Chervin et al, 1995), και επειδή παρουσιάζει υψηλό κόστος, χαμηλή επαναληψιμότητα και είναι δύσχρηστο, το 5-min PAT αναδύεται ως μία υποσχόμενη,

γρήγορη και επαναλήψιμη εναλλακτική. Η OSA παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό και μεγάλη οικονομική επιβάρυνση στις δυτικές κοινωνίες (Hillman et al, 2006). Έτσι, εάν το 5-min PAT αποδειχθεί ένα χρήσιμο κλινικό εργαλείο για την αντικειμενική αξιολόγηση της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας, τότε οι ασθενείς με OSA θα είναι οι κύριοι υποψήφιοι για αυτό το τεστ. Ένα σημαντικό ζήτημα είναι, εάν αυτό το τεστ είναι ευαίσθητο στις επιδράσεις αγωγών που χρησιμοποιούνται σήμερα για την αποκατάσταση της εγρήγορσης σε ασθενείς με υπερβολική ημερήσια υπνηλία.

Η μονταφινίλη (modafinil) είναι ένα νέο, καλά ανεκτό, μη διεγερτικό φάρμακο το οποίο επαυξάνει την εγρήγορση και χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της ναρκοληψίας (Moldofsky et al, 2000), αλλά επίσης θα μπορούσε να έχει μία θέση στην αγωγή της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας ανεξαρτήτως αιτιολογίας, καθώς η χρόνια αγωγή με μονταφινίλη έχει επίσης δείχθει ότι βελτιώνει την υπερβολική ημερήσια υπνηλία και την κόπωση που σχετίζονται με διάφορες διαταραχές του Κ.Ν.Σ. και του ύπνου, συμπεριλαμβανομένης της υπολλειματικής υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας σε ανθεκτικούς στην αγωγή ασθενείς με OSA (Pack et al, 2001). Έχει ήδη δείχθει ότι μία και μόνο δόση μονταφινίλης αυξάνει την εγρήγορση (Ellis et al, 1999) και μειώνει τις ταλαντώσεις της κόρης σε ασθενείς με υπερβολική ημερήσια υπνηλία (Szabadi et al, 2002) καθώς και σε υγιή άτομα (Hou et al, 2005, 2007). Αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για να εξετάσει την προβλεπτική εγκυρότητα του 5-min PAT, διερευνώντας το εάν θα είναι ευαίσθητο στις επαυξητικές της εγρήγορσης επιδράσεις μίας και μόνο δόσης μονταφινίλης. Οι προβλέψεις είναι ότι : (α) η μονταφινίλη θα αυξήσει την RPD των ασθενών και (β) αυτή η αύξηση θα είναι μεγαλύτερη στους περισσότερο σοβαρά νοσούντες ασθενείς.

Η μονταφινίλη δεν μπορεί να επηρεάσει άμεσα τους περιφερικούς χολινεργικούς και άλφα-1 αδρενεργικούς υποδοχείς που βρίσκονται στο συστολέα και το διαστολέα μυ της ίριδας, αντίστοιχα, επειδή δεν δεσμεύεται σε χολινεργικούς ή αδρενεργικούς υποδοχείς (Mignot et al, 1994). Επομένως, μία επαγόμενη από την μονταφινίλη μυδρίαση θα μπορούσε να έχει μόνο κεντρική προέλευση, ως αποτέλεσμα των αυξημένων συμπαθητικών ή των μειωμένων παρασυμπαθητικών επιρροών πάνω στην ίριδα ή και των δύο. Το αντανακλαστικό του φωτός της κόρης μπορεί να βοηθήσει στην αποσαφήνιση των επιδράσεων ενός φαρμάκου πάνω στις συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές εισόδους προς την ίριδα, αφού (1) η χρονική πορεία της απόκρισης του αντανακλαστικού του φωτός καθορίζεται από τη διαδοχική ενεργοποίηση των παρασυμπαθητικών και συμπαθητικών εισόδων, (2) το εύρος (το

βάθος της συστολής της κόρης εις απόκριση σε ένα φωτεινό ερέθισμα) αντανακλά την ενεργοποίηση του μεσεγκεφαλικού παρασυμπαθητικού πυρήνα του Edinger-Westphal (Gamlin et al, 1995 ; Barbur, 2004) και (3) ο χρόνος ανάνηψης (η επαναδιαστολή της κόρης στο αρχικό της μέγεθος εις απόκριση στην παύση του φωτεινού ερεθίσματος) αντανακλά κυρίως τη συμπαθητική ενεργοποίηση (Smith and Smith, 1999 ; Loewenfeld, 1999 ; Bitsios et al, 1998) Σε υγιή άτομα, η μονταφινίλη επάγει μικρή (Hou et al, 2007) ή καθόλου μυδρίαση στο σκοτάδι (Samuels et al, 2006, 2007), αλλά είναι πιθανό μία «οροφιαία επίδραση» (ceiling effect) στις κόρες των υγιών ατόμων να αντιμάχεται την ανίχνευση μιας τέτοιας επίδρασης στο σκοτάδι. Πράγματι, το αποτέλεσμα της μονταφινίλης (μυδρίαση) είναι περισσότερο εμφανές στο φως (Hou et al, 2005, 2007 ; Samuels et al, 2007). Αυτή η επίδραση μπορεί να διαμεσολαβείται από τη συμπαθητική ενεργοποίηση από το φάρμακο, καθώς η μονταφινίλη δεν αναστέλλει το εύρος του αντανακλαστικού του φωτός (Hou et al, 2005, 2007), ενώ αυξάνει την ταχύτητα του αντανακλαστικού του σκότους, μία απόκριση που διαμεσολαβείται από το συμπαθητικό σύστημα (Hou et al, 2005). Ένας δευτερεύων στόχος αυτής της μελέτης είναι, επομένως, η εξέταση των σχετικών κεντρικών επιρροών που ασκεί η μονταφινίλη πάνω στους συμπαθητικούς έναντι των παρασυμπαθητικών κλάδων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, χρησιμοποιώντας το αντανακλαστικό του φωτός της κόρης ως δοκιμασία εξέτασης.

## 2. Μέθοδοι

### 2.1 Ασθενείς

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, και όλοι οι συμμετέχοντες συναίνεσαν γραπτώς πριν τη διαλογή. Περιορίσαμε το δείγμα μας σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή (ηλικιακή κλίμακα : 30-50 έτη) και είχαν διαγνωστεί πρόσφατα (<10 ημέρες) με OSA. Οι ασθενείς κάλυπταν όλο το φάσμα σοβαρότητας της νόσου (ήπια έως σοβαρή) και είχαν φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα. Στα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η παρουσία κοινών συνοσηρών καταστάσεων όπως υπέρταση, καρδιοπνευμονική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης και δείκτης μάζας-σώματος (BMI : body mass index)  $\geq 33$ .

Επιπρόσθετα κριτήρια αποκλεισμού ήταν : μη σχετιζόμενη ενεργή, κλινικά σημαντική νόσος, οφθαλμικές διαταραχές ή επεμβάσεις, ιστορικό κατάχρησης φαρμάκων, ή θετικό για ναρκωτικές ουσίες τεστ ούρων, υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης (μεγαλύτερη από 5 φλιτζάνια την ημέρα), καθώς και λήψη φαρμακευτικής αγωγής που επηρεάζει το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Εισήχθησαν στην μελέτη 12 ασθενείς (μία γυναίκα), σύμφωνα με τα ανωτέρω κριτήρια, από την Μονάδα Διαταραχών Ύπνου, Τμήμα Ιατρικής Θώρακος, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης. Η ημερήσια υπνηλία αξιολογήθηκε υποκειμενικά μέσω της Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991) Η παρουσία και η σοβαρότητα της OSA διαγνώσθηκε βάσει κλινικής εξέτασης και ολονύχτιας πολυπνογραφικής αξιολόγησης, όπως έχει περιγραφεί λεπτομερώς από τους Bitsios et al (2006). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών δείχνονται στον Πίνακα 1.1.

Πίνακας 1.1

Χαρακτηριστικά των 12 ασθενών με OSA

Αριθμός ασθενούς	Ηλικία (έτη)	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	ESS σκορ	AHI δείκτης	Δείκτης αφυπνίσεων (AI)	Σοβαρότητα της νόσου
#1	41	27.58	3	26	20	Ήπια
#2	35	28.00	3	19	12	Ήπια
#3	42	31.06	2	15	7	Ήπια
#4	40	26.50	14	27	25	Μέτρια
#5	39	29.01	5	38	22	Μέτρια
#6	48	26.81	16	60	42	Σοβαρή
#7	47	31.00	20	63	60	Σοβαρή
#8	49	28.00	18	81	63	Σοβαρή
#9	37	28.04	6	45	42	Σοβαρή
#10	34	32.15	6	74	36	Σοβαρή
#11	31	32.08	19	28	23	Σοβαρή
#12	41	33.05	7	79	65	Σοβαρή
<b>Mean</b>	<b>40.3</b>	<b>29.4</b>	<b>9.9</b>	<b>46.2</b>	<b>34.7</b>	
<b>SD</b>	<b>5.6</b>	<b>2.3</b>	<b>6.9</b>	<b>24.2</b>	<b>19.9</b>	

## 2.2 Φάρμακα, σχεδιασμός και διαδικασίες

Η μονταφινίλη (200 mg) και το εικονικό φάρμακο (placebo) χορηγήθηκαν *per os* σε δύο εβδομαδιαίες συνεδρίες, σύμφωνα με ένα διπλό-τυφλό, σταθμισμένο, *cross-over* σχεδιασμό. Οι διαδικασίες ήταν ακριβώς οι ίδιες και στις δύο πειραματικές συνεδρίες. Η έναρξη των συνεδριών ήταν πάντα στις 1000 το πρωί για όλους τους ασθενείς, οπότε και γινόταν μία 30λεπτη εξέταση και ακολουθούσε η κατάποση της κάψουλας (εικονικό φάρμακο ή μονταφινίλη 200 mg). Επειδή οι κορυφαίες τιμές μονταφινίλης στο πλάσμα εμφανίζονται 2 με 4 ώρες μετά την κατάποση (Robertson and Hellriegel, 2003), επαναλαμβανόταν μία ίδια εξέταση 3.5 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου, δηλαδή πάντα στις 2.00 το μεσημέρι. Αυτός ο χρονικός σχεδιασμός επιλέχθηκε επειδή στις 2.00 το μεσημέρι το μέγεθος της κόρης φθάνει στο κερκαδικό ναδίρ (Bitsios et al, 2006 ; Merritt et al, 1998), και έτσι, μεγιστοποιείται η πιθανότητα ανίχνευσης μιας επίδρασης αύξησης της εγρήγορσης του φαρμάκου πάνω στις κορομετρικές μεταβλητές. Στη συνέχεια, ακολουθούσε η πρόκληση και η καταγραφή του αντανακλαστικού του φωτός της κόρης του ασθενούς (βλέπε πιο κάτω).

## 2.3 PSG

Χρησιμοποιήθηκαν τα διαγνωστικά πολυπνογραφικά δεδομένα για κάθε ασθενή. Αξιολογήθηκαν για τις αναλύσεις μας οι εξής PSG δείκτες-κλειδιά : ο δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας (AHI) και ο κορεσμός σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος. Η τεχνική έχει περιγραφεί λεπτομερώς στην Εισαγωγή Κεφάλαιο ΣΤ.

## 2.4 To 5-min PAT

Χρησιμοποιήθηκε ένα εμπορικό διοφθάλμιο κορόμετρο ευαίσθητο στην υπέρυθη ακτινοβολία, το οποίο διέθετε video καταγραφή (PROCYON, P2000D, ρυθμός δειγματοληψίας : 25 Hz, χωρική ανάλυση : >0.05 mm, ακρίβεια : >±3%) για την παρακολούθηση της RPD στο σκοτάδι, μία φορά στις 10.00 π.μ. (RPD<sub>am</sub>) και μία φορά στις 2.00 μ.μ. (RPD<sub>pm</sub>). Η τεχνική έχει περιγραφεί λεπτομερώς από τους Bitsios

et al, 2006) (βλέπε Εισαγωγή Κεφάλαιο ΣΤ). Οι καταγραφές έγιναν σε ένα σκοτεινό, ηχομονωμένο δωμάτιο, και τα υποκείμενα κάθονταν άνετα, κλίνοντας προς τα εμπρός προκειμένου να έχουν την κατάλληλη επαφή με τη συσκευή. Οι συμμετέχοντες είχαν οδηγίες να κάθονται ακίνητοι, να αντιστέκονται στην έλευση του ύπνου και να ανοιγοκλείνουν τα βλέφαρά τους όσο το δυνατό λιγότερο, ενώ κοιτούσαν μέσα από τα κυάλια του κορομέτρου για 5 λεπτά. Η διάμετρος της κόρης καταγράφηκε για 15 συνεχόμενες περιόδους των 20 sec με ολικό χρόνο παρακολούθησης 300 sec. Τα μέτρα που πάρθηκαν ήταν οι μέσες τιμές των RPDs για κάθε μία από τις 15 περιόδους των 20 sec και η μέση (συγκεντρωτική) RPD για ολόκληρη την καταγραφή των 300 sec. Οι καταγραφές εξαιρούνταν εάν τα artifacts διέκοπταν περισσότερο από τα δύο τρίτα μιας περιόδου των 20 sec (δηλαδή όταν το υπερβολικό ανοιγοκλείσιμο των βλεφάρων ή το κλείσιμο των ματιών υπερέβαιναν τα 13 sec) και στα δύο μάτια. Μόνο 6 περίοδοι καταγραφής (3.3% του συνόλου) αφαιρέθηκαν βάσει αυτών των κριτηρίων.

## 2.5 Το αντανακλαστικό του φωτός

Το αντανακλαστικό του φωτός προκλήθηκε και καταγράφηκε σε σκοτάδι στις 2.00 μ.μ., αφού προηγουμένως οι οφθαλμοί των υποκειμένων είχαν προσαρμοσθεί στις συνθήκες σκότους (15 λεπτά). Τα ερεθίσματα ήταν φωτεινές αναλαμπές διάρκειας 200 msec που παράγονταν μέσω μιας διόδου εκπομπής φωτός, και παρουσιάζονταν στο δεξιό και τον αριστερό οφθαλμό του υποκειμένου με εναλλασσόμενο τρόπο, ως ένας λευκός δίσκος διαμέτρου 8°, παρέχοντας φωτική διέγερση πλήρους του αμφιβληστροειδικού πεδίου (σε 4 επίπεδα φωτεινότητας : 0.35, 5, 50, και 140 cd m<sup>-2</sup>), ενώ ο οφθαλμός που δεν διεγείροταν ήταν καθηλωμένος σε μια κηλίδα-στόχο η οποία προβαλλόταν σε απόσταση περίπου 10 m. Κάθε ένα από τα 4 επίπεδα φωτεινότητας του ερεθίσματος παρουσιάζονταν σε μια ομάδα 4 ερεθισμάτων, ο μέσος όρος της οποίας ήταν η απόκριση για εκείνο το επίπεδο φωτεινότητας. Το διάστημα μεταξύ των ερεθισμάτων μέσα στις ομάδες ήταν ορισμένο στα 5 sec. Επομένως, ο ολικός χρόνος πρόκλησης και καταγραφής του αντανακλαστικού του φωτός ήταν 80 sec. Η παρουσίαση του ερεθίσματος ελεγχόταν από τον υπολογιστή, και οι μετρήσεις ψηφιοποιούνταν και αποθηκεύονταν για τις off-line αναλύσεις. Οι παράμετροι που μελετήθηκαν ήταν : το εύρος της απόκρισης του αντανακλαστικού

του φωτός [δηλαδή η διαφορά μεταξύ το υ επιπέδου αναφοράς (baseline, καθοριζόμενου ως η μέση διάμετρος της κόρης που καταγράφηκε για 500 msec πριν την έναρξη του φωτεινού ερεθίσματος) και της κατώτατης διαμέτρου της κόρης ως απόκριση στο φωτεινό ερέθισμα] και ο 75% χρόνος ανάνηψης (δηλαδή ο χρόνος που χρειάστηκε η κόρη να φθάσει το 75% του αρχικού της μεγέθους από τη στιγμή που επιτεύχθηκε η μέγιστη συστολή της).

## 2.6 Ψυχοφυσιολογικές μετρήσεις

Visual analog scale (VAS) : Οι ασθενείς αξιολόγησαν τη διάθεση και τα συναισθήματά τους μέσω της visual analog scale (VAS), μίας κλίμακας των 100 mm που περιλάμβανε 16 στοιχεία, σε κάθε συνεδρία, πριν και μετά την αγωγή. Για κάθε ασθενή, οι συμπληρωμένες τιμές (cm) για κάθε στοιχείο «ζυγίσθηκαν» μέσω πολλαπλασιασμού με τον αντίστοιχο τους loading factor, και οι νέες αυτές τιμές για κάθε στοιχείο κατανεμήθηκαν στους παράγοντες «εγρήγορση», «άγχος» και «δυσφορία», βάσει των καθορισμένων οδηγιών (Bond and Lader, 1974). Ο μέσος όρος των «ζυγισμένων» τιμών για κάθε ένα παράγοντα χρησιμοποιήθηκε στην στατιστική ανάλυση.

Epworth sleepiness scale (ESS) : Το ερωτηματολόγιο αυτό παρο ιιάζει 8 καταστάσεις που συναντώνται στην καθημερινή ζωή σε κάθε μια από τις οποίες το υποκείμενο καλείται να αξιολογήσει την τάση του για υπνηλία (0 = όχι υπνηλία, 1 = ήπια υπνηλία, 2 = μέτρια υπνηλία και 3 = σοβαρή υπνηλία). Λαμβάνεται το άθροισμα όλων των αξιολογήσεων (σκορ από 0 έως 24) (Johns, 1993) (βλέπε Εισαγωγή Κεφάλαιο ΣΤ). Το ερωτηματολόγιο αυτό δόθηκε μία φορά, πριν την έναρξη του πειραματικού μέρους.

Επιπρόσθετα, μετρήθηκε ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση του αίματος (σε καθιστή και όρθια θέση) πριν και μετά την αγωγή.

## 2.7 Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα της μέσης (συγκεντρωτικής) RPD για ολόκληρη την καταγραφή των 300 sec χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση. Για την ανάλυση των

επιδράσεων της αγωγής πάνω στην RPD χρησιμοποιήθηκε three-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) με την αγωγή (εικονικό φάρμακο και μονταφινίλη) και τη χρονική στιγμή της ημέρας (10.00 π.μ. πριν την αγωγή και 2.00 μ.μ. μετά την αγωγή) ως within-subject παράγοντες, και τη σειρά της αγωγής ως τον between-subject παράγοντα. Η σειρά θεωρήθηκε ως ένας σημαντικός παράγοντας επειδή η συμμετοχή σε ένα πείραμα μπορεί να έχει μία διεγερτική επίδραση στην εγρήγορση, ιδιαίτερα στην πρώτη συνεδρία. Χρησιμοποιήθηκαν Pearson's correlation και multiple linear regression αναλύσεις για την εξέταση της σχέσης μεταξύ της επίδρασης της μονταφινίλης πάνω στην RPD και των υποκειμενικών (ESS) και αντικειμενικών (PSG) δεικτών της σοβαρότητας της νόσου. Το εύρος του αντανακλαστικού του φωτός και ο χρόνος ανάνηψης αναλύθηκαν με ξεχωριστές repeated measures ANOVAs με την αγωγή (εικονικό φάρμακο, μονταφινίλη) και την ένταση του φωτός (4 επίπεδα) ως τους within-subject παράγοντες. Οι πριν και μετά την αγωγή αλλαγές στην κλίμακα VAS και τα δεδομένα από το καρδιαγγειακό σύστημα υπολογίσθηκαν και συγκρίθηκαν με paired samples *t* tests.

### 3. Αποτελέσματα

#### 3.1 Ψυχολογικές και καρδιαγγειακές μετρήσεις

Οι αλλαγές στις ψυχολογικές και καρδιαγγειακές μετρήσεις στις δύο συνθήκες της αγωγής (εικονικό φάρμακο, μονταφινίλη) δείχνονται στον Πίνακα 1.2. Η μονταφινίλη αύξησε σημαντικά τη σχετιζόμενη με την κλίμακα VAS «εγρήγορση» αλλά δεν επηρέασε το άγχος, τη δυσφορία ή τις καρδιαγγειακές μετρήσεις (βλέπε Πίνακα 1.2).



<b>Πίνακας 1.2</b>				
Αλλαγές στις ψυχοφυσιολογικές μετρήσεις στις δύο συνθήκες αγωγής (mean±SEM)				
<b>Ψυχοφυσιολογικές μετρήσεις</b>	<b>Εικονικό Φάρμακο</b>	<b>Μονταφινίλη</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
VAS εγρήγορση (cm)	0.01±0.17	0.80±0.37	-2.4	0.035*
VAS άγχος (cm)	0.01±0.47	-0.55±0.44	0.76	>0.4
VAS δυσφορία (cm)	-0.39±0.29	-0.58±0.38	0.38	>0.7
Καρδιακός ρυθμός (παλμοί/λεπτό)	-6.00±1.59	-1.33±2.72	-1.35	>0.2
Συστολική ΑΠ (mmHg) – καθιστή στάση	0.83±3.42	-5.83±3.19	1.32	>0.2
Διαστολική ΑΠ (mmHg) - καθιστή στάση	-1.67±2.41	-2.50±5.13	0.12	>0.9
Συστολική ΑΠ (mmHg) – όρθια στάση	-0.83±3.36	-5.00±3.64	0.81	>0.4
Διαστολική ΑΠ (mmHg) - όρθια στάση	0.00±2.54	-5.00±3.64	0.66	>0.5

### 3.2 To 5-min PAT

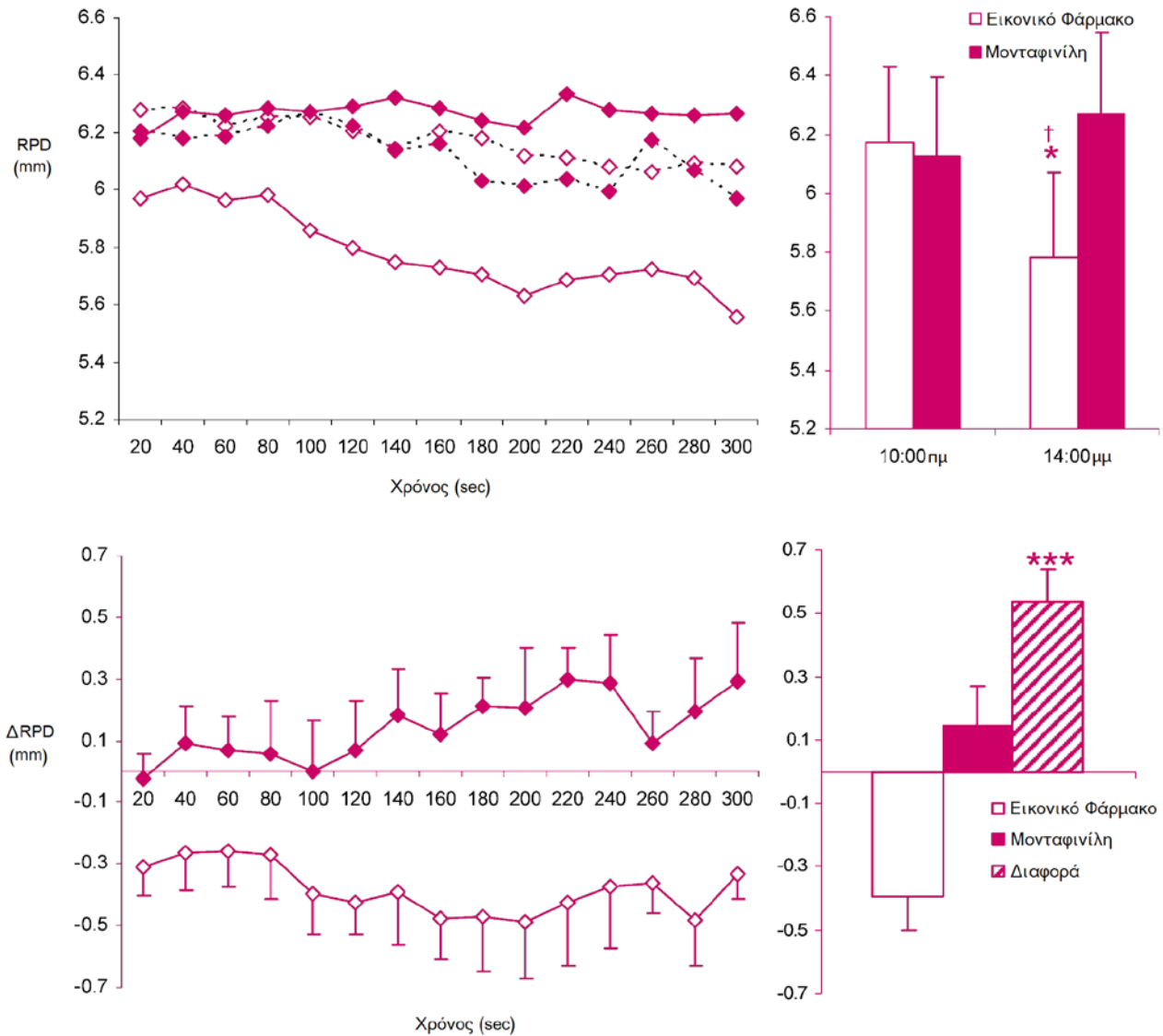
Το Σχήμα 1.1 (πάνω αριστερά) δείχνει τις RPD τιμές πριν από την αγωγή (10.00 π.μ.) και μετά την αγωγή (2.00 μ.μ.) για κάθε μία από τις 15 περιόδους των 20 sec και για τις δύο συνθήκες (εικονικό φάρμακο, μονταφινίλη). Στη συνθήκη αγωγής με εικονικό φάρμακο, η RPD γινόταν προοδευτικά μικρότερη από την 1<sup>η</sup> μέχρι την 15<sup>η</sup> περίοδο, και ήταν πάντα μικρότερη στις 2.00 μ.μ. σε σύγκριση με τις 10.00 π.μ. Σε αντίθεση, στη συνθήκη αγωγής με μονταφινίλη, αυτή η επίδραση αντιστράφηκε,

και η RPD στις 2.00 μ.μ. ήταν πιο αυξημένη σε σχέση με τα πρωινά (1.00 π.μ.) επίπεδα, και δεν μειώθηκε κατά τη διάρκεια της καταγραφής από την 1<sup>η</sup> μέχρι την 15<sup>η</sup> περίοδο. Το Σχήμα 1.1 (πάνω δεξιά) δείχνει τις μέσες τιμές κατά μήκος των 15 περιόδων των 20 sec για τις RPDs, πριν και μετά την αγωγή. Η ανάλυση των μέσων (συγκεντρωτικών) δεδομένων με  $2 \times 2$  (σειρά  $\times$  αγωγή  $\times$  χρονική στιγμή της ημέρας) repeated measures ANOVA έδειξε μία σημαντική κύρια επίδραση της αγωγής [ $F(1,10)=6.1, p<0.033$ ], σημαντική αλληλεπίδραση της αγωγής  $\times$  τη χρονική στιγμή της ημέρας [ $F(1,10)=28.06, p<0.001$ ] και μη σημαντικές κύριες επιδράσεις της χρονικής στιγμής της ημέρας και της πειραματικής σειράς, καθώς και μη σημαντικές άλλες αλληλεπιδράσεις ( $ps>0.1$ ).

Οι RPDs πριν τη χορήγηση του φαρμάκου (10.00 π.μ., επίπεδα αναφοράς) και στις δύο συνθήκες (εικονικό φάρμακο, μονταφινίλη) δεν διέφεραν (paired samples  $t$  test:  $t=0.65, p>0.1$ ) και συσχετιζόνταν σε μεγάλο βαθμό (Pearson's  $r=0.964, p<0.001$ ). Επομένως, υπολογίσθηκαν οι διαφορές πριν και μετά την αγωγή ( $\Delta$ RPDs) και για τις δύο συνθήκες (εικονικό φάρμακο, μονταφινίλη). Το Σχήμα 1.1 (κάτω) δείχνει τις  $\Delta$ RPDs για τις συνθήκες αγωγής με εικονικό φάρμακο και μονταφινίλη για κάθε μία από τις 15 περιόδους των 20 sec (κάτω αριστερά) και τις μέσες (συγκεντρωτικές)  $\Delta$ RPDs (κάτω δεξιά). Η RPD μειώθηκε σαφώς στις 2.00 μ.μ. με την αγωγή με εικονικό φάρμακο, και αυτή η επίδραση αντιστράφηκε από την μονταφινίλη. Η σύγκριση με paired samples  $t$  test των μέσων (συγκεντρωτικών) RPDs έδειξε ότι αυτή η διαφορά ήταν σημαντική ( $t= -5.4, p<0.001$ ).

Η διαφορά  $\Delta$ RPD<sub>modafinil</sub> -  $\Delta$ RPD<sub>placebo</sub> υπολογίσθηκε ως η «καθαρή» επίδραση της μονταφινίλης πάνω στην RPD (δείχνεται στο Σχήμα 1.1 κάτω δεξιά), και συσχετιζόταν σημαντικά ( $r=0.856, p<0.001$ ) με την «καθαρή» επίδραση της μονταφινίλης πάνω στην εγρήγορση (alertness) όπως αξιολογείται με την VAS κλίμακα ( $\Delta$ alertness<sub>modafinil</sub> -  $\Delta$ alertness<sub>placebo</sub>). Η «καθαρή» επίδραση της μονταφινίλης πάνω στην RPD χρησιμοποιήθηκε επίσης ως εξαρτημένη μεταβλητή σε μια regression ανάλυση μαζί με το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας και το χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου (PSG δείκτες-κλειδιά), και την ESS κλίμακα, την ηλικία και τον BMI ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Η εισαγωγή όλων αυτών των ανεξάρτητων μεταβλητών δεν αποκάλυψε στατιστική σημαντικότητα [ $F(5,6)=3.11, p>0.1$ ], αλλά μια backward regression ανάλυση έδειξε ότι 64.6% (adjusted  $R^2=0.567$ ) της διακύμανσης (variance) της «καθαρής» επίδρασης της μονταφινίλης πάνω στην RPD προβλεπόταν [ $F(2,9)=8.2, p<0.009$ ] από το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας και το

χαμηλότερο κορεσμό σε οξυγόνο, αλλά μόνο ο τελευταίος δείκτης ήταν ένας σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας ( $t = -1.88, p=0.093$  ; partial correlation  $r = -0.53$  και  $t = -3.83, p=0.004$  ; partial correlation  $r = -0.79$ , αντίστοιχα). Ο Πίνακας 1.3 δείχνει τις συσχετίσεις μεταξύ της «καθαρής» επίδρασης της μονταφινίλης πάνω στην RPD και των ανωτέρω μεταβλητών. Η εξαίρεση των επιδράσεων του BMI και των άλλων σωματικών δεικτών πάχους δεν άλλαξε αυτές τις σχέσεις.



**Σχήμα 1.1.** Πάνω αριστερά: (άξονας y) διάμετρος της ηρεμούσας κόρης (RPD) (mm), (άξονας x) χρόνος (sec). Τα 15 σημεία είναι οι μέσοι όροι (n=12) της μέσης διαμέτρου της ηρεμούσας κόρης που καταγράφηκε σε περιόδους των 20 sec για 15 συνεχόμενες περιόδους. Οι διακεκομμένες γραμμές αναπαριστούν τις πρωινές (10.00 μμ) μετρήσεις, ενώ οι συνεχείς γραμμές τις μεσημεριανές (14.00 μμ) μετρήσεις. Πάνω δεξιά: (άξονας y) διάμετρος της ηρεμούσας κόρης (mm), (άξονας x) χρόνος (sec). Οι ράβδοι αναπαριστούν συγκεντρωτικά δεδομένα των 15 περιόδων των 20 sec για τις δύο συνθήκες αγωγής (mean±SEM, n=12). Κάτω αριστερά: Ομαδικοί μέσοι όροι της διαμέτρου της ηρεμούσας πριν και μετά την αγωγή (ΔRPD) (άξονας y) (mean±SEM, n=12). Στον άξονα x απεικονίζεται ο χρόνος (sec). Κάτω δεξιά: Οι ράβδοι αναπαριστούν τη συγκεντρωτική ΔRPD σε όλη τη διάρκεια των 15 περιόδων των 20 sec για τις δύο συνθήκες αγωγής (mean±SEM, n=12).

Οι αστερίσκοι συμβολίζουν την στατιστική σημαντικότητα (\*\*\*)  $p < 0.001$ .

**Πίνακας 1.3**

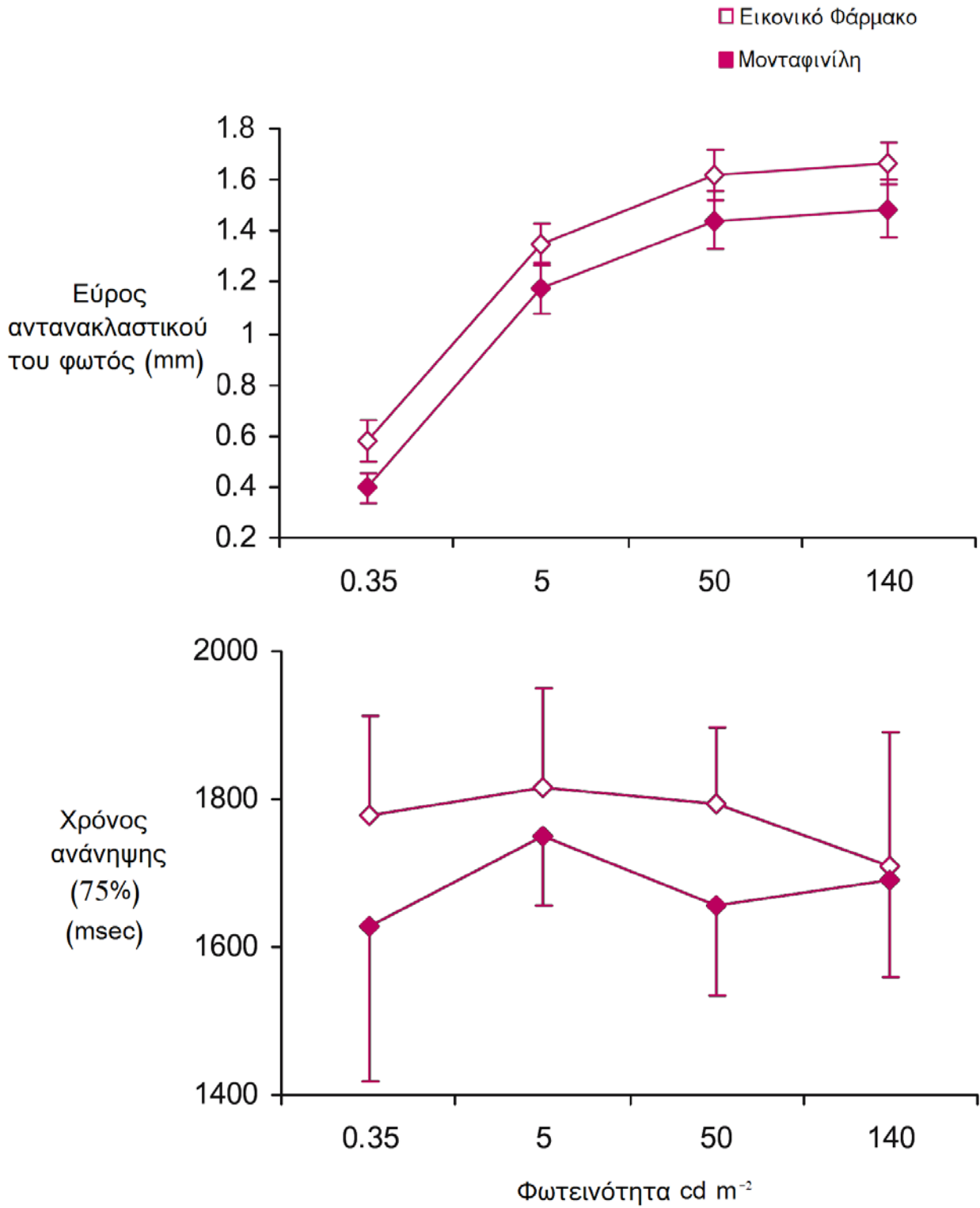
Οι συσχετίσεις μεταξύ της καθαρής επίδρασης την μονταφινίλης στην RPD ( $\Delta RPD_{\text{modafinil}} - \Delta RPD_{\text{placebo}}$ ) και των δεικτών σοβαρότητας της νόσου, της ηλικίας και του BMI σε 12 ασθενείς

Παράμετροι	ESS	AHI	LSatO <sub>2</sub>	Ηλικία	BMI
$\Delta RPD$	0.70 <sup>a</sup>	0.26	-0.71 <sup>a</sup>	-0.44	-0.16
Εξαιρέση των δεικτών πάχους (BMI, περιφέρεια λαιμού, μέσης και γοφών)					
$\Delta RPD$	0.70 <sup>b</sup>	0.37	-0.89 <sup>a</sup>	-0.26	

Οι τιμές αναπαριστούν Pearson's correlation coefficients  
 RPD: Διάμετρος ηρεμούσας κόρης, ESS: Epworth Sleepiness Scale, AHI: Δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας  
 LSatO<sub>2</sub>: Ελάχιστος κορεσμός σε οξυγόνο, BMI: Δείκτης μάζας σώματος.  
<sup>a</sup>  $p < 0.01$ , <sup>b</sup>  $p = 0.051$

### 3.3 Το αντανακλαστικό του φωτός

Το Σχήμα 12 δείχνει το  $\eta$  ομαδικούς μέσους όρους για το εύρος το  $\nu$  αντανακλαστικού του φωτός (πάνω) και του 75% χρόνου ανάνηψης (κάτω) στις 4 εντάσεις του φωτός. Το εύρος του αντανακλαστικού του φωτός αυξήθηκε με την αύξηση της έντασης του φωτός όπως αναμενόταν, αλλά μειώθηκε με τη χορήγηση της μονταφινίλης σε όλες τις εντάσεις του φωτός. Η ANOVA των δεδομένων του εύρους έδειξε σημαντικές κύριες επιδράσεις της αγωγής και της έντασης του φωτός [ $F(1,11)=28.58$ ;  $p < 0.001$  και  $F(3,33)=146.23$ ;  $p < 0.001$ , αντίστοιχα], αλλά δεν έδειξε σημαντική αλληλεπίδραση ( $F < 1$ ). Σε αντίθεση με τα δεδομένα του εύρους, ο 75% χρόνος ανάνηψης δεν επηρεάστηκε ούτε από την ένταση του φωτός ούτε από την αγωγή με μονταφινίλη ( $F_s < 1$ ).



**Σχήμα 1.2.** Το εύρος του ανατακλαστικού του φωτός (πάνω) και το 75% του χρόνου ανάνηψης (κάτω) στα 4 επίπεδα φωτεινότητας στις δύο συνθήκες αγωγής.

#### 4. Συζήτηση

Το κύριο εύρημα του παρόντος πειράματος είναι ότι το 5-min PAT είναι ευαίσθητο στις επαυξητικές της εγρήγορσης επιδράσεις μίας μόνο δόσης μονταφινίλης των 200 mg σε ασθενείς με OSA. Το μέγεθος της κόρης μειώθηκε σημαντικά το μεσημέρι σε σύγκριση με τις πρωινές μετρήσεις, μόνο στη συνθήκη αγωγής με εικονικό φάρμακο, όπως δείχθηκε από τη σημαντική αλληλεπίδραση αγωγής × χρονικής στιγμής της ημέρας (Σχήμα 1.1 πάνω δεξιά). Το εύρημα αυτό συμφωνεί με την ύπαρξη ενός μεσημεριανού καρδιακού ναδίρ στα επίπεδα της εγρήγορσης, το οποίο έχειδειχθεί σε ομάδες ασθενών αλλά και υγιών ατόμων με τη χρησιμοποίηση του MSLT (Clodore et al, 1990) αλλά και της κορομετρίας (Bitsios et al, 2006 ; Merritt et al, 1998). Η μονταφινίλη αντέστρεψε αυτήν τη καρδιακή επίδραση πάνω στο μέγεθος της κόρης όπως φάνηκε από τη σημαντική επίδραση της αγωγής. Πράγματι, τα τονικά επίπεδα της διαμέτρου της κόρης ήταν ήδη υψηλότερα από την πρώτη περίοδο των 20 sec στη συνθήκη αγωγής με μονταφινίλη και παρέμειναν έτσι καθ' όλη τη διάρκεια (Σχήμα 1.1 πάνω αριστερά), γεγονός που υποδηλώνει υψηλότερα τονικά επίπεδα εγρήγορσης. Η μονταφινίλη αύξησε σημαντικά την υποκειμενική εγρήγορση, όπως έχειδειχθεί και σε άλλες μελέτες με ασθενείς που υπέφεραν από υπερβολική ημερήσια υπνηλία (Ellis et al, 1999 ; Szabadi et al, 2002). Το ίδιο δεν έχειδειχθεί σε υγιή υποκείμενα (Hou et al, 2005, 2007 ; Samuels et al, 2006, 2007). Είναι πιθανόν οι ασθενείς με υπερβολική ημερήσια υπνηλία να είναι πιο ευαίσθητοι στις επιδράσεις του φαρμάκου όσον αφορά την επαύξηση της εγρήγορσης. Πράγματι, η μονταφινίλη επάγει την εγρήγορση πιο εύκολα σε υγιή άτομα τα οποία έχουν υποστεί αποστέρηση ύπνου (Pigeau et al, 1995) σε σύγκριση με υγιή ξεκούραστα άτομα (Randall et al, 2004) ή σε orexin-null ποντίκια (Willie et al, 2005) τα οποία βρίσκονται σε μικρότερη εγρήγορση σε σύγκριση με αγρίου τύπου ποντίκια (Estabrooke et al, 2001). Είναι ενδιαφέρον το ότι οι επαυξητικές της εγρήγορσης επιδράσεις της μονταφινίλης, όπως μετρήθηκαν μέσω των VAS κλιμάκων συσχετιζόνταν με τις επιδράσεις της πάνω στο 5-min PAT, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχει κοινός μηχανισμός μεταξύ αυτών των επιδράσεων.

Η επαγόμενη από την μονταφινίλη αύξηση στην RPD ήταν μεγαλύτερη στους περισσότερο σοβαρά νοσούντες ασθενείς με OSA, όπως φάνηκε από τις σημαντικές θετικές συσχετίσεις με τα ESS σκορ και τις αρνητικές συσχετίσεις με τον κορεσμό σε

οξυγόνο. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι αυτές οι σχέσεις ήταν ανεξάρτητες του ποσού του σωματικού λιπώδους ιστού (βλέπε Πίνακα 13). Δεν είναι δυνατή η απόδειξη του εάν αυτή είναι μια ειδική επίδραση της μονταφινίλης στους εγκεφάλους των ασθενών με σοβαρότερου βαθμού OSA, αλλά υπέρ αυτής της πιθανότητας συνηγορεί το γεγονός ότι η επίδραση της μονταφινίλης πάνω στην RPD συσχετίστηκε με την επίδρασή της πάνω στην εγρήγορση όπως αξιολογήθηκε από την κλίμακα VAS. Όσον αφορά τους PSG δείκτες σοβαρότητας της νόσου, ο κορεσμός σε οξυγόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου ήταν ο μόνος σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας της «καθαρής» επίδρασης της μονταφινίλης πάνω στην RPD (64.6% της διακύμανσης), όπως δείχθηκε μέσω την regression ανάλυσης. Αυτό υποδηλώνει ότι η έκταση της επαγόμενης από την μονταφινίλη αντιστροφής της κερκαδικής μύσης στους ασθενείς με OSA (α) εξαρτάται κυρίως από την παρουσία και τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης υποξίας και (β) μπορεί να είναι ένας δείκτης σοβαρότητας της OSA. Βρήκαμε μία αντιστροφή της κερκαδικής μύσης της κόρης από την μονταφινίλη, η οποία συσχετιζόταν με μια αύξηση στην υποκειμενική εγρήγορση και ήταν μεγαλύτερη στους περισσότερο σοβαρά νοσούντες ασθενείς βάσει της σχετιζόμενης με την OSA υποξίας. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν την υποσχόμενη προβλεπτική εγκυρότητα του 5-min PAT.

Τα ευρήματα από τη δοκιμασία του αντανακλαστικού του φωτός υποδηλώνουν μία αύξηση στην ανασταλτική είσοδο προς τον πυρήνα του Edinger-Westphal προκαλούμενη από την μονταφινίλη, καθώς το εύρος του αντανακλαστικού του φωτός εμφάνισε ίση μείωση σε όλα τα επίπεδα φωτεινότητας του ερεθίσματος, στη συνθήκη αγωγής με μονταφινίλη. Σε αντίθεση, ο χρόνος ανάνηψης δεν επηρεάστηκε, γεγονός που συμφωνεί με μια προηγούμενη μελέτη σε υγιή άτομα (Hou et al, 2005). Οι καρδιαγγειακές μετρήσεις δεν επηρεάστηκαν επίσης από την μονταφινίλη, σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές ότι μία μόνο θεραπευτική δόση μονταφινίλης σε ασθενείς (Moldofsky et al, 2000) ή σε υγιή άτομα (Hou et al, 2005) έχει ελάχιστες ή καθόλου επιδράσεις πάνω στη συμπαθητική λειτουργία. Αυτά τα αποτελέσματα μαζί υποδηλώνουν ότι η αντιστροφή της κερκαδικής μύσης από την μονταφινίλη ήταν πρωταρχικά, μάλλον το αποτέλεσμα μιας αύξησης στην κεντρική αναστολή του παρασυμπαθητικού πυρήνα του Edinger-Westphal, παρά μιας κεντρικής συμπαθητικής ενεργοποίησης επαγόμενης από το φάρμακο. Ωστόσο, η συνεισφορά της συμπαθητικής ενεργοποίησης από την μονταφινίλη δεν μπορεί να αποκλεισθεί τελείως. Σε υγιή άτομα, η μονταφινίλη έχει βρεθεί ότι αυξάνει την

ταχύτητα του αντανακλαστικού του σκότους που διαμεσολαβείται από το συμπαθητικό σύστημα (Hou et al, 2005), ενώ υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η μονταφινίλη έχει ενεργοποιητικές επιδράσεις πάνω στο συμπαθητικό σύστημα (Taneja et al, 2005). Ένας καλύτερος τρόπος διερεύνησης των σχετικών συνεισφορών του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού κλάδου του Α.Ν.Σ. στην μυδρίαση που επάγεται από την μονταφινίλη στην OSA, θα μπορούσε να είναι η περιφερική μονοφθάλμια συμπαθόλυση με οφθαλμικές σταγόνες dapiprazole, όπως στο παράδειγμα που αναπτύχθηκε από τους Giakoumaki et al (2005).

Τα ευρήματά μας δεν συμφωνούν πλήρως με μελέτες σε υγιή υποκείμενα. Στο παρόν πείραμα, παρατηρήσαμε μια ισχυρή (>0.5 mm) αύξηση στην RPD, ενώ μελέτες σε υγιή άτομα δεν δείχνουν καμία επίδραση (Samuels et al, 2006, 2007) ή μια πολύ μικρή μυδρίαση στο σκοτάδι (Hou et al, 2007). Είναι πιθανό οι μεγάλες κόρες των υγιών ατόμων στο σκοτάδι να αντιμάχονται την ανίχνευση κάποιας μυδρίασης λόγω χορήγησης της μονταφινίλης, και πράγματι, μια τέτοια επίδραση του φαρμάκου γίνεται εμφανής στο φως, όταν οι κόρες ωθο ύνται σε ένα χαμηλότερο επίπεδο αναφοράς (Hou et al, 2005, 2007). Αυτή η «οροφιαία επίδραση» (ceiling effect) είναι πολύ λιγότερο πιθανό να υπάρξει σε ασθενείς με OSA επειδή αυτοί έχουν υπερβολική ημερήσια υπνηλία η οποία σχετίζεται με μικρότερες κόρες στο σκοτάδι σε σύγκριση με υγιή άτομα αναλόγου ηλικίας (Bitsios et al, 2006). Η επαγόμενη από την μονταφινίλη μείωση στο εύρος του αντανακλαστικού του φωτός που παρατηρήθηκε εδώ υποδηλώνει ότι η μονταφινίλη αυξάνει την κεντρική αναστολή του πυρήνα του Edinger-Westphal, αλλά καμία τέτοια επίδραση δεν βρέθηκε σε υγιή υποκείμενα (Hou et al, 2005, 2007). Μία σημαντική διαδικαστική διαφορά, η οποία μπορεί να εξηγεί αυτές τις ασυμφωνίες, είναι το ότι εξετάσαμε τις επιδράσεις της μονταφινίλης όταν η αυτόνομη εγρήγορση και το μέγεθος της κόρης φθάνουν ένα κερκαδικό ναδίρ (Merritt et al, 1998 ; Bitsios et al, 2006). Αυτό το γεγονός θα μπορούσε να έχει αυξήσει σημαντικά την ευαισθησία των δοκιμασιών μας ως προς τις επιδράσεις της μονταφινίλης πάνω στις μεταβλητές της κόρης. Ωστόσο, η έλλειψη μιας ομάδας ελέγχου στο παρόν πείραμα περιορίζει την ερμηνεία των ευρημάτων μας και δεν επιτρέπει μια άμεση απόδειξη της ειδικότητάς τους ή της ευαισθησίας τους για τους ασθενείς με OSA.

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με (α) δεδομένα που δείχνουν την κερκαδική ρύθμιση της αυτόνομης εγρήγορσης μέσω ενός λειτουργικού κυκλώματος από τον υπερχιασματικό πυρήνα (SCN) προς τον υπομέλαινα τόπο (LC) (Aston-Jones et al,



2001), και (β) με δεδομένα ότι ο υπομέλαινας τόπος και οι σχετιζόμενοι δικτυωτοί νοραδρενεργικοί πυρήνες [υπο-υπομέλας (subcoeruleus)] παρέχουν μια άμεση (Gamlin and Reiner, 1991 ; Koss et al, 1984 ; Koss, 1986 ; Szabadi and Bradshaw, 1996) ανασταλτική είσοδο προς τον πυρήνα του Edinger-Westphal μέσω μετασυναπτικών ανασταλτικών άλφα-2 αδρενεργικών υποδοχέων. Μία έμμεση είσοδος από τον υπερχιασματικό πυρήνα μέσω του προτετραδυμικού πυρήνα της ελαίας προς τον πυρήνα του Edinger-Westphal είναι επίσης πιθανή και δεν μπορεί να αποκλεισθεί (Smeraski et al, 2004). Η μείωση της δραστηριότητας στο κύκλωμα του υπερχιασματικού πυρήνα-υπομέλαινος τόπου θα έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη εγρήγορση και απώλεια του ανασταλτικού ελέγχου του πυρήνα του Edinger-Westphal, γεγονός που οδηγεί στην εμφάνιση της κίρκαδικής μύσης. Αν και η μονταφινίλη αντέστρεψε σαφώς αυτήν τη κίρκαδική επίδραση πάνω στο μέγεθος της κόρης, δεν είναι δυνατή η επιβεβαίωση της κεντρικής θέσης δράσης του. Ωστόσο, φαίνεται λογικό να υποθέσουμε ότι ενεργοποίησε άμεσα ή έμμεσα το λειτουργικό κύκλωμα του υπερχιασματικού πυρήνα-υπομέλαινος τόπου, οδηγώντας έτσι σε μια αύξηση στην LC ανασταλτική είσοδο προς τον πυρήνα του Edinger-Westphal, και επομένως, σε αντιστροφή της κίρκαδικής μύσης και σε αναστολή του εύρους του αντανακλαστικού του φωτός. Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η χρόνια υποξία προκαλεί προσαρμοστικό υπομεταβολισμό (Hochachka et al, 1994) καθώς και μείωση στο ρυθμό σύνθεσης-αποδόμησης της νορεπινεφρίνης στο εγκεφαλικό στέλεχος (Soulier et al, 1992) λόγω της μειωμένης διεγερσιμότητας των νοραδρενεργικών LC νευρώνων. Το τελευταίο είναι αποτέλεσμα αυξορύθμισης (upregulation) των  $\alpha_2$ -σωματοδενδρικών ανασταλτικών αυτοϋποδοχέων των LC νευρώνων λόγω της χρόνιας υποξίας (Chang et al, 2006). Επειδή αυτός ο πυρήνας εμπλέκεται πολύ στη ρύθμιση της εγρήγορσης και τον ανασταλτικό έλεγχο της κόρης, η μείωση της διεγερσιμότητάς του από την υποξία στην OSA θα μπορούσε να συνεισφέρει αρκετά στην μείωση τόσο της εγρήγορσης όσο και της RPD σε αυτή τη συνθήκη. Έτσι, είναι δελεαστικό να υποθέσουμε ότι η επίδραση της μονταφινίλης πάνω στην RPD οφειλόταν στην αποκατάσταση του ανασταλτικού ελέγχου της κόρης μέσω διέγερσης του ευαίσθητου στην υποξία LC πυρήνα (Hou et al, 2005 ; Szabadi, 2006). Αν και υποθετική, αυτή η ερμηνεία ταιριάζει με τα ευρήματα ότι ο LC είναι ένα κρίσιμο «κεντρικό σημείο» σε ένα ταυτοποιημένο κύκλωμα το οποίο ρυθμίζει τις κίρκαδικές αυτόνομες αποκρίσεις καθώς και στο δίκτυο εγρήγορσης/ύπνου του εγκεφάλου. Βρίσκεται επίσης σε συμφωνία με πρόσφατα θεωρητικά και

νευροβιολογικά μοντέλα τα οποία τονίζουν τη σημασία της εγρήγορσης (Johns, 1998) και του υπομέλαινος τύπου (Nelson et al, 2002, 2003) αντίστοιχα, στην έκφραση της υπνηλίας.

Δεν προτείνουμε ότι το 5-minPAT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των επιδράσεων των φαρμάκων πάνω στην εγρήγορση. Αν και στην περίπτωση της μονταφινίλης, φαίνεται να υπάρχει μια καλή συσχέτιση μεταξύ των επαγόμενων από το φάρμακο αλλαγών στην εγρήγορση και της διαμέτρου της κόρης, μία τέτοια σχέση μπορεί να μην υπάρχει στην περίπτωση άλλων φαρμάκων, τα οποία μπορεί να αλλάζουν τη διάμετρο της κόρης ανεξάρτητα από τις δράσεις τους πάνω στους μηχανισμούς εγρήγορσης. Για παράδειγμα, μονές δόσεις reboxetine (Phillips et al, 2000) και pentagastrin (Tavernor et al, 2000) αυξάνουν τη διάμετρο της κόρης χωρίς να επηρεάζουν την εγρήγορση. Επομένως, ενώ οι αλλαγές της διαμέτρου της κόρης μπορεί να αντανakλούν φυσιολογικές αλλαγές στο επίπεδο της εγρήγορσης, αυτή η σχέση μπορεί να διακόπτεται όταν χρησιμοποιούνται φάρμακα για την αλλαγή του επιπέδου της εγρήγορσης.

Περιληπτικά, βρήκαμε ότι η κίρκαδική μείωση στο μέγεθος της κόρης σε ασθενείς με OSA καταργήθηκε από την μονταφινίλη, ένα φάρμακο που επαυξάνει την εγρήγορση, η οποία αύξησε την ανασταλτική είσοδο προς τον παρασυμπαθητικό πυρήνα του Edinger-Westphal στον μεσεγκέφαλο ο οποίος διαμεσολαβεί τη συστολή της κόρης. Αυτή η επίδραση ήταν μεγαλύτερη για τους περισσότερο σοβαρά (βάσει της παρατηρούμενης υποξίας) νοσούντες ασθενείς με OSA και εξηγείται μέσω της ενεργοποίησης από την μονταφινίλη του ευαίσθητου στην υποξία υπομέλαινος τύπου. Το 5-min PAT μπορεί να βοηθήσει στη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της υπνηλίας που σχετίζεται με την OSA, έχει υποσχόμενη προβλεπτική εγκυρότητα, και είναι υποσχόμενο ως μία απλή, γρήγορη και εφικτή μέθοδος για την αντικειμενική αξιολόγηση της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας και της σοβαρότητάς της, την παρακολούθηση της προόδου της νόσου, και για την απόκριση στη θεραπεία.

## ΜΕΛΕΤΗ 2

---

### 1. Σκοπός

Το PST εμφανίζει κερκαδιανή περιοδικότητα όπως και η εγρήγορση / νύστα (Wilhelm H et al 1998b, 2001) και συσχετίζεται με το λανθάνοντα χρόνο έναρξης ύπνου του MSLT, μια συσχέτιση που αντανακλάται μέσα από παρόμοια χρονικά μοτίβα στη διάρκεια της ημέρας. Η συσχέτιση αυτή παρατηρείται επίσης στο επίπεδο της σύγκρισης μεταξύ ομάδων αλλά και σε ατομικό επίπεδο (Danker-Hopfe et al 2001), και αντανακλάται από το γεγονός ότι μετά από παραγοντική ανάλυση τα δύο τεστ «φορτώνονται» στον ίδιο παράγοντα (Kraemer et al 2000). Σημαντικό αποτελεί το εύρημα των Keegan and Merritt (1996) οι οποίοι βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των διακυμάνσεων στο εύρος της κόρης και των δεικτών από τη φασματική ανάλυση του HEG από το δέλτα ως το βήτα φάσμα, όταν τα δεδομένα τμηματοποιήθηκαν σε «παράθυρα» των 2 sec.

Η μελέτη των McLaren et al (2002) απέτυχε να δείξει ευνοϊκά αποτελέσματα, αλλά αυτή φαίνεται πως ήταν βεβαρημένη από μεθοδολογικές ατέλειες. Η μελέτη συνέκρινε το PST με το standard MSLT σε 49 ασθενείς με υπερυπνία, ηλικίας 18–78 χρονών, και δεν βρήκε : (1) σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μέσης διαμέτρου της κόρης στις 09:00 πμ και του μέσου λανθάνοντος χρόνου έλευσης ύπνου του MSLT το οποίο ξεκίνησε στις 10:00 πμ [Spearman's correlation ( $r=0.14$ )] και (2) σημαντική συσχέτιση [Spearman's correlation ( $r=-0.44$ )] μεταξύ της ποσότητας των ταλαντώσεων της κόρης και του λανθάνοντα χρόνου έλευσης ύπνου στο MSLT. Οι υγιείς εθελοντές υπεβλήθησαν σε κορομετρία αλλά όχι σε MSLT. Τα αποτελέσματα ήταν πενιχρά εξαιτίας της διασποράς των τιμών λόγω ηλικίας (η μελέτη περιείχε ηλικιωμένους ασθενείς) αφού είναι γνωστό ότι η διάμετρος της κόρης και οι κορομετρικοί δείκτες μειώνονται γραμμικά και σαφώς με την ηλικία (Loewenfeld 1979, Bourne et al 1979, Smith 1992, Loewenfeld 1993, Smith and Dewhirst 1986, Bitsios et al 1996a). Επίσης, αφού η κορομετρία έγινε μόνον μία φορά το πρωί και μετά συγκρίθηκαν τα αποτελέσματά της με το λανθάνοντα χρόνο έναρξης ύπνου από ευκαιρίες για ύπνο οι οποίες δόθηκαν στους συμμετέχοντες καθ' όλη τη διάρκεια της μέρας, είναι σαφές ότι τα δεδομένα συλλέχθηκαν κάτω από συνθήκες που ενώ θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκβαση του λανθάνοντα χρόνου έλευσης ύπνου δεν

θα μπορούσαν να επηρεάσουν τους κορομετρικούς δείκτες. Πράγματι, ο λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου του MSLT (Carskadon and Dement 1987) όπως και το μέγεθος (Merritt et al 1998) και το ποσό των ταλαντώσεων της κόρης (Merritt et al 2000) επηρεάζονται από την ώρα εξέτασης κατά την διάρκεια της ημέρας. Τέλος, η κόπωση από αυτή την ίδια την πειραματική διαδικασία είναι γνωστό ότι μπορεί να επηρεάσει τα δεδομένα της κόρης (Tryon 1975). Ωστόσο, στην μελέτη αυτή, η κόπωση θα μπορούσε να έχει επηρεάσει τα δεδομένα του λανθάνοντος χρόνου έλευσης ύπνου αλλά όχι της κόρης (η κορομετρική δοκιμασία πραγματοποιήθηκε μόνο μία φορά).

Η πιο πρόσφατη μελέτη που πραγματικά απέφυγε μεθοδολογικά σφάλματα, επικύρωσε το PST ως φυσιολογικού τεστ υπνηλίας σε σχέση MSLT με παράλληλη καταγραφή και βρήκε σημαντική αύξηση της αναλογίας των θήτα EEG κυμάτων σε κάθε στάδιο κορομετρικά προσδιοριζόμενης υπνηλίας (pupil staging) σε δύο ομάδες ασθενών (ναρκοληπτικούς και ασθενείς με υπνική άπνοια) (Merritt et al 2004).

Σε μια πρόσφατη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα μόνο μέτρο μέτρησης, η μέση διάμετρος της ηρεμούσας κόρης (RPD) σε μια καταγραφή 5 min στο σκοτάδι ως ένα άμεσο ποσοτικό μέτρο της εγρήγορσης (Bitsios et al, 2006). Ως αποτέλεσμα, πάρθηκαν χαμηλότερα τονικά επίπεδα RPD σε ασθενείς με OSA σε σύγκριση με αντίστοιχα άτομα ελέγχου, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλότερα τονικά επίπεδα εγρήγορσης στο θ ασθενείς, με τις διαφορές να γίνονται πιο εμφανείς στο μεσημεριανό κερκαδικό ναδίρ. Επιπλέον, το μέγεθος της κόρης συσχετιζόταν αντίστροφα με τους αντικειμενικούς PSG δείκτες σοβαρότητας της νόσου και την υποκειμενική ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία μέσα στην ομάδα των ασθενών, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα μειωμένα τονικά επίπεδα εγρήγορσης μπορεί να σχετίζονται με τη σοβαρότητα της OSA και με τα υψηλά επίπεδα της υποκειμενικής ιδιοσυγκρασιακής υπνηλίας, σε συμφωνία με πρόσφατα μοντέλα που τονίζουν τη σημασία της εγρήγορσης στην έκφραση της υπνηλίας (Johns, 1998). Τέλος, το μέγεθος της κόρης συσχετιζόταν θετικά με τον χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου κατά τη διάρκεια της νύχτας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι η 5-λεπτη μύση της κόρης στο σκοτάδι αντανακλά διαφορετικές πλευρές της κεντρικής εγρήγορσης σε σχέση με το MSLT και μπορεί να είναι συμπληρωματική ως προς αυτό.

Σε αυτήν την μελέτη υποθέτουμε ότι εφόσον η κορομετρική δοκιμασία 5-min PAT είναι αντικειμενικό τεστ αξιολόγησης της υποκειμενικής ημερήσιας υπνηλίας, τότε τα αποτελέσματά της θα πρέπει να συμβαδίζουν με αυτά του MSLT. Επεκτείνοντας την υπόθεση προτείνουμε ότι οι ασθενείς με άπνοια θα έχουν μικρή

κόρη, μικρή λανθάνουσα περίοδο στο MSLT, υπνηλία και επιβαρυνμένη λειτουργικότητα. Όλα τα παραπάνω θα πρέπει να είναι ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου όπως αυτή καθορίζεται αντικειμενικά από πολυ-υπνογραφικούς και κλινικούς δείκτες.

## 2. Μέθοδοι

### 2.1 Ασθενείς

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, και όλοι οι συμμετέχοντες συναίνεσαν γραπτώς πριν τη διαλογή. Περιορίσαμε το δείγμα μας σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή (ηλικιακή κλίμακα : 30-50 έτη) και είχαν διαγνωστεί πρόσφατα (<10 ημέρες) με OSA. Οι ασθενείς εμφάνιζαν κυρίως σοβαρή υπνική άπνοια αποφρακτικού τύπου και είχαν φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα. Στα κριτήρια αποκλεισμού ήταν :

- Παρουσία ΧΑΠ (χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας)
- Παρουσία σοβαρής καρδιαγγειακής νόσου
- Παρουσία σοβαρής οφθαλμολογικής παθολογίας (μερική ή ολική τύφλωση, καταρράκτης, οφθαλμικές εγχειρήσεις, σοβαρού βαθμού διαθλαστικές ανωμαλίες)
- Παρουσία βαριάς σωματικής νόσου
- Λήψη ουσιών που επηρεάζουν το ΚΝΣ ή το ΑΝΣ
- Υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης (μεγαλύτερη από 5 φλιτζάνια την ημέρα)

Εισήχθησαν στην μελέτη 13 ασθενείς σύμφωνα με τα ανωτέρω κριτήρια, από την Μονάδα Διαταραχών Ύπνου, Τμήμα Ιατρικής Θώρακος, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης. Η ημερήσια υπνηλία αξιολογήθηκε υποκειμενικά μέσω της Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991). Η παρουσία και η σοβαρότητα της OSA διαγνώσθηκε βάσει κλινικής εξέτασης και ολονύχτιας πολυπνογραφικής αξιολόγησης, όπως έχει περιγραφεί λεπτομερώς από τους Bitsios et al (2006). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών δείχνονται στον Πίνακα 2.1.

<b>Πίνακας 2.1</b>									
Χαρακτηριστικά της ομάδας των ασθενών με OSA									
<b>N</b>	<b>Ηλικία (έτη)</b>	<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	<b>Εκπαίδευση (έτη)</b>	<b>DUI, (μήνες)</b>	<b>Καφές (φλιτζάνια / ημέρα)</b>	<b>ESS</b>	<b>AHI</b>	<b>AI</b>	<b>Σοβαρότητα νόσου</b>
1	53	26.15	12	6	0.5	7	58	53	Σοβαρή
2	32	35.90	16	72	2.5	5	26	25	Σοβαρή
3	36	38.60	12	24	2	6	70	29	Σοβαρή
4	47	33.89	12	6	4	21	76	47	Σοβαρή
5	57	29.47	18	15	2	21	28	26	Σοβαρή
6	56	25.24	12	16	1	17	10	31	Σοβαρή
7	42	31.20	9	6	2.5	15	13	20	Σοβαρή
8	46	33.20	6	6	2	4	17	25	Σοβαρή
9	39	37.60	16	96	3.5	6	38	35	Σοβαρή
10	47	37.90	7	36	1	22	77	73	Σοβαρή
11	58	31.20	18	120	0	16	26	45	Μέτρια
12	33	34.90	14	6	2	17	85	62	Σοβαρή
13	28	28.50	12	6	1	18	56	51	Σοβαρή
<b>Mean</b>	<b>44.2</b>	<b>32.6</b>	<b>12.6</b>	<b>31.9</b>	<b>1.8</b>	<b>13.5</b>	<b>43.7</b>	<b>40.2</b>	
<b>SD</b>	<b>10.1</b>	<b>4.4</b>	<b>3.8</b>	<b>38.9</b>	<b>1.1</b>	<b>6.8</b>	<b>28.1</b>	<b>16.4</b>	

## 2.2 PSG

Η τεχνική έχει περιγραφεί λεπτομερώς στην Εισαγωγή Κεφάλαιο ΣΤ. Χρησιμοποιήθηκαν τα διαγνωστικά πολυνογραφικά δεδομένα για κάθε ασθενή.

## 2.3 MSLT

Η τεχνική αυτή έχει περιγραφεί λεπτομερώς στην Εισαγωγή Κεφάλαιο ΣΤ. Στην μελέτη αυτή επιτρέψαμε 2 ευκαιρίες για ύπνο, μία στις 10.00 π.μ. και μία στις 14.00 μ.μ. Η έναρξη του ύπνου προσδιορίζεται από την παρουσία οποιουδήποτε σταδίου του ύπνου για διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο του ενός λεπτού. Όμως, εάν το

αρχικό στάδιο ύπνου είναι το Στάδιο 1, τότε θα πρέπει να ακολουθείται, χωρίς την παρεμβολή ενδιάμεσης εγρήγορσης, από Στάδιο 2, ή 3 ή 4 ή REM, διαστήματος ενός λεπτού. Εάν ο συμμετέχων στην μελέτη αποκοιμηθεί σε διάστημα μικρότερο των 20 λεπτών, τότε θα του επιτραπεί να κοιμηθεί για ένα επιπρόσθετο λεπτό έτσι ώστε να επαληθευτεί η έναρξη του ύπνου. Αποφασίσαμε να μην ορίζουμε την έναρξη του ύπνου μόνο από την παρουσία του Σταδίου 1 επειδή η αναγνώριση αυτού του σταδίου κατά την καταγραφή μπορεί να μην είναι αξιόπιστη, με αποτέλεσμα τον πρόωρο τερματισμό του τεστ χωρίς την παρουσία “αληθούς ύπνου”. Για στατιστική επεξεργασία, η έναρξη του ύπνου θα ορισθεί ως με δύο τρόπους (1) παρουσία οποιουδήποτε σταδίου για 3 καταγραφικές περιόδους (epochs) 30 δευτερολέπτων ή περισσότερο, και (2) παρουσία τουλάχιστον 60 δευτερολέπτων των σταδίων 2,3,4 ή REM.

#### 2.4 5-min PAT

Η τεχνική αυτή έχει περιγραφεί προηγουμένως. Στην μελέτη μας το 5-min PAT έγινε 2 φορές κατά τη διάρκεια της ημέρας, μία στις 1000 π.μ. και μία στις 14.00 μ.μ.

#### 2.5 Κλίμακες αυτοαναφοράς / ερωτηματολόγια

Visual analog scale (VAS) : Οι ασθενείς αξιολόγησαν τη διάθεση και τα συναισθήματά τους μέσω της visual analog scale (VAS), μίας κλίμακας των 100 mm που περιλάμβανε 16 στοιχεία, σε κάθε συνεδρία (10.00 π.μ. και 14.00 μ.μ.) μετά το 5-min PAT. Η κλίμακα αυτή έχει περιγραφεί λεπτομερώς προηγούμενα.

Epworth sleepiness scale (ESS) : Το ερωτηματολόγιο αυτό δόθηκε μία φορά, πριν την έναρξη του πειραματικού μέρους. Έχει περιγραφεί λεπτομερώς προηγούμενα.

Stanford Sleepiness Scale : Μεταξύ των πιο ευρέως χρησιμοποιούμενων ερωτηματολογίων αυτο-αναφοράς είναι η Stanford Sleepiness Scale (SSS) (Hoddes et al, 1973). Τα υποκείμενα συμπληρώνουν αυτήν τη φόρμα επιλέγοντας μία από τις επτά δηλώσεις που περιγράφουν το βαθμό υπνηλίας τους, οι οποίες κυμαίνονται από

την πλήρη εγρήγορση μέχρι την έντονη υπνηλία (βλέπε Εισαγωγή Κεφάλαιο ΣΤ). Οι ασθενείς συμπλήρωναν την κλίμακα αυτή σε κάθε συνεδρία (10.00 π.μ. και 14.00 μ.μ.) μετά το 5-min PAT.

## 2.6 Σχεδιασμός μελέτης

- Έναρξη στις 10.00 π.μ. με 5-min PAT, VAS, SSS
- Αμέσως μετά έγινε MSLT.
- Στις 14.00 μμ έγινε 5-min PAT, VAS, SSS
- Αμέσως μετά έγινε MSLT.

## 2.7 Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα της μέσης (συγκεντρωτικής) RPD για ολόκληρη την καταγραφή των 300 sec χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση. Χρησιμοποιήθηκαν Pearson's correlation αναλύσεις για την ανίχνευση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των κύριων μεταβλητών (ESS, μέση RPD και MSLT) και των SSS, VAS μεταβλητών, ηλικίας, BMI και PSG μεταβλητών. Regression αναλύσεις έγιναν για την ανάδυση πιθανών προβλεπτικών παραγόντων. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό κριτήριο *t*-test για εξαρτημένα δείγματα για τη διερεύνηση πιθανών στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των δύο RPD μετρήσεων (10.00 π.μ. και 14.00 μ.μ.).

## 3. Αποτελέσματα

Οι Πίνακες 2.2 και 2.3 δείχνουν τις συσχετίσεις μεταξύ των κύριων μεταβλητών (ESS, μέση RPD και MSLT) και των SSS, VAS μεταβλητών, ηλικίας, BMI και PSG μεταβλητών.



**Πίνακας 2.2**

Συσχετισμοί μεταξύ ESS, PAT και MSLT, και υποκειμενικής υπνηλίας, εγρήγορσης, διάθεσης, ηλικίας και BMI (n=13). Οι τιμές αναπαριστούν Pearson's Coefficients (*r*)

	ESS	Μέση RPD	Μέσο MSLT	SSS <sup>a</sup>	VAS εγρήγορση	VAS δυσφορία	VAS άγχος	Ηλικία	BMI
<b>ESS</b>	-	-.70**	-.59*	.49#	-.63*	.47	.51#	.54#	-.06
<b>Μέση RPD</b>	-.70**	-	.64*	-.23	.45	-.45	-.55*	-.45	.06
<b>Μέσο MSLT</b>	-.59*	.64*	-	-.22	.45	-.49#	-.11	-.22	.12

PAT: pupillary alertness test, RPD: resting pupil diameter (διάμετρος της ηρεμούσας κόρης), MSLT: multiple sleep latency test, ESS: Epworth sleepiness scale, SSS: Stanford sleepiness scale, VAS: visual analog scale, BMI: body mass index (δείκτης μάζας-σώματος). \*\*p<0.01, \*p<0.05, #τάση (p<0.1), <sup>a</sup> για αυτήν την μέτρηση χρησιμοποιήθηκε Spearman's correlation

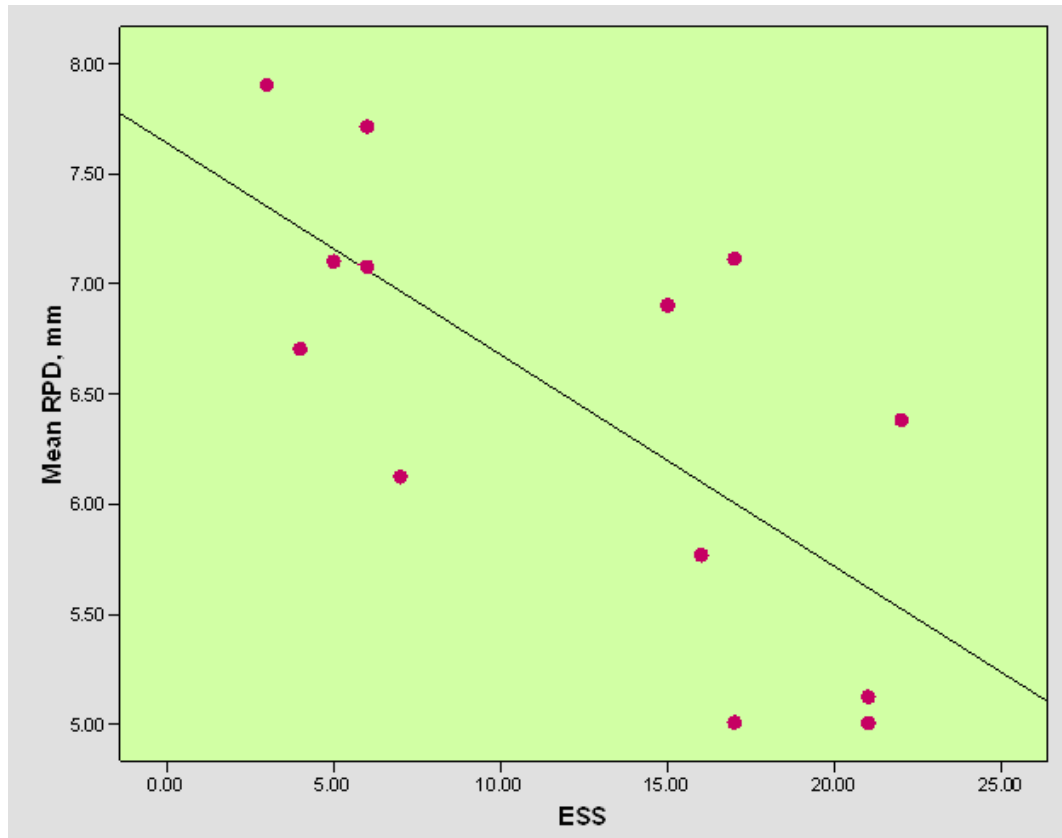
**Πίνακας 2.3**

Συσχετισμοί μεταξύ ESS, PAT και MSLT και PSG δεικτών σοβαρότητας της νόσου (n=13). Οι τιμές αναπαριστούν Pearson's Coefficients (*r*)

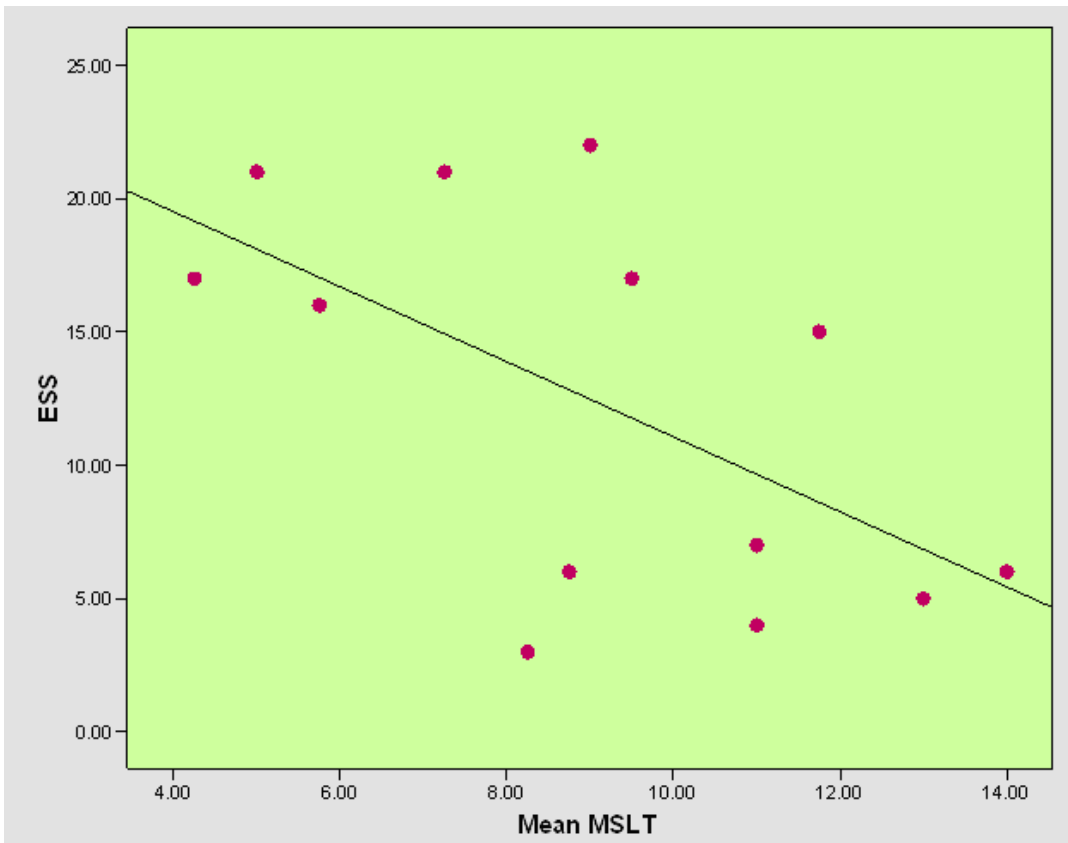
	AI	AHI	Low Sat	Mean Sat	Desat	TST	REM	nREM	SWS	SE
<b>ESS</b>	.32	.15	-.17	-.24	.05	.02	.18	.15	.06	.20
<b>Μέση RPD</b>	-.29	-.32	.30	.17	-.22	-.06	-.14	-.07	-.18	-.19
<b>Μέσο MSLT</b>	-.52#	-.34	.33	.33	-.17	-.13	-.02	-.24	.04	-.29

AI: arousal index (δείκτης αφυπνίσεων), AHI: apnea-hyporpea index (δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας), Low Sat: lowest O<sub>2</sub> saturation (χαμηλότερος κορεσμός σε O<sub>2</sub>), Mean Sat: mean O<sub>2</sub> saturation (μέσος κορεσμός σε O<sub>2</sub>), Desat: desaturation index (δείκτης αποκορεσμού σε O<sub>2</sub>), TST: total sleep time (ολικός χρόνος ύπνου), REM: rapid eye movement sleep, nREM: non-rapid eye movement sleep, SWS: slow wave sleep, SE: sleep efficiency (επάρκεια ύπνου). \*\*p<0.01, \*p<0.05, #τάση (p<0.1).

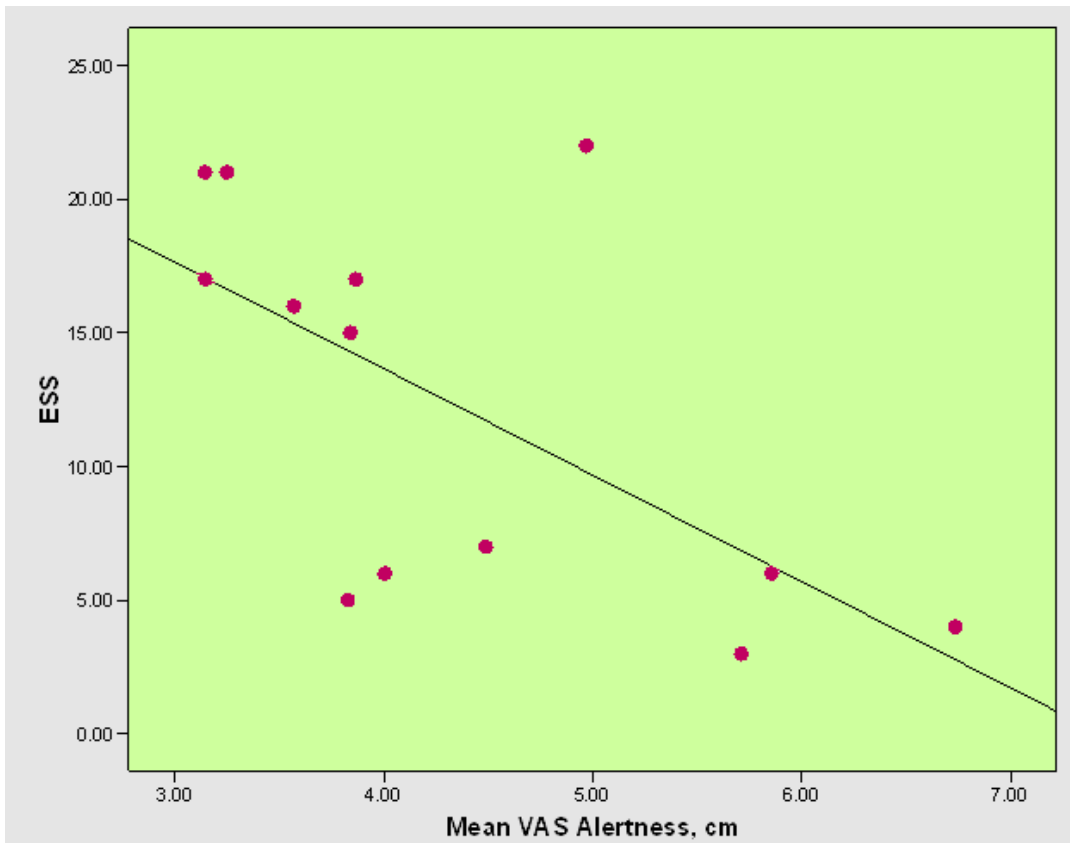
Η ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία (ESS) συσχετιζόταν αρνητικά με την μέση RPD (βλέπε Σχήμα 2.1), τον μέσο λανθάνοντα χρόνο έλευσης του ύπνου στο MSLT (βλέπε Σχήμα 2.2) και τον μέσο όρο της εγρήγορσης όπως μετρήθηκε μέσω της VAS κλίμακας την ημέρα της εξέτασης (βλέπε Σχήμα 2.3), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με την μεγαλύτερη ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία είχαν τις μικρότερες κόρες στην 5-min PAT δοκιμασία και τον μικρότερο λανθάνοντα χρόνο έλευσης ύπνου στο MSLT. Υπήρχαν επίσης τάσεις για θετικές συσχετίσεις μεταξύ της ESS και της SSS, της ηλικίας και του άγχους όπως μετρήθηκε μέσω της VAS κλίμακας. Μία forward regression ανάλυση με την ESS ως την εξαρτημένη μεταβλητή και την ηλικία, τον BMI, τον δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας (AHI), το ποσό του ύπνου αργών κυμάτων (SWS), τον αποκορεσμό του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (ODesat), την μέση RPD, την SSS, τον μέσο λανθάνοντα χρόνο έλευσης ύπνου του MSLT, την VASεγρήγορση, την VASάγχος και την VASδυσφορία ως τους προβλεπτικούς παράγοντες, εμφάνισε την μέση RPD ως τον μόνο σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα (beta: -0.703 ;  $t = -3.3$ ,  $p < 0.007$ ), προβλέποντας το 49.9% της διακύμανσης της ESS (adjusted R<sup>2</sup>: 44.8) (model ANOVA  $F(1,12) = 10.8$  ;  $p < 0.007$ ).



Σχήμα 2.1. Συσχέτιση της μέσης RPD με το ESS



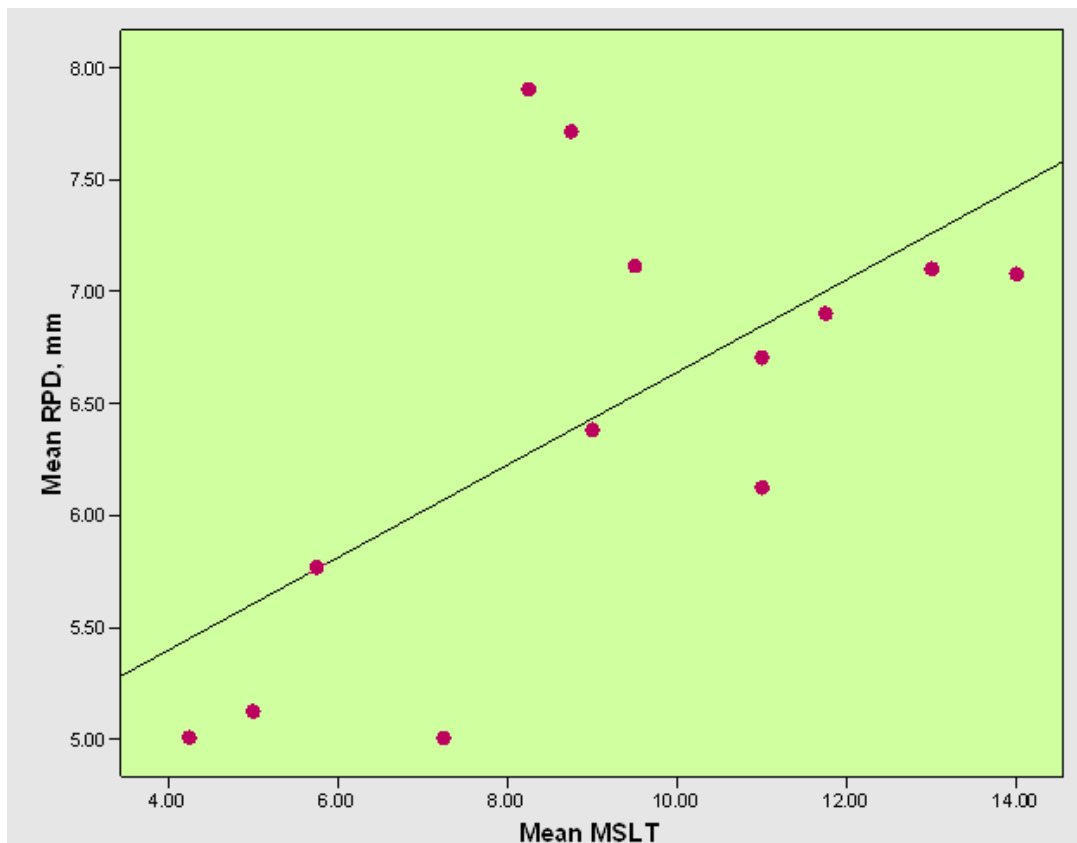
Σχήμα 2.2. Συσχέτιση του ESS με τον μέσο MSLT χρόνο



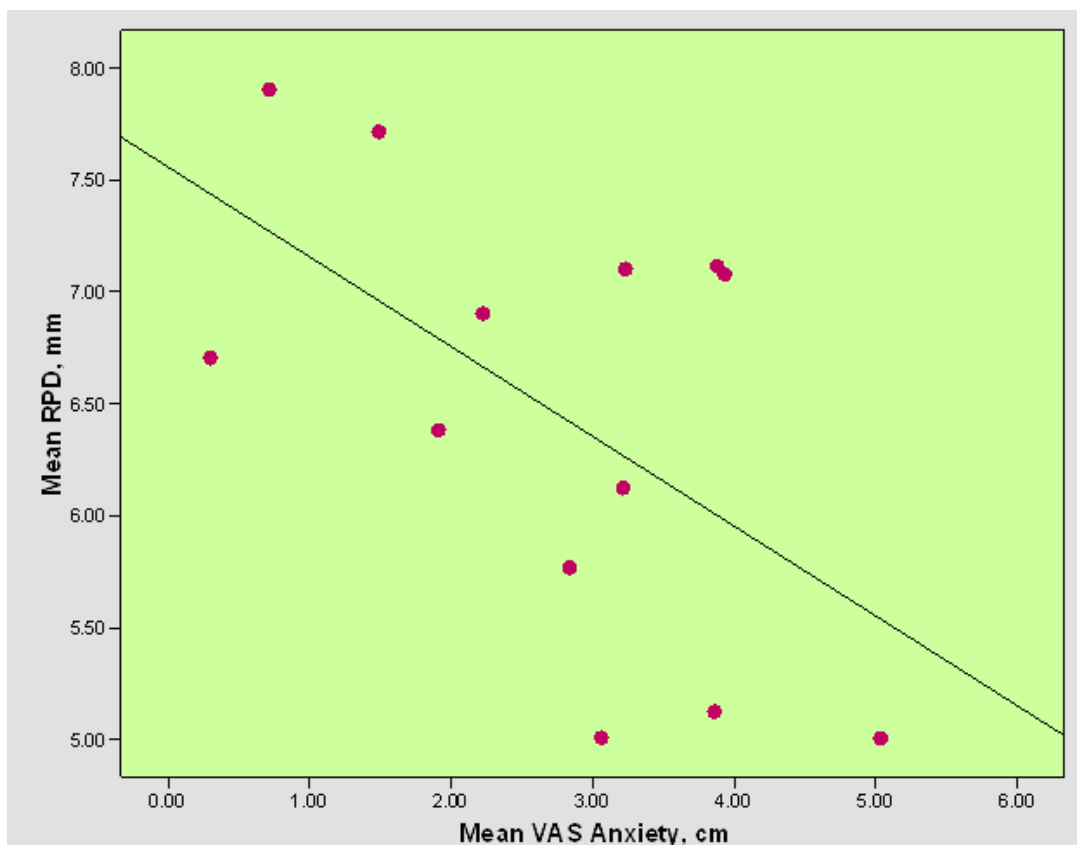
Σχήμα 2.3. Συσχέτιση του ESS με την μέση VASεγρήγορση

Ο μέσος λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου του MSLT συσχετιζόταν θετικά με την μέση RPD (βλέπε Σχήμα 2.4) και αρνητικά με την ESS, ενώ είχε την τάση να συσχετισθεί αρνητικά με τη δυσφορία όπως μετρήθηκε μέσω της VAS κλίμακας καθώς και με το δείκτη αφυπνίσεων (AI), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο μεγαλύτερος λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου σχετιζόταν με μεγαλύτερες κόρες στην 5-min PAT δοκιμασία, με χαμηλότερη ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία και σοβαρότητα της νόσου βάσει των PSG δεικτών. Έγινε forward regression ανάλυση όπως ανωτέρω και εμφανίστηκε η μέση RPD ως ο μόνος σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας (beta: 0.635 ;  $t=2.7$ ,  $p<0.02$ ) προβλέποντας το 40.3% της διακύμανσης του MSLT (adjusted R2: 34.8) (model ANOVA  $F(1,12)=7.4$  ;  $p<0.02$ ). Μια backward regression ανάλυση με τους ίδιους προβλεπτικούς παράγοντες αποκάλυψε (ANOVA  $F(4,12)=6.0$ ,  $p<0.02$ ) ότι το 75 % της διακύμανσης του μέσου λανθάνων χρόνου έλευσης ύπνου στο MSLT (adjusted R2: 62.5) προβλεπόταν από την μέση RPD (beta: 0.653 ;  $t=2.9$ ,  $p<0.02$ ), το δείκτη αποκορεσμού (beta: -0.351 ;  $t= -1.7$ ,  $p=0.1$ ), το άγχος μετρούμενο με τη VAS κλίμακα (beta: 0.821 ;  $t=3.1$ ,  $p<0.02$ ) και την VASεγρήγορη (beta: 0.806 ;  $t=2.9$ ,  $p<0.02$ ). Αυτό υποδηλώνει ότι ο μεγαλύτερος λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου στο MSLT συσχετιζόταν με μεγαλύτερες κόρες στην 5-min PAT δοκιμασία, με μεγαλύτερη εγρήγορη και μεγαλύτερο άγχος την ημέρα της εξέτασης, καθώς και με καλύτερο πολυπνογράφημα.

Η μέση RPD συσχετιζόταν θετικά με τον μέσο λανθάνων χρόνο του MSLT και την ESS και αρνητικά με το άγχος την ημέρα της εξέτασης (βλέπε Σχήμα 2.5), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι μεγαλύτερες κόρες στην 5-min PAT δοκιμασία συσχετιζόνταν με μεγαλύτερο λανθάνων χρόνο έλευσης ύπνου στο MSLT, χαμηλότερη ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία και χαμηλότερο άγχος την ημέρα της εξέτασης. Η forward regression ανάλυση με τους ίδιους ως ανωτέρω προβλεπτικούς παράγοντες εμφάνισε την ESS ως τον μόνο σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα (beta: -0.703 ;  $t= -3.28$ ,  $p<0.007$ ) που εξηγούσε το 49.4% της διακύμανσης της RPD (adjusted R2: 44.8) (model ANOVA  $F(1,12)=10.8$  ;  $p<0.007$ ). Μία backward ανάλυση αποκάλυψε (ANOVA  $F(2,12)=8.9$ ,  $p<0.006$ ) ότι το 64% της διακύμανσης της RPD (adjusted R2: 56.8) προβλεπόταν από το VASάγχος (beta: -0.490 ;  $t= -2.6$ ,  $p<0.03$ ) και τον μέσο λανθάνων χρόνο έλευσης ύπνου του MSLT (beta: 0.589 ;  $t=3.05$ ,  $p<0.02$ ). Αυτό υποδηλώνει ότι οι μεγαλύτερες κόρες συσχετιζόνταν με μεγαλύτερο λανθάνων χρόνο έλευσης ύπνου στο MSLT και λιγότερο άγχος την ημέρα της εξέτασης.

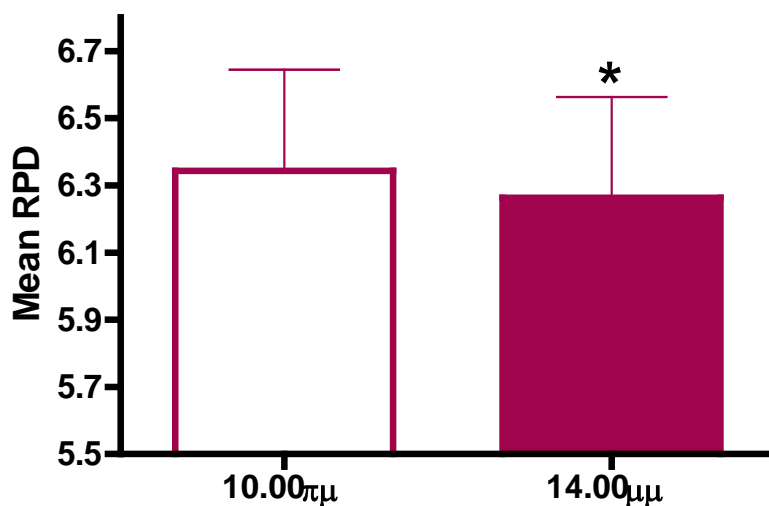


Σχήμα 2.4. Συσχέτιση της μέσης RPD με τον μέσο MSLT χρόνο



Σχήμα 2.5. Συσχέτιση της μέσης RPD με το μέσο VASάγχος

Όπως έδειξε το στατιστικό κριτήριο t-test για εξαρτημένα δείγματα, ο μέσος όρος της RPD για την μέτρηση των 10.00 ήταν σημαντικά μεγαλύτερος (mean: 6.34, SD: 1.08, SEM: 0.30) από τον αντίστοιχο της μέτρησης των 14.00 (mean: 6.26, SD: 1.08, SEM: 0.30) [ $t(12)= 2.293, r= 0.041$ ] (βλέπε Σχήμα 2.6).



**Σχήμα 2.6.** Σύγκριση των μέσων RPDs στις 10.00πμ και 14.00μμ. Ο αστερίσκος (\*) συμβολίζει στατιστική σημαντικότητα  $p < 0.05$

#### 4. Συζήτηση

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία (ESS) συσχετιζόταν αρνητικά με την μέση RDP, τον μέσο λανθάνοντα χρόνο έλευσης του ύπνου στο MSLT και τον μέσο όρο της εγρήγορσης όπως μετρήθηκε μέσω της VAS κλίμακας την ημέρα της εξέτασης. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με την μεγαλύτερη ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία είχαν τις μικρότερες κόρες στην 5-min PAT δοκιμασία και τον μικρότερο λανθάνοντα χρόνο έλευσης ύπνου στο MSLT.

Ο μέσος λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου του MSLT συσχετιζόταν θετικά με την μέση RPD και αρνητικά με την ESS, ενώ είχε την τάση να συσχετισθεί αρνητικά με τη δυσφορία όπως μετρήθηκε μέσω της VAS κλίμακας καθώς και με το δείκτη αφυπνίσεων (AI), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο μεγαλύτερος λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου σχετιζόταν με μεγαλύτερες κόρες στην 5-min PAT δοκιμασία, με χαμηλότερη ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία και σοβαρότητα της νόσου βάσει των PSG

δεικτών. Η μέση RPD ήταν ο μόνος σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας για τον λανθάνοντα χρόνο έλευσης ύπνου του MSLT.

Η μέση RPD συσχετιζόταν θετικά με τον μέσο λανθάνων χρόνο του MSLT και την ESS και αρνητικά με το άγχος την ημέρα της εξέτασης, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι μεγαλύτερες κόρες στην 5-min PAT δοκιμασία συσχετιζόνταν με μεγαλύτερο λανθάνων χρόνο έλευσης ύπνου στο MSLT, χαμηλότερη ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία και χαμηλότερο άγχος την ημέρα της εξέτασης.

Όπως έδειξε το στατιστικό κριτήριο t-test για εξαρτημένα δείγματα, η μέση διάμετρος της RPD στην μέτρηση των 14.00 μ.μ. ήταν σημαντικά μικρότερη από την αντίστοιχη μέτρηση των 10.00 π.μ. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με την ύπαρξη ενός μεσημεριανού κερκαδικού ναδίρ στα επίπεδα της εγρήγορσης, το οποίο έχει δειχθεί σε ομάδες ασθενών αλλά και υγιών ατόμων με τη χρησιμοποίηση του MSLT (Clodore et al, 1990) αλλά και της κορομετρίας (Bitsios et al, 2006 ; Merritt et al, 1998 ; Nikolaou et al, 2007).

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη η οποία επικυρώνει την μέτρηση της διαμέτρου της ηρεμούσας κόρης έναντι του gold standard MSLT. Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για την παρακολούθηση αυτών των ευρημάτων και μετά τη CPAP θεραπεία με την ταυτόχρονη παρουσία ατόμων ελέγχου. Στην παρούσα έρευνα αυτό δεν ήταν εφικτό, επειδή μεγάλο ποσοστό των συμμετεχόντων αποχώρησε από την μελέτη ή/και δεν συμμορφώθηκε ως προς τη θεραπεία.

## ΜΕΛΕΤΗ 3

---

### 1. Σκοπός

Η απώλεια του ύπνου απολήγει σε εκτελεστική δυσλειτουργία, μία πλευρά της οποίας είναι η επηρεασμένη λήψη αποφάσεων (Harrison and Horne, 2000). Πιστεύεται ότι αυτό είναι μια συνέπεια επηρεασμένης αυτο-ρύθμισης του συναισθήματος και της εγρήγορσης στην αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια (OSA) (Beebe and Gozal, 2002), αφού η λήψη αποφάσεων εξαρτάται από το καλορυθμισμένο συναίσθημα (Damasio, 1996 ; Bechara et al, 1994, 2000). Αν και η αυτο-ρύθμιση του συναισθήματος, της κινητοποίησης και της εγρήγορσης είναι δύσκολο να αξιολογηθεί στο εργαστήριο, οι αναφορές των ασθενών με OSA για ευερεθιστότητα και συναισθηματική αστάθεια υποστηρίζουν την πρόταση της ύπαρξης απορυθμισμένου συναισθήματος και επηρεασμένης λήψης αποφάσεων σε αυτήν την κατάσταση. Η υπόθεση της απορρύθμισης της διάθεσης στην OSA προβλέπει ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν φτωχή επίδοση σε δοκιμασίες λήψης αποφάσεων (π.χ. Iowa Gambling Task) αλλά και υψηλότερο βαθμό αλεξιθυμίας.

Η αλεξιθυμία (Sifneos, 1973 ; Nemiah et al, 1976) θεωρείται ως μία διάσταση της προσωπικότητας η οποία περικλείει μια ομάδα γνωσιακών και συναισθηματικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με ανικανότητα αναγνώρισης και περιγραφής των συναισθημάτων, μη επίγνωση της ψυχολογικής κατάστασης καθώς και με εξωτερικευμένη σκέψη και περιορισμένη φαντασιακή ικανότητα, γεγονότα που απολήγουν σε επηρεασμένη αυτο-ρύθμιση των συναισθηματικών απαντήσεων και σε διαχωρισμό των συναισθηματικών και σωματικών αποκρίσεων σε γεγονότα και σωματικές αισθήσεις (Taylor et al, 1997 ; Lane et al, 2000 ; Taylor and Bagby, 2004 ; Taylor and Parker, 1997 ; Luminet et al, 2004). Αυτά τα χαρακτηριστικά της αλεξιθυμίας πιστεύεται ότι συντελούν στην έναρξη ή τη διατήρηση αρκετών ψυχοσωματικών, ιατρικών και ψυχιατρικών διαταραχών (Taylor et al, 1997), αποτελώντας παράγοντες κινδύνου για αυτές τις διαταραχές (Taylor et al, 1997 ; Lumley et al, 1996, 2007). Επίσης, το στρες, το τραύμα ή ακόμα και προβλήματα υγείας κατά την εφηβεία ή την ενηλικίωση μπορούν να πυροδοτήσουν την εμφάνιση αλεξιθυμίας (Lumley et al, 2007), η οποία καλείται δευτερεύουσα αλεξιθυμία (Freyberger, 1977 ; Freyberger et al, 1985). Αν και η αλεξιθυμία έχει ιδωθεί ως ένας



αμυντικός μηχανισμός ο οποίος προστατεύει τους χρονίως πάσχοντες ασθενείς από το στρες και τις συνέπειές του (McDougall, 1982), θεωρείται κυρίως ως έλλειμμα παρά ως μία αμυντική διαδικασία (Lumley et al, 2007), θεώρηση η οποία υποστηρίζεται από τη βασική εργαστηριακή έρευνα (Vermeulen et al, 2006 ; Parker et al, 2005 ; Kano et al, 2003 ; Mantani et al, 2005).

Δεν υπάρχουν έρευνες που να έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ της αλεξιθυμίας και της OSA, και καμία μελέτη δεν έχει συγκρίνει τα επίπεδα της αλεξιθυμίας σε ασθενείς με OSA με εκείνα μιας ομάδας ελέγχου. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η κατάθλιψη, η οποία είναι συχνή σε ασθενείς με OSA, σχετίζεται με αλεξιθυμία τουλάχιστον στους διαβητικούς ασθενείς (Friedman et al, 2003 ; Honkalampi et al, 2001a, 2004 ; Saarijarvi et al, 2006). Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η μέτρηση των επιπέδων και του επιπολασμού της αλεξιθυμίας και της κατάθλιψης, καθώς η διερεύνηση της αλληλεπίδρασής τους σε εξωτερικούς ασθενείς με OSA. Ένας δευτερεύων στόχος είναι η εξέταση του εάν η αλεξιθυμία σχετίζεται με τη διάρκεια της OSA, καθώς και με ψυχομετρικές παραμέτρους σοβαρότητας της νόσου και με την ύπαρξη συνοσηρών καταστάσεων.

Στην Μελέτη 2 χρησιμοποιήθηκαν 13 υποκείμενα τα οποία εκτός από τις αντικειμενικές μετρήσεις (PSG, MSLT, 5-minPAT) συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια προσωπικότητας και διάθεσης και εξετάσθηκε η γνωσιακή λειτουργία τους με νευροψυχολογικά τεστ. Ένας επιπλέον σκοπός της Μελέτης 2 ήταν η παρακολούθηση των ανωτέρω μετρήσεων και μετά τη CPAP θεραπεία. Επειδή όμως αυτό δεν ήταν εφικτό λόγω του μεγάλου ποσοστού αποχώρησης από την μελέτη ή/και μη συμμόρφωσης ως προς τη θεραπεία, επιστρατεύτηκαν 13 ακόμα ασθενείς με OSA για την εκπλήρωση του στόχου αυτού. Δυστυχώς, αντιμετωπίσαμε τις ίδιες δυσκολίες, ωστόσο πήραμε έναν μεγάλο όγκο δεδομένων τα οποία και αναλύονται στην παρούσα μελέτη, καθώς και στις Μελέτες 4 και 5.

## 2. Μέθοδοι

### 2.1 Συμμετέχοντες

Όλοι οι ασθενείς με OSA που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη έρευνα (n=13) συμμετείχαν στην μελέτη, μαζί με 13 ακόμα OSA ασθενείς που επιστρατεύτηκαν προκειμένου να επεκταθεί το πειραματικό σκέλος. Και αυτοί οι ασθενείς επιλεχθήκαν από την Μονάδα Διαταραχών Ύπνου, Τμήμα Ιατρικής Θώρακος, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης και η ημερήσια υπνηλία τους αξιολογήθηκε υποκειμενικά μέσω της Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991). Η παρουσία και η σοβαρότητα της OSA διαγνώσθηκε βάσει κλινικής εξέτασης και ολονύχτιας πολυπνογραφικής αξιολόγησης. 26 υγιή άτομα ελέγχου αντιστοιχισμένα (ένα προς ένα) ως προς το φύλο, την ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης και την αντιλαμβανόμενη κατάθλιψη (βλέπε πιο κάτω), χωρίς προηγούμενο ιστορικό OSA και/ή κατάθλιψης επιλέχθηκαν βάσει των ιατρικών ιστορικών τους και μιας Mini-International Neuropsychiatric Interview εξέτασης (Sheehan et al, 1998). Τα άτομα ελέγχου προέρχονταν κυρίως από εργαζόμενους στο χώρο του πανεπιστημίου και του νοσοκομείου.

### 2.2 Χαρακτηριστικά της OSA

Τα ιατρικά δεδομένα που περιλαμβάνουν τις πληροφορίες για την ηλικία έναρξης της OSA, τη διάρκεια της νόσου μέχρι τη διάγνωση (DUI : duration of untreated illness), τους πολυπνογραφικούς δείκτες, και το ESS έχουν παρουσιαστεί προηγουμένως προκειμένου για την πρώτη ομάδα των 13 ασθενών της Μελέτης 2. Στον Πίνακα 3.1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των επόμενων 13 ασθενών που επιστρατεύθηκαν.

**Πίνακας 3.1**

Χαρακτηριστικά των επόμενων 13 ασθενών που επιστρατεύθηκαν

N	Ηλικία (έτη)	BMI, kg/m <sup>2</sup>	Εκπαίδευση (έτη)	DUI, (μήνες)	Καφές (φλιτζάνια / ημέρα)	ESS	AHI	AI	Σοβαρότητα νόσου
1	34	43.40	9	12	4	2	32	21	Σοβαρή
2	45	40.97	15	12	1	21	41	27	Σοβαρή
3	41	39.66	6	48	4	16	62	58	Σοβαρή
4	49	37.90	9	24	2	18	82	80	Σοβαρή
5	46	30.11	6	36	4	15	33	26	Σοβαρή
6	41	37.23	7	84	2	18	43	29	Σοβαρή
7	30	33.30	14	12	1	9	36	49	Σοβαρή
8	51	38.64	12	3	4	4	34	35	Σοβαρή
9	34	31.10	17	24	2	10	50	36	Severe
10	15	40.19	9	120	0	5	68	44	Σοβαρή
11	39	30.40	20	24	0	7	68	44	Σοβαρή
12	46	38.46	17	72	3	7	24	35	Μέτρια
13	48	45.50	6	12	2	16	21	29	Μέτρια
<b>Mean</b>	<b>39.9</b>	<b>37.5</b>	<b>11.3</b>	<b>37.2</b>	<b>2.2</b>	<b>11.4</b>	<b>45.7</b>	<b>39.5</b>	
<b>SD</b>	<b>9.8</b>	<b>4.9</b>	<b>4.8</b>	<b>34.9</b>	<b>1.5</b>	<b>6.2</b>	<b>18.9</b>	<b>16.0</b>	

### 2.3 Εργαλεία

*Toronto-Alexithymia Scale (TAS-20)* : Η αλεξιθυμία αξιολογήθηκε με μια έγκυρη ελληνική μετάφραση της TAS-20 κλίμακας, η οποία εμπεριέχει 3 παράγοντες (δυσκολία στην αναγνώριση των συναισθημάτων, δυσκολία στην έκφραση των συναισθημάτων και εξωτερικευμένη σκέψη), καθένας από τους οποίους μετράται ως υποκλίμακα (Anagnostopoulou and Kioseoglou, 2002, Bugby et al, 1994). Σε μια μελέτη των Anagnostopoulou και Kioseoglou (2002) στην οποία χρησιμοποιήθηκε η ελληνική μετάφραση της TAS-20, οι τρεις αυτοί παράγοντες δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ φυσιολογικών ενηλίκων και ασθενών με άσθμα. Η TAS-20 είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο στην έρευνα της αλεξιθυμίας, και υπάρχουν πλούσια δεδομένα που υποστηρίζουν την εγκυρότητά της να προβλέπει τόσο βασικές συναισθηματικές διαδικασίες όσο και κλινικά κριτήρια (Lumley et al, 2007 ; Bugby et al, 1994). Τα στοιχεία της κλίμακας αποτελούνται από δηλώσεις παρουσιαζόμενες

σε μια Likert κλίμακα 5 σημείων (σκορ, 1-5) κατά μήκος ενός συνεχούς ξεκινώντας από το «διαφωνώ πολύ» μέχρι το «συμφωνώ πολύ». Υψηλότερα σκορ είναι ενδεικτικά μεγαλύτερης αλεξιθυμίας. Το συνολικό σκορ κυμαίνεται από 20 μέχρι 100.

Beck Depression Inventory (BDI-21) : Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν την Beck Depression Inventory κλίμακα των 21 στοιχείων (BDI-21), μια ευρέως χρησιμοποιούμενη και έγκυρη κλίμακα αυτο-αναφοράς των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Beck and Beamesderfer, 1974). Η BDI μετρά τη σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά την τελευταία εβδομάδα (American Psychiatric Association, 2000). Για κάθε στοιχείο, το υποκείμενο διαλέγει μία ή περισσότερες απαντήσεις από τις επιλογές που του δίνονται, οι οποίες αξιολογούνται ξεκινώντας από το 0 (απουσία συμπτώματος) μέχρι το 3 (μέγιστη σοβαρότητα του συμπτώματος). Το ολικό σκορ κυμαίνεται από 0 μέχρι 63. Η BDI έχει δειχθεί επαρκώς αξιόπιστη και έγκυρη (Beck et al, 1988 ; Richter et al, 1998 ; Katz et al, 1994).

Symptoms Rating Scale for Depression and Anxiety (SRSDA) : Η κλίμακα αυτή αποτελείται από 42 στοιχεία και επιτρέπει τον υπολογισμό των σκορ του BDI-21 και BDI-13, αξιολογώντας επίσης την μελαγχολία, την ασθένεια, το άγχος και την μανία του υποκειμένου μέσω αντίστοιχων υποκλιμάκων. Η ελληνική μετάφραση της SRSDA κλίμακας και των υποκλιμάκων της έχει αποδειχθεί αξιόπιστη, έγκυρη και κατάλληλη για κλινική και ερευνητική χρήση με ικανοποιητικά αποτελέσματα (Fountoulakis et al, 2003).

Sheehan Disability Scale (SDS) : Η SDS μετρά μέσω αντίστοιχων υποκλιμάκων το βαθμό στον οποίο τα νοσηρά συμπτώματα επηρεάζουν την απόδοση του υποκειμένου (α) στην εργασία, (β) στην κοινωνική ζωή και (γ) στην οικογενειακή ζωή και τα καθήκοντα στο σπίτι. Οι απαντήσεις κατηγοριοποιούνται σε : καθόλου (σκορ = 0), ελαφρώς (σκορ = 1-3), μετρίως (σκορ = 4-6), αρκετά (σκορ = 7-8) και υπερβολικά (σκορ = 10). Ένα ολικό σκορ αποκτιέται προσθέτοντας τα σκορ των επιμέρους υποκλιμάκων. Στην έννοια της εργασίας περιλαμβάνεται εργασία με πληρωμή, εθελοντική εργασία χωρίς πληρωμή ή εκπαιδευτική εργασία. Το υποκείμενο μπορεί να παραλείψει αυτήν την υποκλίμακα εάν δεν εργάστηκε καθόλου στη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας για λόγους που δεν σχετίζονται με τη διαταραχή. Η SDS αναπτύχθηκε αρχικά το 1981 προκειμένου να παράσχει ένα σύντομο, αλλά αξιόπιστο και έγκυρο αυτο-συμπληρούμενο ερωτηματολόγιο για την

μέτρηση ελλειμμάτων στη λειτουργικότητα των υποκειμένων (Sheehan, 1983; Sheehan et al., 1996).

Endicott Work Productivity Scale (EWPS) : Το ερωτηματολόγιο αυτό σχεδιάστηκε για να βοηθήσει στην αξιολόγηση των δραστηριοτήτων στην εργασία κατά τη διάρκεια των 7 τελευταίων ημερών. Το υποκείμενο απαντά στις ερωτήσεις σημειώνοντας μία από τις παρακάτω απαντήσεις : ποτέ (σκορ = 0), σπάνια (σκορ = 1), μερικές φορές (σκορ = 2), συχνά (σκορ = 3) και σχεδόν πάντα (σκορ = 4). Το ερωτηματολόγιο αυτό αξιολογεί επίσης με ερωτήσεις στις οποίες το υποκείμενο απαντά με «ναι» ή «όχι» την παρουσία στην εργασία, τις χαμένες ώρες εργασίας, καθώς και τα συναισθήματα και τη συμπεριφορά κατά την εργασία που οδηγεί σε χαμηλή παραγωγικότητα και αποτελεσματικότητα. Λαμβάνονται επίσης πληροφορίες για τον αριθμό των ωρών που συνήθως εργάζεται το άτομο την εβδομάδα, καθώς και για τον αριθμό των ωρών που εργάστηκε την τελευταία εβδομάδα κατά τη χρονική στιγμή συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Το ερωτηματολόγιο αυτό είναι ένα αξιόπιστο, έγκυρο και ευαίσθητο εργαλείο για την αξιολόγηση των επιδράσεων των διαφόρων διαταραχών πάνω στην εργασιακή επίδοση (Endicott and Nee, 1997).

SF 36 Health Survey : Το SF-36 περιλαμβάνει 8 περιοχές (σωματική λειτουργία, σωματική κατάσταση και λειτουργικότητα, σωματικός πόνος, γενική κατάσταση της υγείας, ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργικότητα, συναισθηματική κατάσταση και λειτουργικότητα, και ψυχική υγεία). Έχει αποδειχθεί αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο γενικής αξιολόγησης της σωματικής και ψυχικής υγείας (Ware, 1994 ; Ware et al, 1995).

## 2.4 Στατιστική ανάλυση

Έγινε univariable analysis κατηγορικών μεταβλητών με τη χρησιμοποίηση του Pearson chi-square test. Οι συνεχείς μεταβλητές κατανεμήθηκαν φυσιολογικά και έγινε univariable analysis μέσω independent samples t-test. Τα συνολικά σκορ της TAS-20 κλίμακας χρησιμοποιήθηκαν επίσης dimensionally (εύρος σκορ, 20-100) ή κατηγορικά, δείχνοντας την ύπαρξη ή όχι της αλεξιθυμίας ( $\geq 60$ , και  $<60$ , αντίστοιχα) (Kooiman et al, 2000). Multivariable linear regression models έγιναν για την αξιολόγηση της σχέσης του ολικού σκορ και του σκορ των υποκλιμάκων της TAS-20 με την παρουσία της OSA (διάρκεια της νόσου, ηλικία έναρξης), με τη

σοβαρότητα της OSA (ESS και PSG μεταβλητές) και με τη συνοσηρότητα. Οι παρακάτω μεταβλητές θεωρήθηκαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες : η ηλικία, ο δείκτης BMI, τα χρόνια εκπαίδευσης, εάν το άτομο είναι καπνιστής και η αντιλαμβανόμενη κατάθλιψη (BDI-21 σκορ).

Πίνακας 3.2							
Κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με OSA και των ατόμων ελέγχου							
	Ομάδες	Μέσος όρος	SD	SEM	T value	df	P value
Ηλικία	OSA	41.0870	10.23325	2.13378	-0.528	44	0.6
	Άτομα ελέγχου	42.6087	9.27724	1.93444			
Χρόνια εκπαίδευσης	OSA	12.2174	4.41028	.91961	-0.040	44	0.968
	Άτομα ελέγχου	12.2609	2.84792	.59383			
BMI	OSA	35.0030	4.69907	.97982	6.284	44	0.001**
	Άτομα ελέγχου	27.2706	3.42538	.73029			
Αναλογία καπνιστών : μη καπνιστών	OSA	2:21			X <sup>2</sup> :10.27		0.003*
	Άτομα ελέγχου	12:11					
BDI-21	OSA	9.6522	7.18969	1.49915	0.560	44	0.578
	Άτομα ελέγχου	8.4348	7.55481	1.57529			
TAS-20 ολικό	OSA	46.8696	13.50523	2.81604	2.664	44	0.01*
	Άτομα ελέγχου	38.1304	8.06397	1.68145			
TAS δυσκολία αναγνώρισης συναισθημάτων	OSA	14.8696	6.76424	1.41044	1.218	44	0.230
	Άτομα ελέγχου	12.6957	5.24348	1.09334			
TAS δυσκολία έκφρασης συναισθημάτων	OSA	12.4783	5.05308	1.05364	1.865	44	0.07#
	Άτομα ελέγχου	9.9565	4.06178	.84694			
TAS εξωτερικευμένη σκέψη	OSA	19.5217	4.44020	.92585	2.990	44	0.005*
	Άτομα ελέγχου	15.4783	4.72777	.98581			
\$Chi-square test χρησιμοποιήθηκε για αυτήν την μεταβλητή							

### 3. Αποτελέσματα

Τα ερωτηματολόγια TAS-20 και BDI-21 δόθηκαν σε 23 ασθενείς με OSA και επομένως 23 αντιστοιχισμένα άτομα ελέγχου συμπεριληφθήκαν στην ανάλυση. Ο Πίνακας 3.2 περιγράφει τα κοινωνιο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με OSA και των ατόμων ελέγχου. Οι ασθενείς και οι υγιείς συμμετέχοντες ήταν σχεδόν πλήρως αντιστοιχισμένοι ως προς την ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης και το BDI-21 σκορ. Οι ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερο BMI ενώ η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά περισσότερους καπνιστές. Οι ασθενείς με OSA είχαν σημαντικά υψηλότερο TAS-20 ολικό σκορ και σημαντικά υψηλότερο σκορ στην TAS-20 υποκλίμακα της «εξωτερικευμένης σκέψης», ενώ τα σκορ τους στην υποκλίμακα της «δυσκολίας στην έκφραση συναισθημάτων» παρουσίαζαν επίσης αυξημένη τάση. Ο επιπολασμός της συνολικής αλεξιθυμίας (TAS-20 ολικό σκορ  $\geq 60$ ) ήταν 26.1% στους ασθενείς με OSA (6 ασθενείς) και 4.3% στην ομάδα ελέγχου (1 υποκείμενο) (OR, 4.6 ; 95%CI, 1.7-12.8, μετά από προσαρμογή για το  $\nu$ ς ίδιο  $\nu$ ς συγχυτικούς παράγοντες όπως στον Πίνακα 3.3).

Το linear regression μοντέλο για το ολικό σκορ της TAS-20, το οποίο συμπεριελάμβανε την ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης, τον BMI, το κάπνισμα και το BDI-21 σκορ ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, ήταν σημαντικό και εξηγούσε το 58.4% της διακύμανσης της TAS-20, με σημαντικούς προβλεπτικούς παράγοντες τα χρόνια εκπαίδευσης (beta : -.271 ;  $t = -2.46$ ,  $p < 0.02$ ), το BDI-21 σκορ (beta : .615 ;  $t = 5.81$ ,  $p < 0.001$ ) και την παρουσία της OSA (beta : -.442 ;  $t = 2.78$ ,  $p < 0.008$ ). Ο Πίνακας 3.3 παρουσιάζει όλα τα ευρήματα των τελικών linear regression models για κάθε μία από τις 3 υποκλίμακες της TAS, με την εισαγωγή των ίδιων συγχυτικών παραγόντων. Η OSA συσχετίστηκε σημαντικά με τα υψηλά σκορ στις υποκλίμακες της «δυσκολίας στην έκφραση συναισθημάτων» και της «εξωτερικευμένης σκέψης».

Πίνακας 3.3							
Multivariable linear regression models των σκορ των TAS-20 υποκλιμάκων							
		Προβλεπτικοί παράγοντες	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
			B	Std. Error	Beta		
<b>TAS «δυσκολία αναγνώρισης συναισθημάτων»</b>	Model: $F(6,38)=8.26$ , $p<0.001$  56.6% της TAS «δυσκολία αναγνώρισης συναισθημάτων» εξηγείται	(Constant)	16.683	9.364		1.782	.083
		Ηλικία	-.018	.069	-.029	-.260	.797
		Χρόνια εκπαίδευσης	-.264	.186	-.159	-1.42	.165
		BMI	-.070	.169	-.065	-.416	.680
		Κάπνισμα	-.622	1.643	-.046	-.378	.707
		<b>BDI-21*</b>	.619	.092	.726	6.716	.000
		Παρουσία OSA	-1.306	1.973	-.107	-.662	.512
<b>TAS «δυσκολία έκφρασης συναισθημάτων»</b>	Model: $F(6,38)=6.1$ , $p<0.001$  48.9% της TAS «δυσκολία έκφρασης συναισθημάτων» εξηγείται	(Constant)	22.709	7.552		3.007	.005
		Ηλικία	-.051	.056	-.110	-.923	.362
		Χρόνια εκπαίδευσης	-.083	.150	-.067	-.549	.586
		BMI	-.152	.137	-.188	-1.11	.273
		<b>Κάπνισμα*</b>	4.066	1.325	.408	3.070	.004
		BDI-21*	.315	.074	.497	4.238	.000
		<b>Παρουσία OSA*</b>	-5.192	1.591	-.574	3.263	.002
<b>TAS «εξωτερικευμένη σκέψη»</b>	Model: $F(6,38)=3.5$ , $p<0.005$  35.7% της TAS «εξωτερικευμένη σκέψη» εξηγείται	(Constant)	26.837	9.086		2.954	.005
		Ηλικία	.079	.067	.157	1.173	.248
		<b>Χρόνια εκπαίδευσης*</b>	-.530	.181	-.401	-2.93	.006
		BMI	-.027	.164	-.031	-.163	.871
		Κάπνισμα	.073	1.594	.007	.046	.964
		BDI-21	.088	.089	.129	.978	.334
		<b>Παρουσία OSA*</b>	-3.982	1.914	-.411	2.08	.044

Ο Πίνακας 3.4 δείχνει τις συσχετίσεις μεταξύ όλων των συνεχών μεταβλητών. Επειδή η BDI-21 συσχετιζόταν σημαντικά με τα TAS-20 σκορ (Πίνακας 3.4), αφαιρέσαμε 7 ασθενείς και τα αντιστοιχισμένα προς αυτούς άτομα ελέγχου με BDI-21 σκορ ίσο ή μεγαλύτερο από 15. Χρησιμοποιήθηκε το cut-off σημείο των 14/15 για την κατηγοριοποίηση των υποκειμένων με αυτο-αναφερόμενη κατάθλιψη (ολικό BDI-21 σκορ μεγαλύτερο ή ίσο με 15) ή με αυτο-αναφερόμενη απουσία κατάθλιψης (ολικό σκορ 14 ή χαμηλότερο) (Fountoulakis et al, 2003). Η αφαίρεση αυτών των καταθλιπτικών υποκειμένων θα επέτρεπε τον καθορισμό της σχέσης μεταξύ της αλεξιθυμίας και της OSA χωρίς να παρεμβαίνει ο ισχυρός συγχυτικός παράγοντας της κατάθλιψης. Μετά τον αποκλεισμό των καταθλιπτικών ασθενών με OSA και των αντιστοιχισμένων τους ατόμων ελέγχου, το BDI-21 σκορ δεν ήταν πλέον ένας σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας του ολικού σκορ της κλίμακας TAS-20 ή



οποιαδήποτε άλλης υποκλίμακας, ενώ αποκτήθηκαν ίδια αποτελέσματα για τους άλλους προβλεπτικούς παράγοντες. Αυτό υποδηλώνει ότι η OSA συσχετιζόταν ακόμα με την αλεξιθυμία (ολικό σκορ καθώς και με τις υποκλίμακες της «δυσκολίας έκφρασης συναισθημάτων» και της «εξωτερικευμένης σκέψης»), ακόμη και απουσία της κατάθλιψης.

**Πίνακας 3.4**

Συσχετίσεις μεταξύ του ολικού TAS σκορ και των σκορ των υποκλιμάκων της και των: BDI-21 σκορ, ηλικίας, χρόνων εκπαίδευσης και BMI σε ολόκληρο τον πληθυσμό των ασθενών και των ατόμων ελέγχου. Οι τιμές αναπαριστούν Pearson's *r*. df:46

	BDI-21	Ηλικία	Χρόνια εκπαίδευσης	BMI
<b>TAS-20 ολικό</b>	<b>.705***</b>	.040	-.198	-.044
<b>Δυσκολία αναγνώρισης συναισθημάτων</b>	<b>.702***</b>	-.009	-.093	.089
<b>Δυσκολία έκφρασης συναισθημάτων</b>	<b>.538***</b>	-.116	-.066	.156
<b>Εξωτερικευμένη σκέψη</b>	.093	.161	<b>-.390**</b>	<b>.298*</b>

\*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$

Στην ομάδα των ασθενών με OSA, το υψηλότερο σκορ στην υποκλίμακα της «εξωτερικευμένης σκέψης» (αλλά όχι σε άλλες υποκλίμακες ή στην ολική αλεξιθυμία) συσχετίστηκε με την παρέλευση βραχύτερου χρονικού διαστήματος από τη νόσηση μέχρι τη διάγνωση ( $r = .461$ ,  $df:23$ ,  $p < 0.05$ ), με αυξημένα ESS σκορ ( $r = .461$ ,  $df:23$ ,  $p < 0.05$ ) και με αυξημένη δυσαρέσκεια την ημέρα της εξέτασης ( $r = .443$ ,  $df:23$ ,  $p < 0.05$ ). Αυτοί οι συσχετισμοί εξακολούθησαν να υπάρχουν όταν αποκλείστηκαν οι 7 καταθλιπτικοί ασθενείς με OSA και οι επιδράσεις του BDI-21 σκορ ( $r = .542$ ,  $df:13$ ,  $p < 0.05$ ;  $r = .559$ ,  $df:13$ ,  $p < 0.05$  και  $r = .439$ ,  $df:13$ ,  $p < 0.1$ ). Μία backward linear regression στην OSA ομάδα με εξαρτημένη μεταβλητή την «εξωτερικευμένη σκέψη» και με ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία έναρξης της νόσου, το χρόνο μέχρι τη διάγνωση, την παρουσία συνοσηρότητας και τα σκορ στις κλίμακες διάθεσης, ESS και VASεγρήγορη την ημέρα της εξέτασης και τον μέσο όρο του 5-min PAT τεστ, έδειξε ότι το 46.5% της διακύμανσης εξηγούνταν σημαντικά (model ANOVA  $F(3,19)=5.5$ ,  $p < 0.007$ ) από το χρόνο νόσησης μέχρι τη διάγνωση (beta:  $-.469$ ,  $t = -2.684$ ,  $p < 0.015$ ), το ESS (beta:  $.497$ ,  $t = -2.922$ ,  $p < 0.009$ ) και το 5-min PAT (beta:  $.356$ ,  $t = 2.011$ ,  $p < 0.059$ ). Δεν υπήρχαν συσχετισμοί μεταξύ

της ολικής αλεξιθυμίας ή οποιαδήποτε υποκλίμακας και των PSG μεταβλητών και της ηλικίας έναρξης της OSA.

Στην ομάδα των ασθενών η αλεξιθυμία συσχετιζόταν με καλύτερη λειτουργικότητα αλλά μεγαλύτερη κατάθλιψη, ψυχοπαθολογία και φτωχότερη ποιότητα ζωής. Όταν οι 7 ασθενείς με OSA που είχαν BDI-21 σκορ >15 εξαιρέθηκαν, η κατάθλιψη δεν συσχετιζόταν πια με την αλεξιθυμία, αλλά οι περισσότεροι άλλοι συσχετισμοί εξακολούθησαν να υπάρχουν. Ιδιαίτερα, η δυσκολία αναγνώρισης των συναισθημάτων συσχετίστηκε ισχυρά με φτωχότερη υγεία και ποιότητα ζωής όπως αυτά μετρήθηκαν μέσω της SF-36, ενώ η εξωτερικευμένη σκέψη συσχετίστηκε ισχυρά με το άγχος. Ο Πίνακας 3.5 δείχνει αυτές τις συσχετίσεις.

**Πίνακας 3.5**

Συσχετίσεις μεταξύ του ολικού TAS σκορ και των σκορ των υποκλιμάκων της και των : ψυχοπαθολογίας, λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής στον πληθυσμό των ασθενών. Οι τιμές αναπαριστούν Pearson's *r*. Οι τιμές σε bold παρέμειναν μετά από Bonferroni correction for multiple testing (0.05/8 ;  $p < 0.00625$ )

	BDI-21	SRSDA Μελαγχολία	SRSDA Ασθένεια	SRSDA Άγχος	SRSDA Μανία	SDS	SF36	EWPS
<b>TAS-20 ολικό</b>	.705**	.676***	.696***	.720***	-.751***	.689***	-.654***	.479*
<b>Δυσκολία αναγνώρισης συναισθημάτων</b>	.672**	.665***	.664***	.681***	-.652***	.670***	-.656***	.410#
<b>Δυσκολία έκφρασης συναισθημάτων</b>	.688**	.678***	.503*	.554**	-.680***	.666***	-.410#	.411#
<b>Εξωτερικευμένη σκέψη</b>	.338	.271	.532**	.523**	-.517**	.316	-.523**	.364#
Συσχετισμοί μετά την εξαίρεση των 7 ασθενών με BDI-21 ≥14 και controlling για BDI-21 σκορ								
<b>TAS-20 ολικό</b>		.128	.479#	.619*	-.623*	.580*	<b>-.726**</b>	.519#
<b>Δυσκολία αναγνώρισης συναισθημάτων</b>		.131	.413	.454	-.566*	.594*	<b>-.727**</b>	.465#
<b>Δυσκολία έκφρασης συναισθημάτων</b>		.119	.158	.298	-.588*	.487#	-.459#	.465#
<b>Εξωτερικευμένη σκέψη</b>		.006	.573*	<b>.778***</b>	-.388	.316	-.543*	.353
SRSDA: Symptoms Rating Scale for Depression and Anxiety, SDS: Sheehan Disability Scale, EWPS: Endicott Work Productivity Scale. *** $p < 0.001$ , ** $p < 0.01$ , * $p < 0.05$ , # $p < .1$								

#### 4. Συζήτηση

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει την αλεξιθυμία σε ένα δημογραφικά και νοσολογικά αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών με OSA σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου. Η εισαγωγή της αλεξιθυμίας ως μεταβλητής στις αναλύσεις έδειξε υψηλότερα επίπεδα αλεξιθυμίας στους ασθενείς με OSA σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου ακόμη και όταν τα υποκείμενα που παρουσίασαν υψηλά σκορ στην καταθλιπτική συμπτωματολογία εξαιρέθηκαν. Η αλεξιθυμία είναι ένα χαρακτηριστικό της προσωπικότητας με επιπολασμό που ποικίλει μεταξύ 7-13% στο γενικό πληθυσμό (Honkalampi et al, 2001a ; Kokkonen et al, 2001 ; Mason et al, 2005) κάτι που βρίσκεται σε συμφωνία με τον επιπολασμό της στην ομάδα ελέγχου της μελέτης (4.3%). Όταν χρησιμοποιήσαμε την αλεξιθυμία ως dichotomous μεταβλητή, βρήκαμε υψηλότερο επιπολασμό της αλεξιθυμίας στην ομάδα με το υ OSA ασθενείς (26.1%), εύρημα το οποίο είναι συγκρίσιμο με αυτόν ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (27.5%, Fernandez et al, 1989) και τύπο 1 διαβήτη (22.2%, Chatzi et al, 2009). Είναι ενδιαφέρον σε αυτό το πλαίσιο, το ότι σε μια ελληνική μελέτη συγκρίσιμη βάσει μεγέθους πληθυσμού, δεν βρέθηκαν διαφορές σε καμία από τις 3 υποκλίμακες της TAS μεταξύ υγιών ατόμων ελέγχου και ασθματικών ασθενών (Anagnostopoulou and Kioseoglou, 2002). Η αλεξιθυμία συσχετιζόταν σημαντικά με την καταθλιπτική συμπτωματολογία αλλά αυτή η σχέση δεν εξηγούσε τα υψηλότερα επίπεδα αλεξιθυμίας στους ασθενείς με OSA αφού οι ασθενείς συνέχισαν να εμφανίζουν υψηλότερη αλεξιθυμία ακόμη και όταν όλα τα καταθλιπτικά υποκείμενα (ασθενείς και τα αντιστοιχισμένα ως προς αυτούς υγιή άτομα ελέγχου) εξαιρέθηκαν. Αν και η σχέση μεταξύ της αλεξιθυμίας και της κατάθλιψης είναι στενή, δεν είναι καλά κατανοητή και δεν υπάρχουν μελέτες σε κλινικούς πληθυσμούς με σωματικές νόσους που να εξετάζουν το βαθμό στον οποίο οι δύο αυτές καταστάσεις είναι ανεξάρτητες. Εξαίρεση αποτελεί η παρούσα μελέτη και η μελέτη των Chatzi et al (2009) οι οποίοι βρήκαν υψηλά επίπεδα και επιπολασμό της αλεξιθυμίας (22.2%) σε ένα δείγμα μη καταθλιπτικών ασθενών με τύπου 1 διαβήτη. Τα αποτελέσματά μας δεν μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές στον επιπολασμό της κατάθλιψης όπως αυτή καθορίζεται από την BDI-21 κλίμακα, στο επίπεδο της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, της ηλικίας ή των χρόνων εκπαίδευσης αφού οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σε αυτές τις πλευρές και οι διαφορές τους ως προς το BMI και το κάπνισμα ελέγχθηκαν.

Είναι ενδιαφέρον το ότι η αλεξιθυμία δεν συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα της OSA βάσει των PSG δεικτών. Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες παρατηρήσεις ότι η αλεξιθυμία δεν σχετίζεται με τις σωματικές μεταβλητές στον τύπου 1 διαβήτη (Friedman et al, 2003), τη σοβαρότητα του χρόνιου πόνου (Kosturek et, 1998) ή άλλες σοβαρές ιατρικές συνθήκες (Wise et al, 1988). Ωστόσο, βρήκαμε ότι η αλεξιθυμία συσχετιζόταν με μεγαλύτερη ψυχοπαθολογία και φτωχότερη γενική υγεία και ποιότητα ζωής, αν και υπήρχε μια αξιοσημείωτη θετική συσχέτιση με την επίδοση στη δουλειά καθώς και με την υποκειμενική (ESS) και αντικειμενική (5-min PAT) εγρήγορση. Θα ήταν ενδιαφέρον να εξετασθεί το εάν η υψηλή αλεξιθυμία μπορεί να καθορίσει (α) τη φτωχή συμμόρφωση με τη CPAP θεραπεία και (β) τα φτωχότερα αποτελέσματα στην υγεία μετά τη CPAP θεραπεία, παρά την επαρκή συμμόρφωση και την αντικειμενική PSG βελτίωση στους ασθενείς με OSA.

Η υποκλίμακα της «εξωτερικευμένης σκέψης» ειδικότερα, συσχετίστηκε με υψηλή παραγωγικότητα, βραχύτερο χρόνο από τη νόσηση μέχρι τη διάγνωση, αυξημένη ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία, υψηλότερο άγχος και περισσότερη δυσφορία την ημέρα της εξέτασης. Είναι σημαντικό το ότι όλες οι ανωτέρω σχέσεις ήταν ανεξάρτητες του επιπέδου της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, η οποία είναι γνωστό ότι συσχετίζεται στενά με την αλεξιθυμία (Corcos et al, 2000) και έτσι μπορεί να είναι ένας πιθανός συγχυτικός παράγοντας.

Δεν μπορούμε να πούμε, βάσει αυτής της μελέτης, εάν η παρατηρούμενη υψηλότερη αλεξιθυμία στην OSA συνδέεται αιτιολογικά με αυτήν. Η αλεξιθυμία έχει δείξει ότι αναπτύσσεται μετά από ψυχολογικό τραύμα, στρες, ή προβλήματα υγείας κατά τη διάρκεια της εφηβείας ή της ενηλικίωσης (δευτερογενής αλεξιθυμία), ότι σχετίζεται με τις συνέπειες της καταπόνησης που υπάρχει στις ψυχιατρικές διαταραχές (Freyberger, 1977) και ότι επηρεάζεται από ψυχιατρικές καταστάσεις όπως το άγχος, η κατάθλιψη και η ανηδονία (Corcos et al, 2000). Η συχνά παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ της αλεξιθυμίας και της κατάθλιψης ή του άγχους υποδηλώνει ένα εξαρτώμενο από την κατάσταση φαινόμενο (Honkalampi et al, 2001b, 2004 ; Marchesi et al, 2005) όπου η υψηλή αλεξιθυμία αντανάκλα το τρέχον συναίσθημα και τις καταστασιακές μεταβλητές που επηρεάζουν τη γνωσιακή/συναισθηματική ικανότητα επεξεργασίας ενός ατόμου. Είναι συνεπώς σημαντικό ότι σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου, παρατηρήσαμε υψηλότερη αλεξιθυμία στην OSA μετά την εξαίρεση των ασθενών που είχαν υψηλά σκορ στην καταθλιπτική συμπτωματολογία. Από την άλλη, ο σχετικά βραχύτερος χρόνος

νόσησης μέχρι τη διάγνωση υποδηλώνει ότι η αλεξιθυμία, ή τουλάχιστον μια υψηλή τάση για εμφάνιση αλεξιθυμίας, ήταν παρούσα πριν την έναρξη της OSA. Τα ευρήματά μας ιδωμένα στο πλαίσιο της γενικής βιβλιογραφίας, υποδηλώνουν ότι η αλεξιθυμία, τουλάχιστον στην OSA, μπορεί να είναι μια σύνθετη εκδήλωση η οποία περιλαμβάνει τόσο ιδιοσυγκρασιακά (ειδικά ως προς την OSA) όσο και καταστασιακά στοιχεία. Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να προσπαθήσει να τα διαφοροποιήσει αξιολογώντας την προ της νόσου ή την αναπτυξιακή λειτουργικότητα.

Πώς η παρουσία της OSA επηρεάζει την ικανότητα ενός ατόμου να αναγνωρίζει και να επεξεργάζεται τα συναισθήματά του ; Η συναισθηματική επεξεργασία εξαρτάται φυσιολογικά, από τη δραστηριότητα συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών, ο όγκος των οποίων έχει αναφερθεί ότι είναι μειωμένος στα υποκείμενα με αλεξιθυμία (Borisci et al, 2009). Είναι ενδιαφέρον το ότι οι υποξικές καταστάσεις στην OSA έχει δείχθει ότι απολήγουν σε απώλειες της φαιάς ουσίας σε περιοχές όπως ο ιππόκαμπος και ο μετωπιαίος και πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (Macey et al, 2002) οι οποίες είναι περιοχές κλειδιά για τη γνωσιακή επεξεργασία και τη σήμανση και την αντίληψη των συναισθημάτων (Rolls, 1996). Υπάρχουν δεδομένα ύπαρξης δυσλειτουργίας αυτού του κυκλώματος στην OSA · πράγματι, η επίδοση σε νευροψυχολογικά τεστ η οποία εξαρτάται από την ακεραιότητα των πρόσθιων και έσω κροταφικών/μετωπιαίων περιοχών αποκαλύπτει γνωσιακά ελλείμματα στην OSA (Beebe and Gozal, 2002). Είναι πιθανό ότι επιπροσθέτως της καταγεγραμμένης γνωσιακής φτώχυνσης που επάγεται από την OSA η οποία θα μπορούσε να αποτελεί τη βάση των φτωχότερων εκπαιδευτικών επιτευγμάτων στο δείγμα μας των ασθενών με OSA, η OSA μπορεί επίσης να προκαλεί αυξημένη δυσκολία στη συναισθηματική επεξεργασία. Δεν είναι γνωστό το εάν οι ανωτέρω μηχανισμοί είναι ειδικοί για την OSA, αλλά είναι ενδιαφέρον το ότι ο επιπολασμός της αλεξιθυμίας που παρατηρείται στην παρούσα μελέτη (26.1%) στους ασθενείς με OSA είναι συγκρίσιμος με αυτόν των ασθενών με αυτοάνοσες νόσους όπως 27.5% στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Fernandez et al, 1989) και 22.2% στο διαβήτη τύπου 1 (Chatzi et al, 2009). Είναι επίσης ενδιαφέρον σε αυτό το πλαίσιο, ότι σε μια ελληνική μελέτη συγκρίσιμη βάσει δημογραφικών χαρακτηριστικών δεν βρέθηκαν διαφορές σε καμία από τις 3 TAS υποκλίμακες μεταξύ των υγιών ατόμων ελέγχου και των ασθενών με άσθμα, μία χρόνια αναπνευστική νόσο (Anagnostopoulou and Kioseoglou, 2002). Περισσότερη έρευνα απαιτείται για τον καθορισμό του εάν και

του πώς η αλεξιθυμία σχετίζεται με γνωσιακά και συναισθηματικά ελλείμματα επεξεργασίας σε ασθενείς με OSA, με τη χρήση ειδικών νευροψυχολογικών δοκιμασιών και παραδειγμάτων συναισθηματικής επεξεργασίας (π.χ. τροποποίηση του αντανακλαστικού του αιφνιδιασμού μέσω εικόνων με συναισθηματικό περιεχόμενο).

Στοιχεία ισχυροποίησης της μελέτης είναι η σύγχρονη αξιολόγηση της αλεξιθυμίας και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με OSA, η ύπαρξη αντιστοιχισμένων ως προς την ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης και τα καταθλιπτικά συμπτώματα υγιών ατόμων ελέγχου, η χρήση έγκυρων ερωτηματολογίων αυτοαναφοράς, και η λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και κάποιοι περιορισμοί: Πρώτον, η cross-sectional φύση της μελέτης η οποία δεν επιτρέπει την αξιολόγηση των αιτιατών σχέσεων και το μικρό δείγμα. Τέλος, αν και δεν μπορούμε να αποκλείσουμε τελείως συστηματικό σφάλμα δείγματος (bias) από την ατομική, κοινωνική και μορφωτική κατάσταση, δεν έχουμε καμία ένδειξη από τα δεδομένα μας για differential selection bias στις ομάδες της μελέτης.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη υποδηλώνει ότι σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου, τα επίπεδα και ο επιπολασμός της αλεξιθυμίας είναι υψηλότερα στους ασθενείς με OSA, μετά τον έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το κάπνισμα, ο BMI, η εκπαίδευση και η υποκειμενική καταθλιπτική συμπτωματολογία. Η υψηλότερη αλεξιθυμία στην ομάδα των ασθενών συσχετίστηκε με υψηλότερη υποκειμενική υπνηλία, φτωχότερη γενική υγεία και ποιότητα ζωής, αλλά όχι με μειωμένη παραγωγικότητα στην εργασία ή με μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου βάσει PSG δεικτών ή με τη συνοσηρότητα. Η TAS υποκλίμακα της «εξωτερικευμένης σκέψης» είχε ένα ξεχωριστό μοτίβο συσχετισμών από τις άλλες υποκλίμακες: αυτοί οι ασθενείς είχαν βραχύτερο χρόνο νόσησης μέχρι τη διάγνωση, ήταν πιο υπνηλικοί και είχαν μεγαλύτερο άγχος και περισσότερη δυσφορία την ημέρα της εξέτασης. Απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες με μεγάλο δείγμα για την καλύτερη κατανόηση των φυσιολογικών μηχανισμών των παρατηρούμενων συσχετισμών.

## ΜΕΛΕΤΗ 4

---

### 1. Σκοπός

Η αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια (OSA) χαρακτηρίζεται από χρόνια και επαναλαμβανόμενα επεισόδια άπνοιας και υπόπνοιας κατά τον ύπνο. Απολήγει σε περιοδικές ανωμαλίες στα αέρια του αίματος, σε επαναλαμβανόμενες αφυπνίσεις και σε διακοπή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου. Επιπλέον, οι αναπνευστικές διαταραχές σχετίζονται με δραματικές αλλαγές στο ποσό και την ταχύτητα της εγκεφαλικής αιματικής ροής (Gillin et al, 2002). Οι ασθενείς με OSA εμφανίζουν νευροψυχολογικά ελλείμματα τα οποία ποικίλουν από μείωση της εγρήγορσης, παραδρομές της προσοχής και κενά μνήμης μέχρι μειώσεις στο συντονισμό των κινήσεων (Aloia et al, 2004 ; Beebe et al, 2003). Ωστόσο, το γνωσιακό τους προφίλ είναι δύσκολο να σκιαγραφηθεί λόγω της μεγάλης ποικιλίας των χρησιμοποιούμενων τεστ (Decary et al, 2000 ; Fulda and Schulz, 2001) και της έλλειψης ενός σαφή χαρακτηρισμού της σοβαρότητας της νόσου, η οποία συχνά βασίζεται στον δείκτη αναπνευστικών διαταραχών (Redline et al, 2000 ; Sauter et al, 2000 ; Veasy, 2006).

Έχει προταθεί η πιθανότητα δομικών βλαβών στον προμετωπιαίο φλοιό, δεδομένων των επίμονων νευροψυχολογικών ελλειμμάτων σε απνοϊκούς ασθενείς ακόμα και μετά τη θεραπεία, ιδιαίτερα στην εργαζόμενη μνήμη (μνήμη εργασίας) και τις εκτελεστικές λειτουργίες (Ferini-Strambi et al, 2003 ; Naegele et al, 1998). Το πρώτο αιτιολογικό μοντέλο της OSA πρότεινε ένα δυσλειτουργικό εκτελεστικό προφίλ σε απνοϊκούς ασθενείς το οποίο απορρέει από ευπάθεια το προμετωπιαίου φλοιού ως προς την κατάτμηση του ύπνου και τις ανωμαλίες στα αέρια του αίματος (Beebe and Gozal, 2002). Άλλοι συγγραφείς, ωστόσο, υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με άπνοια υποφέρουν από προβλήματα προσοχής λόγω της έλλειψης ύπνου, και ότι επομένως δεν υπάρχει ανάγκη να υποθέσουμε την ύπαρξη δομικής εγκεφαλικής βλάβης (Verstraeten and Cluydts, 2004). Προκειμένου να επιλύσουμε αυτό το ζήτημα, εξετάσαμε τρεις ξεχωριστές εκτελεστικές λειτουργίες και λειτουργίες επίδοσης που βασίζονται στον προμετωπιαίο φλοιό.

## 2. Μέθοδοι

### 2.1 Υποκείμενα

Χρησιμοποιήθηκαν οι ασθενείς με OSA που είχαν επιστρατευτεί στις Μελέτες 2 και 3. Επειδή οι πρωταρχικές αναλύσεις έδειξαν ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς με OSA (BDI-21 σκορ >14) έτειναν να είναι μεγαλύτεροι, με λιγότερα χρόνια εκπαίδευσης και χειρότερη επίδοση σε σχέση με τους μη καταθλιπτικούς OSA ασθενείς, χωρίσαμε την ομάδα των ασθενών σε δύο υπο-ομάδες. Η μία υπο-ομάδα (n=16) είχε μεγάλη αυτο-αναφερόμενη καταθλιπτική συμπτωματολογία (BDI-21 σκορ  $\geq$ 10) και/ή λιγότερα από 12 χρόνια εκπαίδευσης. Η δεύτερη υπο-ομάδα (n=10) αποτελούνταν από ασθενείς με πολύ χαμηλή αυτο-αναφερόμενη καταθλιπτική συμπτωματολογία και  $\geq$ 12 χρόνια εκπαίδευσης. Στην μελέτη εισήχθησαν 14 υγιή υποκείμενα αντιστοιχισμένα ως προς την ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης και το φύλο σε σχέση με τη δεύτερη υπο-ομάδα. Τα κριτήρια εισαγωγής για τα άτομα ελέγχου ήταν η απουσία ιστορικού τραύματος κεφαλής, η απουσία ιατρικών και νευρολογικών διαταραχών, η απουσία χρήσης φαρμάκων για ιατρικούς ή ψυχαγωγικούς σκοπούς, η απουσία ιστορικού διαταραχών του DSM-IV άξονα I, και η δεξιοχειρία. Όλα τα υποκείμενα εξετάστηκαν ψυχιατρικά με τη χρήση της Mini-International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al, 1998) και παθολογικά (συμπεριλήφθηκε και ένας τοξικολογικός έλεγχος ούρων). Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, και όλοι οι συμμετέχοντες συναίνεσαν γραπτώς πριν τη διαλογή.

### 2.2 Νευροψυχολογικά τεστ

Χρησιμοποιήσαμε τρία τεστ της Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) (Sahakian and Owen, 1992) : 1) το Rapid Visual Information processing (RVIP), 2) το Spatial Working Memory (SWM), και 3) το Stockings of Cambridge (SoC). Χρησιμοποιήσαμε επίσης μια αυτόματη υπολογιστική εκδοχή του Iowa Gambling Test (IGT). Όλα αυτά είναι μη λεκτικά τεστ στα οποία χρησιμοποιείται μια υψηλής ανάλυσης ευαίσθητη οθόνη αφής (Advantech). Χορηγήθηκαν σε όλα τα υποκείμενα με την ίδια σειρά.



Το CANTAB Rapid Visual Information processing (RVIP) είναι ένα τεστ διατήρησης προσοχής. Τα υποκείμενα έπρεπε να ανιχνεύσουν συνεχόμενες ακολουθίες αριθμών-στόχων που παρουσιάζονταν στην οθόνη σε ρυθμό 100 ψηφίων ανά λεπτό για 4 λεπτά και οι αποκρίσεις καταγράφονταν μέσω του πατήματος ενός κουμπιού. Οι κύριες μετρήσεις επίδοσης περιλαμβάνουν το συνολικό αριθμό των σωστών αποκρίσεων (αριθμός στόχων που ανιχνεύθηκαν σωστά), το συνολικό αριθμό απωλειών (αριθμός μη ανιχνευμένων στόχων) και το συνολικό αριθμό των λάθους αποκρίσεων (αριθμός αποκρίσεων απουσία των στόχων). Από αυτές τις μετρήσεις, μπορούν να γίνουν υπολογισμοί ευαισθησίας ( $A'$ : τάση ανίχνευσης αλληλουχιών-στόχων) και σύγχυσης στην απόκριση ( $B'$ : τάση απόκρισης ανεξάρτητα από την αλληλουχία-στόχο), προερχόμενοι από τη Θεωρία Ανίχνευσης του Σήματος (Signal Detection Theory) (Sahgal, 1987 ; Swets, 1996), η οποία λαμβάνει υπόψη της τόσο την πιθανότητα ανίχνευσης του στόχου όσο και τις λάθος αποκρίσεις. Ο RVIP μέσος λανθάνων χρόνος αναφέρεται στο μέσο χρόνο που χρειάζεται για να γίνει η απόκριση και περιλαμβάνει μόνο σωστές αποκρίσεις που γίνονται μέσα σε ένα χρονικό παράθυρο των 1800 msec. Η μέτρηση RVIP probability of hit αναφέρεται στην πιθανότητα το υποκείμενο να αποκριθεί σωστά και υπολογίζεται από την αναλογία σωστές αποκρίσεις / (σωστές αποκρίσεις + λάθος αποκρίσεις) x 100. Η μέτρηση RVIP probability of false alarm αναφέρεται στην πιθανότητα το υποκείμενο να αποκριθεί λάθος και υπολογίζεται από την αναλογία λάθος αποκρίσεις / (σωστές μη αποκρίσεις + λάθος αποκρίσεις) x 100.

Το CANTAB Spatial Working Memory (SWM) εξετάζει τη χωρική μνήμη εργασίας και τη χωρική στρατηγική (Owen et al, 1990). Τα υποκείμενα πρέπει να ψάξουν σε έναν αυξανόμενο αριθμό (δύο, τριών, τεσσάρων, έξι και οκτώ) κουτιών τα οποία εμφανίζονται στην οθόνη κατανεμημένα τυχαία, μέχρι να βρουν ένα σημάδι το οποίο, σε κάθε μία περίπτωση, κρύβεται σε ένα από τα κουτιά. Η οδηγία κλειδί ήταν ότι μόλις βρουν ένα σημάδι μέσα σε ένα συγκεκριμένο κουτί, τότε αυτό το κουτί δεν θα κρύβει ξανά το σημάδι. Σε κάθε δοκιμή, κάθε κουτί χρησιμοποιείται μόνο μια φορά για να κρύψει ένα σημάδι έτσι ώστε ο συνολικός αριθμός των σημαδιών που βρίσκονται αντιστοιχεί στον αριθμό των κουτιών στην οθόνη. Τα λάθη υπολογίζονται ως ο αριθμός των περιπτώσεων που το υποκείμενο ανοίγει ξανά ένα κουτί στο οποίο είχε ήδη βρει ένα σημάδι. Μία αποτελεσματική στρατηγική ολοκλήρωσης αυτής της δοκιμασίας είναι η υιοθέτηση μιας προκαθορισμένης ερευνητικής αλληλουχίας, ξεκινώντας με ένα συγκεκριμένο κουτί και επιστρέφοντας κατόπιν να ξεκινήσουν

κάθε νέα αλληλουχία με αυτό το ίδιο κουτί μόλις βρεθεί ένα σημάδι. Ο βαθμός στον οποίο χρησιμοποιείται ως στρατηγική αυτό το επαναλαμβανόμενο ερευνητικό μοτίβο υπολογίζεται από τον αριθμό των ερευνητικών αλληλουχιών που ξεκινούν από το ίδιο κουτί, στις πιο δύσκολες δοκιμασίες των 6 και 8 κουτιών. Το σύνολο αυτών των σκορ παρέχει μία μέτρηση στρατηγικής για κάθε υποκείμενο, με το υψηλό σκορ (πολλές αλληλουχίες που ξεκινούν από διαφορετικό κουτί) να αναπαριστά μικρή χρήση της στρατηγικής και αντίστροφα. Η μέτρηση SWS between errors αναφέρεται στις περιπτώσεις που το υποκείμενο ανοίγει ξανά ένα κουτί στο οποίο είχε ήδη βρει ένα σημάδι. Η μέτρηση SWS within errors αναφέρεται στον αριθμό των λαθών που γίνονται μέσα σε μία έρευνα, δηλαδή στις περιπτώσεις που το υποκείμενο ανοίγει ξανά ένα κουτί το οποίο είχε ήδη βρει άδειο κατά τη διάρκεια της ίδιας έρευνας. Η μέτρηση SWS double errors αναφέρεται στις περιπτώσεις που το υποκείμενο έχει κάνει ένα λάθος το οποίο μπορεί να κατηγοριοποιηθεί τόσο ως within όσο και ως between error.

Το CANTAB Stockings of Cambridge (SoC) είναι ένα τεστ σχεδιασμού επίλυσης ενός (αφηρημένου) προβλήματος. Το τεστ αυτό είναι μία τροποποιημένη, υπολογιστική εκδοχή του Tower of London (Owen et al, 1990, 1995). Τα υποκείμενα πρέπει να συγκρίνουν δύο διαφορετικές διατάξεις «σφαιρών» (μία που παρουσιάζεται στο άνω μισό τμήμα της οθόνης και μία άλλη που παρουσιάζεται στο κάτω τμήμα) και να αναδιατάξουν, με τις ελάχιστες δυνατές κινήσεις, τις σφαίρες στο κάτω μισό της οθόνης έτσι ώστε οι θέσεις τους να αντιστοιχούν στη διάταξη στόχο που βρίσκεται στο άνω μισό τμήμα της οθόνης. Το τεστ περιλαμβάνει εύκολες δοκιμασίες των 2 και 3 κινήσεων και δύσκολες δοκιμασίες των 4 και 5 κινήσεων. Από τα υποκείμενα ζητείται να σχεδιάσουν ολόκληρη την αλληλουχία των κινήσεων που απαιτούνται για την επίλυση του προβλήματος πριν κάνουν την πρώτη τους κίνηση. Καταγράφεται ο αρχικός χρόνος σκέψης (Initial Thinking Time: ITT) πριν την εκτέλεση της πρώτης κίνησης, ο μετέπειτα χρόνος σκέψης (Subsequent Thinking Time: STT) για την εκτέλεση όλων των επόμενων κινήσεων, και οι δοκιμασίες που επιλύθηκαν με τις ελάχιστες κινήσεις. Η φτωχή επίδοση σε αυτό το τεστ συνήθως αποκαλύπτεται στις δύσκολες δοκιμασίες των 3, 4 και 5 κινήσεων. Μεταφράζεται σε βραχύτερο ITT (βραχύτερο χρόνο σχεδιασμού) και/ή μεγαλύτερο STT (μεγαλύτερο χρόνο επεξεργασίας μέχρι την εύρεση της λύσης) που συνοδεύεται από μεγαλύτερο μέσο όρο κινήσεων και μικρότερο αριθμό τέλειων επιλύσεων. Μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης έχουν δείξει ότι το SoC τεστ εξαρτάται από τον ραχιαίο-πλάγιο

προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC) (Owen et al, 1990, 1996 ; Morris et al, 1993 ; Baker et al, 1996 ; Rowe et al, 2001 ; Newman et al, 2003).

Το Iowa Gambling task (IGT) είναι μια προσομοιωμένη χαρτοπαιχτική δοκιμασία που γίνεται με τη βοήθεια υπολογιστή. Στους συμμετέχοντες δίνεται από τον υπολογιστή ένα εικονικό ποσό 2000ευρώ και τους ζητείται να χάσουν όσο το δυνατό λιγότερα χρήματα ή να κερδίσουν όσο το δυνατόν περισσότερα χρήματα. Τα υποκείμενα πρέπει να επιλέξουν κάρτες (μία κάθε φορά) από 4 στοίβες (A, B, C, D) που τους παρουσιάζονται στην οθόνη. Πληροφορούνται ότι κάθε κάρτα έχει και μία διαφορετική χρηματική αξία, αλλά δεν δίνονται περαιτέρω εξηγήσεις. Ωστόσο, οι κάρτες στις στοίβες A και B σχετίζονται με υψηλή χρηματική ανταμοιβή αλλά και υψηλές ποινές (μεγάλες απώλειες χρημάτων), ενώ οι κάρτες στις στοίβες C και D έχουν χαμηλότερο χρηματικό κέρδος αλλά και χαμηλότερο κόστος απώλειας χρημάτων. Οι συμμετέχοντες μαθαίνουν τη χρηματική αξία κάθε κάρτας αφού την επιλέξουν. Στις 100 κινήσεις που επιτρέπει ο υπολογιστής, ο μεγαλύτερος αριθμός επιλογών από τις στοίβες C και D οδηγεί σε ένα καθαρό κέρδος ενώ η επιλογή από τις άλλες δύο στοίβες απολήγει σε μεγαλύτερες απώλειες. Οι μετρήσεις περιλαμβάνουν 1) το συνολικό κέρδος χρημάτων και 2) το συνολικό αριθμό των καρτών που επιλέχθηκαν από τις στοίβες C και D μείον το συνολικό αριθμό των καρτών που επιλέχθηκαν από τις «επικίνδυνες» στοίβες A και B (CD-AB διαφορά), με το υψηλότερο σκορ να υποδηλώνει καλύτερη επίδοση. Μελέτες λειτουργικής απεικόνισης έχουν δείξει ότι το IGT εξαρτάται από κοιλιακό-πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (VLPFC) και τον κογχιαιομετωπιαίο φλοιό (OFC: orbitofrontal cortex) (Bechara et al, 1998 ; Collette et al, 2001 ; Ernst et al, 2002 ; Horn et al, 2003 ; Fukui et al, 2005).

### 2.3 Ερωτηματολόγια

Τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της διάθεσης και της ποιότητας ζωής έχουν περιγραφεί λεπτομερώς προηγουμένως.

## 2.4 Στατιστική ανάλυση

Οι συμμετέχοντες στις τρεις ομάδες συγκρίθηκαν ως προς τις δημογραφικές και νευροψυχολογικές (RVIP, SWM, SoC, IGT) μεταβλητές με τη χρήση separate one-way analyses of variance (ANOVA ; three levels) ή της equivalent Kruskal-Wallis ANOVA στην περίπτωση που η συνολική κατανομή του υ σκορ μέσα στην ομάδα διέφερε από την κανονικότητα (Kolmogorov-Smirnov test of normality). Προκειμένου να σταθεροποιηθούν οι αποκλίσεις, τα δεδομένα του λανθάνοντα χρόνου από το SoC τεστ μετασχηματίστηκαν με τη χρήση λογαριθμικών μετασχηματισμών ( $x = \log_{10}y$ ) στην προετοιμασία για παραμετρικές αναλύσεις. Στα σημαντικά ευρήματα έγινε Dunnet's test συγκρίνοντας τις OSA υπο-ομάδες με την ομάδα των ατόμων ελέγχου. Για κάθε OSA υπο-ομάδα, υπολογίστηκαν οι Pearson's συσχετίσεις για τη νευροψυχολογική επίδοση και τις νοσολογικές, ψυχομετρικές και PSG μεταβλητές, καθώς και για τις μεταβλητές της ποιότητας ζωής και της λειτουργικότητας.

## 3. Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων και τα νοσολογικά χαρακτηριστικά των δύο OSA υπο-ομάδων δείχνονται στον Πίνακα 4.1. Δεν υπήρχαν διαφορές στις δημογραφικές μεταβλητές μεταξύ των ατόμων ελέγχου και των αντιστοιχισμένων OSA υπο-ομάδων. Οι δύο OSA υπο-ομάδες διέφεραν στο BDI-21 σκορ όπως αναμενόταν, αλλά όχι στις PSG μεταβλητές (όλες οι τιμές  $p > 0.2$ ). Υπήρχαν επίσης σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο υπο-ομάδων στο γενικό επίπεδο υγείας και ποιότητας ζωής όπως μετρήθηκε από τα ερωτηματολόγια SF-36 και SDS.

Οι μέσοι όροι της κάθε ομάδας ( $\pm$ SEM) στις μετρήσεις επίδοσης των νευροψυχολογικών τεστ δείχνονται στον Πίνακα 4.2 και στα Σχήματα 4.1a, b, c, προκειμένου για το SoC, στο Σχήμα 4.2 προκειμένου για το SWS και στα Σχήματα 4.3a, b, προκειμένου για το IGT. Οι ασθενείς είχαν σημαντικά χειρότερη επίδοση στα SWS, SoC και IGT τεστ όπως αποκαλύφθηκε μέσω Kruskal-Wallis ANOVAs

**Πίνακας 4.1**

Δημογραφικά χαρακτηριστικά για κάθε μία από τις τρεις ομάδες και νοσολογικά χαρακτηριστικά των δύο υπο-ομάδων των ασθενών (Mean±SD). Οι *P* τιμές των δημογραφικών μεταβλητών αναφέρονται στη σύγκριση της ομάδας ελέγχου και της αντιστοιχισμένης OSA ομάδας. Οι *P* τιμές των νοσολογικών μεταβλητών αναφέρονται στις δύο OSA υπο-ομάδες

	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα	Υγιή άτομα ελέγχου	<i>P</i>
Αριθμός δείγματος	16	10	14	n.a.
Άνδρες / Γυναίκες	14/2	10/0	14/0	n.a.
Καπνιστές / Μη καπνιστές <sup>1</sup>	3/13	0/10	3/11	>0.2
Καφές (φλιτζάνια/ημέρα)	2.2±1.5	1.8±1.0	1.9±0.8	>0.8
Ηλικία (έτη)	42.8±10.3	40.8±9.8	37.5±3.5	>0.38
Εκπαίδευση (έτη)	11.1±3.2	13.4±3.2	15.3±2.0	>0.1
BDI-21	15.1±13.9	4.8±2.4		<0.01*
BMI	36.5±4.9	33.4±5.3		>0.2
Ηλικία έναρξης νόσου (έτη)	38.7±11.2	38.4±10.5		>0.7
Χρόνος νόσησης μέχρι τη διάγνωση <sup>2</sup>	38.6±38.8	30.4±35		>0.3
Συνοσηρότητα / Μη Συνοσηρότητα	10/6	4/6		>0.4
ESS	12.7±6.5	9.6±6.4		>0.18
SF-36	91.9±10.3	102.7±5.9		<0.02*
SDS	10.4±8.6	3.7±4.7		<0.01*

<sup>1</sup>chi square comparison. <sup>2</sup>Για αυτήν την μέτρηση, η συνολική κατανομή του σκορ διέφερε από την κανονικότητα, και εφαρμόστηκε η equivalent nonparametric Mann-Whitney διαδικασία. BDI: Beck Depression Inventory, BMI: Body Mass Index, ESS: Epworth Sleepiness Scale.

(Πίνακας 4.2). Αυτές οι διαφορές δεν οφείλονταν μόνο στη χειρότερη επίδοση της ομάδας των καταθλιπτικών/με χαμηλότερη εκπαίδευση OSA ασθενών, επειδή, οι post hoc Dunnett's συγκρίσεις έδειξαν ότι οι υψηλότερης εκπαίδευσης μη καταθλιπτικοί ασθενείς με (OSA) είχαν επίσης χειρότερη επίδοση σε αυτά τα τεστ σε σχέση με τα άτομα ελέγχου (Πίνακας 4.2). Ειδικότερα, οι αντιστοιχισμένοι OSA ασθενείς είχαν χειρότερη επίδοση στο SWS τεστ (βλέπε επίσης Σχήμα 4.2), στο IGT (βλέπε επίσης Σχήμα 4.3a,b), ενώ είχαν την τάση να επιλύουν λιγότερα προβλήματα στο SoC τεστ

(Πίνακας 4.2). Είναι ενδιαφέρον το ότι οι αντιστοιχισμένοι OSA ασθενείς είχαν την ίδια επίδοση με τα άτομα ελέγχου στο RVIP, μια δοκιμασία διατήρησης της προσοχής (Πίνακας 4.2) και σε αυτό το τεστ διέφεραν από την ομάδα των χαμηλής εκπαίδευσης καταθλιπτικών ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν ελλείμματα (Πίνακας 4.2).

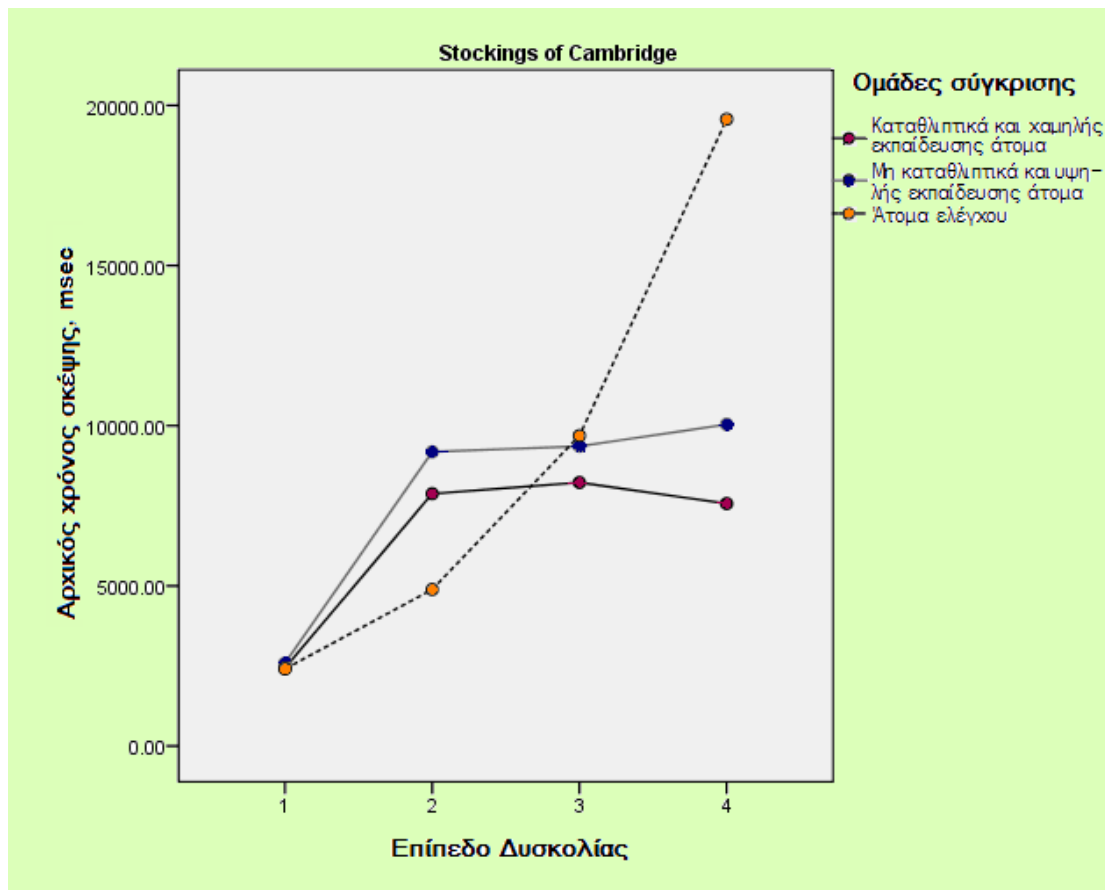
<b>Πίνακας 4.2</b>						
Επίδοση στα νευροψυχολογικά τεστ των τριών ομάδων. Οι συγκρίσεις αναφέρονται στα υγιή άτομα ελέγχου και την αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα						
Τεστ	Ομάδα	Mean	SD	Dunnett's test	F(2,37) or Kruskal-Wallis $\chi^2$	Sig.
<b>SWM</b> Συνολικός αριθμός λαθών	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	39.63	19.83	.000	10.045	.000
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	29.6	12.99	.039		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	13.8	11.8			
<b>SWM</b> Στρατηγική	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	36.6	3.5	.000	9.426	.000
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	35.6	2.6	.01		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	31.7	3.1			
<b>SWM</b> Between Errors	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	35.6	18.9	.000	9.360	.001
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	27.4	13.13	.033		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	12.0	10.4			
<b>SWM</b> Double Errors <sup>1</sup>	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	3.25	2.98	.006	$\chi^2$ : 8.479	.014
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	1.6	2.27	.44		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	.79	1.25			
<b>SWM</b> Within Errors <sup>1</sup>	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	7.3	6.07	.005	$\chi^2$ : 7.658	.022
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	3.8	4.16	.55		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	2.6	3.9			
<b>SoC</b> Συνολικός αριθμός προβλημάτων που επιλύθηκαν	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	7.06	2.3	.000	9.814	.000
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	8.5	2.2	.067		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	10.3	1.3			
<b>RVIP A</b>	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	.869	.066	.01	4.301	.021
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	.899	.030	.36		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	.928	.054			

## Συνέχεια από Πίνακα 4.2

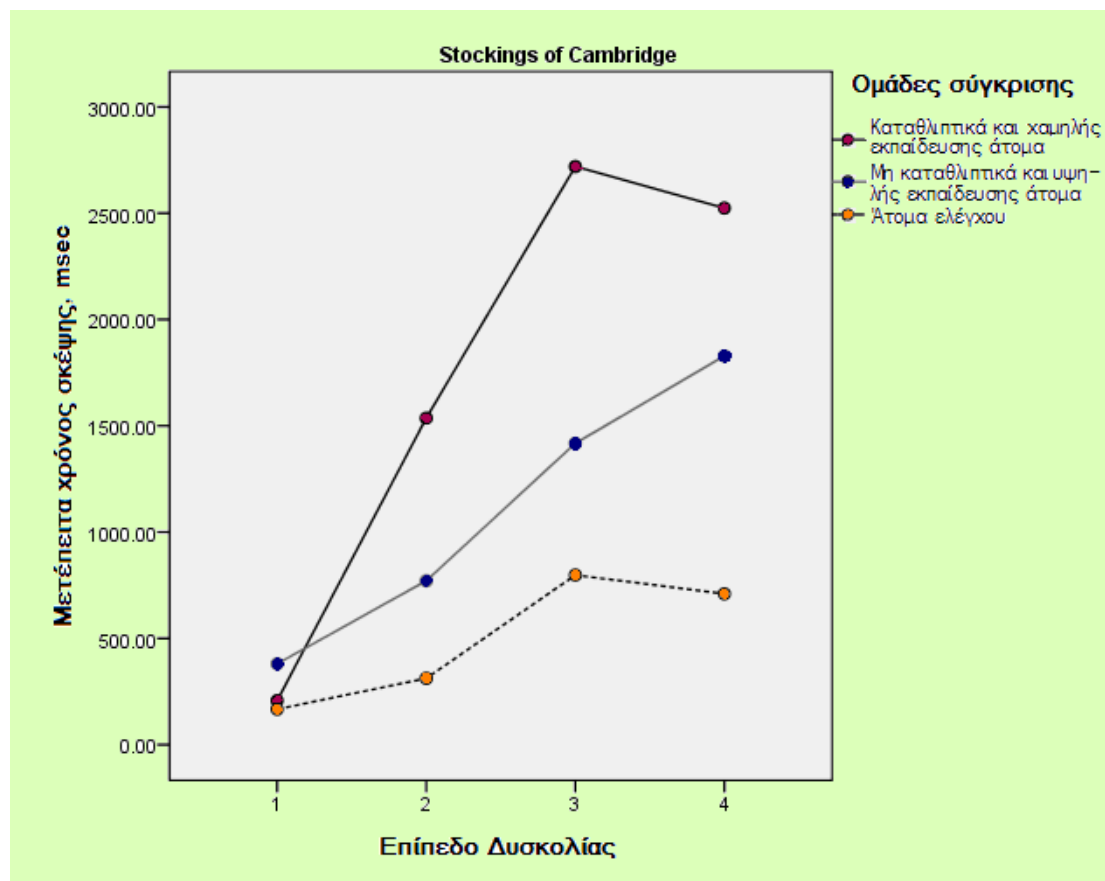
Τεστ	Ομάδα	Mean	SD	Dunnett's test	F(2,37) or Kruskal-Wallis $\chi^2$	Sig.
RVIP Β <sup>1</sup>	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	.945	.061	.08	$\chi^2$ : 4.325	.115
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	.969	.033	.21		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	.987	.023			
RVIP Μέσος λανθάνων χρόνος	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	510.66	92.4	.034	3.829	.031
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	441.01	66.5	.996		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	438.5	71.6			
RVIP Πιθανότητα σωστής απόκρισης <sup>1</sup>	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	.966	1.73	.275	$\chi^2$ : 2.255	.324
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	.612	.118	.19		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	.671	.276			
RVIP Πιθανότητα λάθος απόκρισης <sup>1</sup>	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	2.12	2.4	.08	$\chi^2$ : 3.916	.141
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	2.14	2.8	.21		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	.856	1.7			
IGT Συνολικό ποσό χρημάτων που κερδήθηκαν	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	886.13	722.9	.001	7.739	.002
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	1235.4	907.7	.022		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	2516.2	1645.8			
IGT Συνολικό CD-AB	Μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=16)	.00	16.8	.001	7.996	.001
	Αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα (n=10)	6.8	21.15	.02		
	Άτομα ελέγχου (n=14)	33.0	30.16			

<sup>1</sup>Για αυτήν την μέτρηση χρησιμοποιήθηκε non-parametric Kruskal Wallis ANOVA. Σε αυτήν την περίπτωση, χρησιμοποιήθηκαν Mann-Whitney ANOVAs για post-hoc συγκρίσεις αντί του Dunnett's t-test.

Η επίδοση στη SoC δοκιμασία έδειξε το σύνηθες μοτίβο όσον αφορά το επίπεδο δυσκολίας, δηλαδή μεγαλύτερο χρόνο σκέψης (Σχήμα 4.1a) και μεγαλύτερους χρόνους εκτέλεσης (Σχήμα 4.1b), καθώς και μεγαλύτερο αριθμό κινήσεων (Σχήμα 4.1c) στα δυσκολότερα επίπεδα, όπως έχει δειχθεί και σε άλλες μελέτες (Baker et al, 1996 ; Robbins et al, 1998 ; Dagher et al, 1999 ; Joyce et al, 2002). Σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου και οι δύο υπο-ομάδες των ασθενών ξόδευαν μικρότερο χρόνο για να σκεφτούν ιδιαίτερα στα δύσκολα προβλήματα των 5

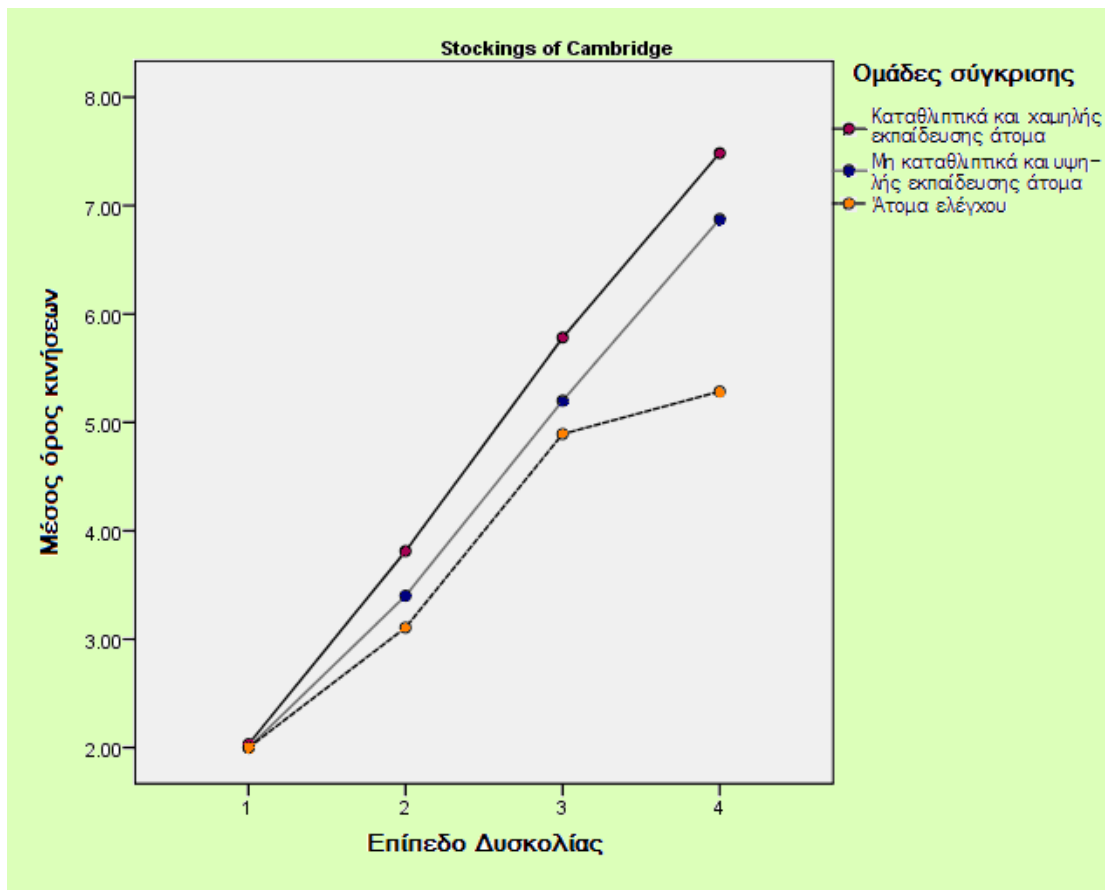


Σχήμα 4.1a. Ο αρχικός χρόνος σκέψης στη δοκιμασία Stockings of Cambridge.

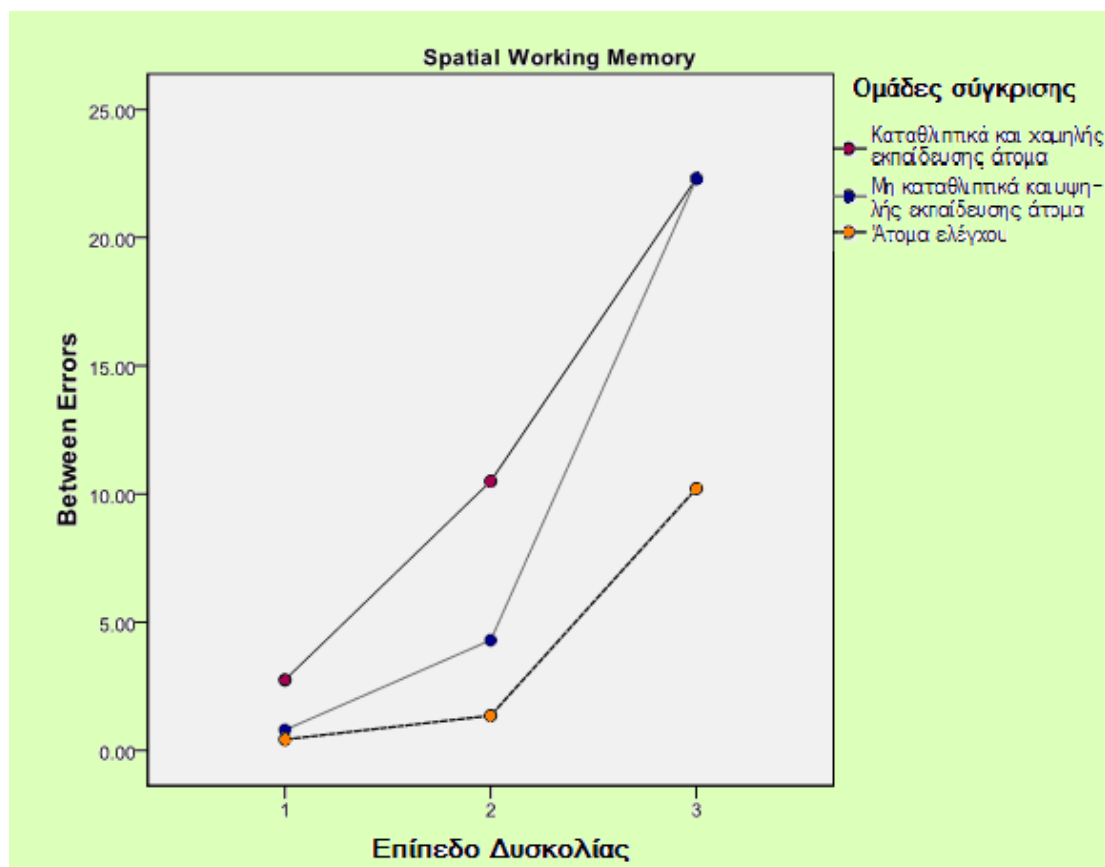


Σχήμα 4.1b. Ο μετέπειτα χρόνος σκέψης στη δοκιμασία Stockings of Cambridge.

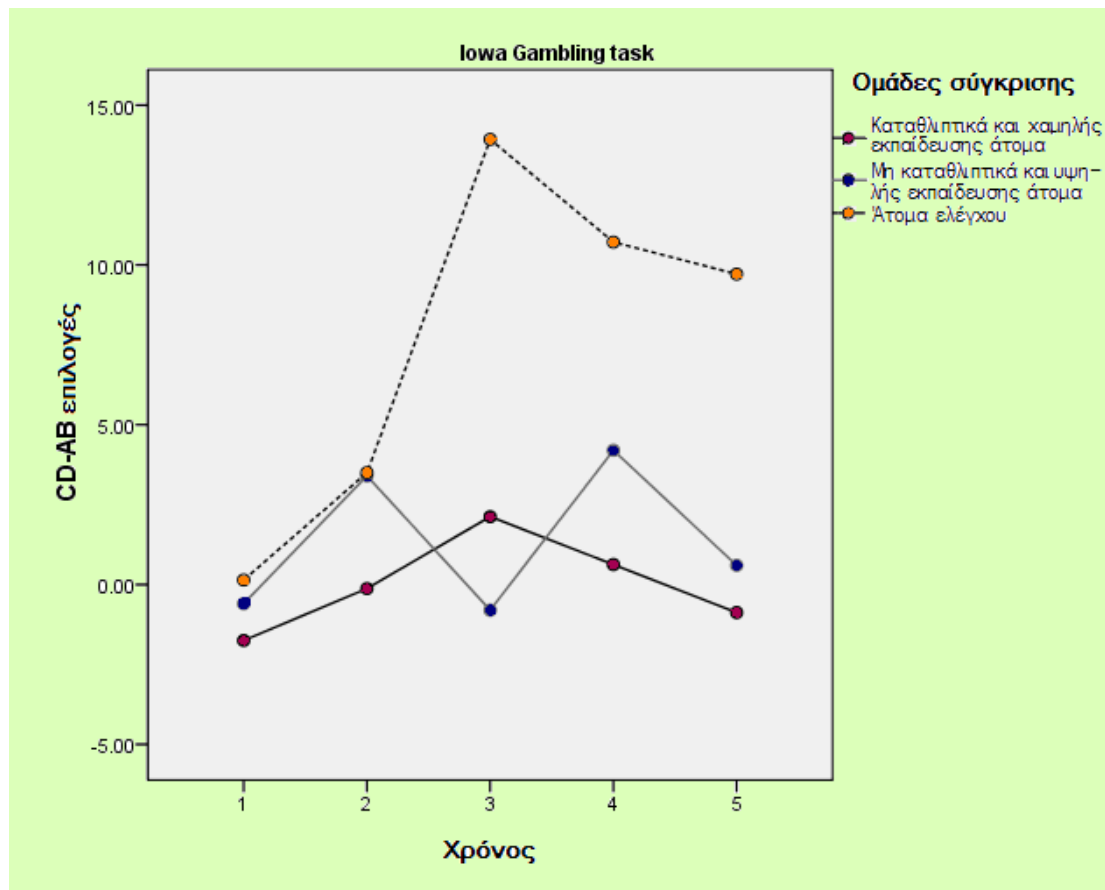




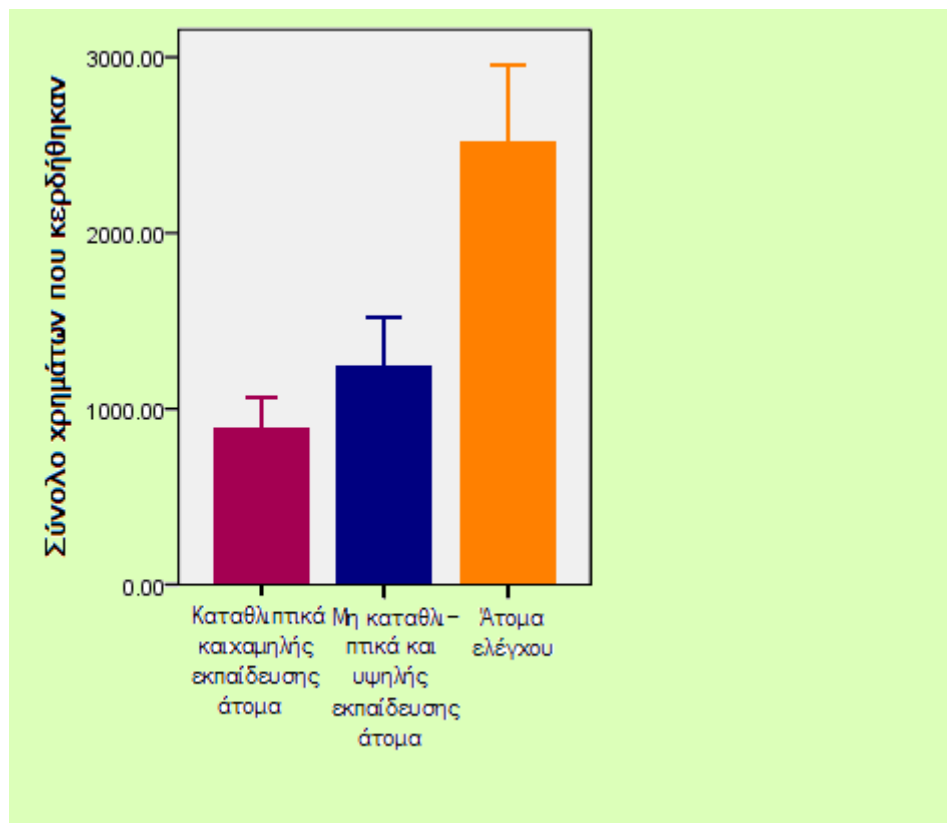
Σχήμα 4.1c. Ο μέσος αριθμός κινήσεων στη δοκιμασία Stockings of Cambridge.



Σχήμα 4.2. Η μέτρηση between errors στη δοκιμασία Spatial Working Memory.



Σχήμα 4.3a. Η διαφορά CD-AB στη δοκιμασία Iowa Gambling task.



Σχήμα 4.3b. Το σύνολο χρημάτων που κερδήθηκαν στη δοκιμασία Iowa Gambling task.

κινήσεων (Σχήμα 4.1a) και περισσότερο χρόνο στην προσπάθεια επίλυσης (Σχήμα 4.1b) κάνοντας περισσότερες κινήσεις για να λύσουν τα προβλήματα (Σχήμα 4.1c). Η επιβεβαίωση έγινε με detailed two-way ANOVA με τη δυσκολία (4 επίπεδα) ως τον within-subject παράγοντα και την ομάδα (3 επίπεδα) ως τον between-subject παράγοντα. Αυτές οι αναλύσεις αποκάλυψαν σημαντικές επιδράσεις της δυσκολίας στην περίπτωση του ITT [ $F(3,111)=6.34, p<0.01$ ] αλλά όχι μια σημαντική επίδραση της ομάδας ( $F<1$ ) ή αλληλεπίδραση [ $F(6,111)=1.7, p>0.1$ ] σε αυτήν την μέτρηση. Ωστόσο, στην περίπτωση του STT, η ANOVA έδειξε σημαντικές κύριες επιδράσεις της δυσκολίας [ $F(3,111)=5.4, p<0.01$ ] και της ομάδας [ $F(2,37)=4.0, p<0.03$ ], με τις ANOVAs που σύγκριναν κάθε OSA υπο-ομάδα ξεχωριστά με τα άτομα ελέγχου να δείχνουν 1) σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας των χαμηλής εκπαίδευσης/καταθλιπτικών ασθενών και της ομάδας των ατόμων ελέγχου [ $F(1,28)=7.2, p<0.012$ ] και 2) μια σημαντική τάση μεταξύ της ομάδας των υψηλής εκπαίδευσης/μη καταθλιπτικών ασθενών και της αντιστοιχισμένης ομάδας ελέγχου [ $F(1,22)=3.44, p=0.07$ ]. Στην περίπτωση του μέσου όρου των κινήσεων, η ANOVA έδειξε σημαντικές κύριες επιδράσεις της δυσκολίας [ $F(3,111)=215.6, p<0.001$ ] και της ομάδας [ $F(2,37)=7.0, p<0.003$ ] και μία σημαντική αλληλεπίδραση [ $F(6,111)=4.7, p<0.003$ ], με τις ANOVAs που σύγκριναν κάθε OSA ομάδα ξεχωριστά με τα άτομα ελέγχου να δείχνουν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας των χαμηλής εκπαίδευσης/καταθλιπτικών ασθενών και της ομάδας των ατόμων ελέγχου [ $F(1,28)=12.7, p<0.001$ ] και μεταξύ της ομάδας των υψηλής εκπαίδευσης/μη καταθλιπτικών ασθενών και της αντιστοιχισμένης ομάδας ελέγχου [ $F(1,22)=10.6, p<0.004$ ].

Μέσα στην ομάδα των ασθενών, η μικρή ηλικία έναρξης της νόσου και η παρέλευση μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος νόσησης μέχρι τη διάγνωση συσχετιζόνταν με κακή επίδοση στο SWS τεστ (within errors  $r = -0.361, df=26, p<0.07$  και  $r=0.477, df=26, p<0.014$  αντίστοιχα). Είναι ενδιαφέρον το ότι αυτές οι σχέσεις βελτιώθηκαν μετά τον έλεγχο για τις επιδράσεις της ηλικίας, των χρόνων εκπαίδευσης, τον BMI, την κατάθλιψη και τη συνοσηρότητα ( $r = -0.514, df=20, p<0.014$  και  $r=0.508, df=20, p<0.016$  αντίστοιχα).

Ο υψηλός δείκτης BMI συσχετιζόταν με κακή επίδοση στο SWS τεστ (ολικός αριθμός λαθών  $r=0.458, df=26, p<0.02$ ) και στο RVIP τεστ (μέσος λανθάνων χρόνος  $r=0.443, df=26, p<0.03$ ). Η καλύτερη γενική κατάσταση της υγείας και της ποιότητας της ζωής όπως μετρήθηκε από το SF-36 ερωτηματολόγιο συσχετιζόταν με καλύτερη

επίδοση στο SWS τεστ (στρατηγική  $r = -0.354$ ,  $df=26$ ,  $p<0.07$ , between errors  $r = -0.426$ ,  $df=26$ ,  $p<0.03$ , ολικός αριθμός λαθών  $r = -0.394$ ,  $df=26$ ,  $p<0.05$ ), καλύτερη επίδοση στο SoC τεστ (μεγαλύτεροι ITTs  $r=0.390$ ,  $df=26$ ,  $p<0.05$  και βραχύτεροι STTs  $r = -0.425$ ,  $df=26$ ,  $p<0.03$ ) και καλύτερη επίδοση στο RVIP τεστ (RVIP A'  $r=0.516$ ,  $df=26$ ,  $p<0.007$ ). Ωστόσο, αυτές οι σχέσεις δεν επιβίωσαν όταν ελέγξαμε για τις επιδράσεις της ηλικίας, των χρόνων εκπαίδευσης, του BMI, της κατάθλιψης και της συνοσηρότητας.

Οι partial correlations που έγιναν για τον έλεγχο των επιδράσεων της ηλικίας, των χρόνων εκπαίδευσης, του BMI, του Beck-21 σκορ και της συνοσηρότητας μέσα στην ομάδα των ασθενών, αποκάλυψε ότι ο μειωμένος REM ύπνος είχε την τάση να συσχετίζεται με κακή επίδοση στο SWS τεστ (within errors  $r = -0.406$ ,  $df=19$ ,  $p<0.07$  και double errors  $r = -0.385$ ,  $df=19$ ,  $p<0.085$ ). Αυτοί οι συσχετισμοί αποκάλυψαν επίσης ότι η καλύτερη επίδοση στο SoC τεστ (μεγαλύτεροι ITTs στις δοκιμασίες των 5 κινήσεων) συσχετιζόταν με μεγαλύτερες κόρες στις 10.00 π.μ. ( $r=0.429$ ,  $df=19$ ,  $p<0.05$ ) και χαμηλό δείκτη αφυπνίσεων και αποκορεσμού σε O<sub>2</sub> ( $r = -0.433$ ,  $df=19$ ,  $p<0.05$  και  $r = -0.464$ ,  $df=19$ ,  $p<0.034$  αντίστοιχα). Τέλος, αυτοί οι συσχετισμοί έδειξαν ότι η καλύτερη επίδοση στο IGT (συνολικό ποσό χρημάτων που κερδήθηκαν) συσχετιζόταν με χαμηλό AHI δείκτη και χαμηλό αποκορεσμό σε O<sub>2</sub> ( $r = -0.459$ ,  $df=19$ ,  $p<0.04$  και  $r = -0.407$ ,  $df=19$ ,  $p<0.067$  αντίστοιχα) καθώς και με χαμηλό μέσο όρο στην κλίμακα VAS άγχος και VAS δυσφορία την ημέρα της εξέτασης ( $r = -0.451$ ,  $df=19$ ,  $p<0.04$  και  $r = -0.467$ ,  $df=19$ ,  $p<0.033$  αντίστοιχα).

Επειδή στην Μελέτη 3 υποθέσαμε ότι η ελλειμματική συναισθηματική επεξεργασία στην OSA θα προέβλεπε υψηλή αλεξιθυμία καθώς και ελλειμματική συναισθηματική λήψη αποφάσεων, εξετάσαμε τη σχέση μεταξύ της αλεξιθυμίας και της επίδοσης στο IGT. Υπήρχαν δεδομένα για το TAS-20 για 23 (από τους 26) ασθενείς με OSA. Οι partial correlations που έλεγξαν την ηλικία, την εκπαίδευση, τον BMI και τα Beck-21 σκορ έδειξαν ότι τα υψηλά σκορ στην TAS υποκλίμακα της «έκφρασης των συναισθημάτων» συσχετιζόνταν σημαντικά με μικρότερο ποσό κερδισμένων χρημάτων ( $r = -0.525$ ,  $df=17$ ,  $p<0.02$ ) και με χαμηλότερο συνολικό CD-AB σκορ στο IGT ( $r = -0.545$ ,  $df=17$ ,  $p<0.016$ ). Το συνολικό TAS-20 σκορ είχε τάση αντίστροφης συσχέτισης με την επίδοση στο IGT (CD-AB σκορ) ( $r = -0.432$ ,  $df=17$ ,  $p<0.06$ ). Δεν υπήρχαν σημαντικές σχέσεις μεταξύ των άλλων υποκλιμάκων του TAS ερωτηματολογίου και της επίδοσης στο IGT ή σε κάποιο άλλο γνωσιακό τεστ.

#### 4. Συζήτηση

Βρήκαμε ότι η OSA σχετίζεται με ελλειμματική επίδοση σε τρεις δοκιμασίες που εμπλέκουν τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού. Ειδικότερα, στο SWS τεστ η ικανότητα των ασθενών να σχεδιάζουν κατάλληλες στρατηγικές ήταν ασθενέστερη σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου και ως αποτέλεσμα έκαναν περισσότερα λάθη, γεγονός που υποδηλώνει ελλειμματική λειτουργία μνήμης εργασίας. Οι Owen et al (1996) αποκάλυψαν ένα διπλό διαχωρισμό μεταξύ της μνήμης και της «εκτελεστικής» λειτουργίας σε δοκιμασίες μνήμης εργασίας σε ασθενείς με συγκεκριμένες εγκεφαλικές βλάβες. Οι βλάβες του μετωπιαίου λοβού οδηγούσαν σε σημαντικές εκπτώσεις στην ικανότητα των ασθενών να δημιουργούν στρατηγικές έρευνας, ακόμα και στις δοκιμασίες ελάχιστης δυσκολίας, ενώ οι ασθενείς που είχαν βλάβες στον κροταφικό λοβό ή είχαν υποστεί αμυγδαλο-ιπποκαμπεκτομή εμφάνιζαν σημαντικά ελλείμματα της μνήμης εργασίας τα οποία δεν σχετιζόνταν με οποιαδήποτε στρατηγική έρευνας.

Στο SoC τεστ, βρήκαμε ότι η OSA σχετιζόταν με μεγαλύτερους μετέπειτα χρόνους σκέψης, περισσότερες κινήσεις μέχρι να επιτευχθεί η επίλυση του προβλήματος και μικρότερο αριθμό τέλειων επιλύσεων. Δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με τον αρχικό χρόνο σκέψης, αν και αυτός ήταν βραχύτερος στα δύσκολα προβλήματα των 5 κινήσεων. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με OSA είχαν μια δυσκολία στον προσχεδιασμό των επιλύσεων καθώς και μία τάση να δρουν πριν σχηματισθεί πλήρως ένα σχέδιο (Owen et al, 1990). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυτοί οι ασθενείς να χρειαστεί να επαναξιολογήσουν και ακόμα να σχεδιάσουν εκ νέου καινούργιες επιλύσεις κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας, γεγονός που απολήγει σε αυξημένο χρόνο εκτέλεσης και περισσότερες κινήσεις, καθώς και σε λιγότερες τέλειες επιλύσεις. Όπως δείχθηκε από τους Owen et al (1990), καθώς και από τους Newman et al (2003), η επίλυση σύνθετων (δοκιμασίες που εμπλέκουν 3 και περισσότερες κινήσεις) αλλά όχι απλών προβλημάτων εξαρτάται από την ακεραιότητα των μετωπιαίων λοβών και συνεπώς τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι η OSA συσχετίζεται με λιγότερο αποτελεσματική προμετωπιαία λειτουργία. Στο IGT τεστ, οι ασθενείς με OSA 1) έπαιρναν περισσότερες κάρτες από τις επικίνδυνες στοιβάδες A και B σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου και 2) ως αποτέλεσμα των περισσότερο ρισοκίνδυνων επιλογών, οι ασθενείς με OSA κέρδιζαν λιγότερα χρήματα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν σαφή ελλείμματα στην εκτελεστική λειτουργία στην OSA, ειδικότερα στην μνήμη εργασίας, στο σχεδιασμό επίλυσης προβλημάτων και το σχεδιασμό συναισθηματικής λήψης αποφάσεων. Τα παρατηρούμενα ελλείμματα δεν μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές στην καταθλιπτική συμπτωματολογία, την ηλικία ή τα χρόνια εκπαίδευσης. Πράγματι, ενώ η υπο-ομάδα των μεγαλύτερων σε ηλικία, καταθλιπτικών ασθενών με χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης παρουσίαζε εκτενείς γνωσιακές εξασθενήσεις σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου, ηπιότερα αλλά σημαντικά ελλείμματα βρέθηκαν και στην υπο-ομάδα των μη καταθλιπτικών αντιστοιχισμένων ασθενών με OSA.

Το RVIP είναι ένα τεστ διατήρησης της προσοχής και εγρήγορσης, η επίδοση στο οποίο είναι φτωχότερη σε καταστάσεις μειωμένης εγρήγορσης όπως στην OSA (Mazza et al, 2005), αν και αυτό το εύρημα δεν εμφανίζεται σε όλες τις μελέτες (Yaouhi et al, 2009). Ενώ οι καταθλιπτικοί, χαμηλής εκπαίδευσης και μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με OSA είχαν χειρότερη επίδοση σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου σε αυτό το τεστ, η υπο-ομάδα των μη καταθλιπτικών υψηλής εκπαίδευσης αντιστοιχισμένων OSA ασθενών δεν διέφερε από την ομάδα ελέγχου, εύρημα που συμφωνεί με τους Alchanatis et al (2005). Αυτοί οι ερευνητές έδειξαν ότι οι ασθενείς με υψηλή νοημοσύνη είχαν τις ίδιες επιδόσεις σε δοκιμασίες προσοχής / εγρήγορσης με αυτές των αντίστοιχων ατόμων ελέγχου και πρότειναν ότι η υψηλή νοημοσύνη προσφέρει κάποια προστασία έναντι της σχετιζόμενης με την OSA γνωσιακής εξασθένησης, πιθανώς υπό την μορφή αυξημένου γνωσιακού αποθέματος. Αν και δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο ρόλος ενός μηχανισμού προσοχής στην εμφάνιση των γνωσιακών ελλειμμάτων στην μη αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα, οι εξασθενήσεις που παρατηρήθηκαν στην μνήμη εργασίας, το σχεδιασμό και τη συναισθηματική λήψη αποφάσεων στην αντιστοιχισμένη ομάδα των ασθενών με OSA δεν μπορούν εύκολα να αποδοθούν σε ελλειμματική προσοχή ή κινητοποίηση επειδή αυτή η ομάδα εμφάνισε φυσιολογικά επίπεδα διατήρησης της προσοχής.

Οι συσχετίσεις αποκάλυψαν ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Πρώτον, βρήκαμε ότι τα ελλείμματα στην μνήμη εργασίας στην OSA είναι μεγαλύτερα όταν η νόσος αρχίζει σε μικρή ηλικία και καθυστερεί να διαγνωσθεί, ανεξάρτητα από την ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης, τον BMI, την παρουσία συνοσηρότητας ή το επίπεδο καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι οι γνωσιακές εξασθενήσεις αναπτύσσονται ως συνέπεια της νόσου. Βρήκαμε επίσης ότι η ικανότητα σχεδιασμού για την επίλυση αφηρημένων προβλημάτων προβλεπόταν από

καλούς PSG δείκτες σοβαρότητας της OSA (δείκτης αφυπνίσεων και αποκορεσμός σε O<sub>2</sub>), και καλή φυσιολογική εγρήγορση (μέγεθος της κόρης) την ημέρα της εξέτασης. Σε αντίθεση, ο σχεδιασμός λήψης αποφάσεων στον οποίο η συναισθηματική κατάσταση είναι σημαντική προβλεπόταν από καλούς PSG δείκτες σοβαρότητας της OSA (AHI και αποκορεσμό σε O<sub>2</sub>) καθώς και από χαμηλό επίπεδο αλεξιθυμίας και καλύτερη διάθεση (άγχος και δυσφορία) την ημέρα της εξέτασης. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι 1) τόσο η εκτελεστική γνωσία όσο και ο εκτελεστικός έλεγχος του συναισθήματος επηρεάζονται από την OSA με τρόπο που εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και 2) το 5-min PAT συσχετίζεται με τις γνωσιακές παρά με τις συναισθηματικές επιπτώσεις της OSA πάνω στη λειτουργία του εγκεφάλου.

Η εκτελεστική δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάσει έκδηλα τη λειτουργική επιστράτευση των γνωσιακών ικανοτήτων, απορρέοντας έτσι σε δυσπροσαρμοστικές ημερήσιες συμπεριφορές και γενική δυσλειτουργικότητα, γεγονότα που όλα σχετίζονται με την OSA. Η εκτελεστική δυσλειτουργία στην OSA που βρέθηκε σε αυτήν την μελέτη βρίσκεται σε συμφωνία με ευρήματα από έρευνες αποστέρησης ύπνου. Πράγματι, η πειραματικώς επαγόμενη αποστέρηση και κατάτμηση του ύπνου επηρεάζει την εκτελεστική λειτουργικότητα (Fallone et al, 2000 ; Harrison and Horne 1997, 1998, 1999, 2000a, b ; Harrison et al, 1997, 2000 ; Herscovitch et al, 1980 ; Horne, 1988 ; Lewis and Glaubman, 1975 ; Pilcher and Huffcutt, 1996 ; Randazzo et al, 1998 ; Reichardt et al, 2000 ; Wimmer et al, 1992). Επιπλέον, μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης και MRI, έχουν καταγράψει αλλαγές στον μεταβολισμό και τη νευροχημεία του προμετωπιαίου φλοιού μετά από αποστέρηση ύπνου σε υγιείς ενήλικες (Dorsey et al, 2003 ; Koves et al, 2001 ; Thomas et al, 1993, 1998) οι οποίες απολήγουν σε φτωχή επίδοση σε δοκιμασίες που ενέχουν μνήμη εργασίας καθώς και σε μειωμένη ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού εις απόκριση σε αυτά τα τεστ (Drummond et al, 1999 ; Thomas et al, 2000). Αν και δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την κατάτμηση του ύπνου ως ένα αιτιώδη παράγοντα για τα ευρήματά μας στους ασθενείς με OSA, η έλλειψη συσχετίσεων μεταξύ των ESS, SSS ή VAS μέτρων της εγρήγορσης και οποιασδήποτε εξασθένησης της εκτελεστικής λειτουργίας αντιμάχεται αυτήν την πιθανότητα. Κυρίως, δεν βρήκαμε ελλείμματα εγρήγορσης στην αντιστοιχισμένη OSA υπο-ομάδα και δεν υπήρχαν συσχετίσεις μεταξύ της εγρήγορσης και της επίδοσης στην εκτελεστική λειτουργία. Περισσότερη έρευνα απαιτείται προκειμένου να εξετασθεί το εάν αυτά τα ελλείμματα στην

εκτελεστική λειτουργία είναι αντιστρέψιμο με χρόνια CPAP θεραπεία ή ακόμη και μετά από οξεία φαρμακευτική αγωγή (π.χ. μονταφινίλη).

Ενώ ο διακεκομμένος ύπνος στην OSA επαρκεί για την πρόκληση σημαντικής εκτελεστικής δυσλειτουργίας, δεν είναι σαφές το εάν είναι ο απαραίτητος πρωταρχικός υπεύθυνος μηχανισμός για τη γνωσιακή διαταραχή που παρατηρείται στους ασθενείς με OSA (Bedard et al, 1991 ; Cheshire et al, 1992 ; Kingshott et al, 1998 ; Kotterba et al, 1998). Μία εναλλακτική αλλά όχι και αμοιβαία αποκλειστική αιτιολογία για την εκτελεστική δυσλειτουργία που εμφανίζεται στην OSA μπορεί να είναι η διαταραχή των τονωτικών ομοιοστατικών διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια του ύπνου και μία αυξημένη ευπάθεια στις τραυματικές επιδράσεις της υποξαιμίας και της υπερκαπνίας, γεγονότα που όλα μαζί απολήγουν σε βιοχημική κυτταρική δυσλειτουργία, διαταραχή των νευροχημικών νευροδιαβιβαστικών συστημάτων και τελικά σε διαταραχή της δομικής νευροανατομικής ακεραιότητας. Πράγματι, η σύνθεση των μονοαμινών και της ακετυλοχολίνης μπορεί να διαταραχθεί από σύντομη ή διακοπτόμενη υποξαιμία, και τέτοιες νευροχημικές αλλαγές μπορεί να είναι ιδιαίτερα έκδηλες στους μετωπιαίους λοβούς (Dorsey et al, 2003). Πρόσφατα, έχουν βρεθεί στην OSA αλλαγές σε δείκτες νευρωνικής ακεραιότητας (Kamba et al, 1997) και μείωση στον εγκεφαλικό μεταβολισμό και την πυκνότητα της φαιάς ουσίας (Yaouhi et al, 2009). Επίσης, η διεγερτικοτοξικότητα από γλουταμινικό έχει βρεθεί ότι ευθύνεται για τις νευρωνικές βλάβες και τη νευρωνική απώλεια που παρατηρείται κυρίως στους μετωπιαίους λοβούς σε ένα μοντέλο υπνικής άπνοιας με αρουραίους (Piantadosi et al, 1997 ; Gozal, 2000 ; Gozal et al, 20001). Οι συσχετίσεις που βρέθηκαν μεταξύ της εκτελεστικής δυσλειτουργίας και του χρόνου νόσησης μέχρι τη διάγνωση καθώς και μεταξύ της εκτελεστικής δυσλειτουργίας και των διαταραχών στα αέρια του αίματος υποστηρίζουν αυτήν την πιθανότητα.



## ΜΕΛΕΤΗ 5

---

### 1. Σκοπός

Η προσωπικότητα είναι σύνθετη και μοναδική, με την έννοια ότι οι άνθρωποι διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους σε πολλά στοιχεία της προσωπικότητας. Παρόλα αυτά, η προσωπικότητα μπορεί να μετρηθεί και να διαχωριστεί σε ένα αριθμό ποσοτικοποιήσιμων χαρακτηριστικών. Ένα από τα πιο πρόσφατα εργαλεία είναι το Temperament and Character Inventory (TCI), ένα αυτο-συμπληρούμενο ερωτηματολόγιο προσωπικότητας το οποίο βασίζεται στο ψυχοβιολογικό μοντέλο προσωπικότητας του Cloninger (Cloninger et al, 1994). Αυτό το μοντέλο αποτελείται από 4 διαστάσεις της ιδιοσυγκρασίας και 3 διαστάσεις του χαρακτήρα. Οι διαστάσεις της ιδιοσυγκρασίας (αναζήτηση του καινούργιου, αποφυγή τραύματος, εξάρτηση από την ανταμοιβή και επιμονή) αναφέρονται στις αυτόματες συναισθηματικές αποκρίσεις προς τα ερεθίσματα και είναι μετρίως κληρονομήσιμες, σχετικά αμετάβλητες κατά τη διάρκεια της ζωής, και σταθερές παρά τις κοινωνικές και πολιτισμικές διαφορές (Cloninger et al, 1993). Τα άτομα που αναζητούν πολύ το καινούριο έχουν την τάση να είναι ευέξαπτοι, ευσυγκίνητοι, εξερευνητικοί, περίεργοι, ενθουσιώδεις, παρορμητικοί και ακατάστατοι. Τα άτομα που αποφεύγουν ιδιαίτερα το τραύμα έχουν την τάση να είναι προσεκτικοί, επιφυλακτικοί, φοβισμένοι, σε υπερένταση, ανήσυχοι, νευρικοί, ανασφαλείς, αποθαρρυσμένοι, αρνητικοί και απαισιόδοξοι, ακόμη και σε καταστάσεις που δεν ανησυχούν άλλους ανθρώπους. Οι άνθρωποι που εξαρτώνται πολύ από την ανταμοιβή αναζητούν την κοινωνική επαφή και είναι ανοιχτοί στην επικοινωνία με άλλους ανθρώπους. Είναι πονόψυχοι, ευαίσθητοι, αφοσιωμένοι και κοινωνικοί. Τα πολύ επίμονα άτομα έχουν την τάση να είναι επιμελή, εργατικά και σταθερά, παρά την απογοήτευση και την κόπωση. Οι διαστάσεις του χαρακτήρα (αυτο-καθοδήγηση, συνεργασία και αυτο-υπερβατικότητα) εμπλέκουν διαφορές στους κοινωνικούς στόχους και τις αξίες και φαίνεται να επηρεάζονται λίγο από το οικογενειακό περιβάλλον (Cloninger et al, 1994).

Σε αυτήν την μελέτη, προσπαθήσαμε να αξιολογήσουμε τις ανωτέρω διαστάσεις της προσωπικότητας σε ασθενείς με OSA σε σύγκριση με αντιστοιχισμένα υγιή άτομα ελέγχου, χωρίς να έχουμε a priori κάποια υπόθεση. Επαναλάβαμε τις αναλύσεις σε μια υπο-ομάδα ασθενών με OSA οι οποίοι είχαν χαμηλό σκορ στην

καταθλιπτική συμπτωματολογία (BDI-21 σκορ >13) συγκρίνοντάς την με μια ομάδα υγιών, μη καταθλιπτικών, ατόμων ελέγχου αντιστοιχισμένων ως προς την ηλικία, το φύλο και τα χρόνια εκπαίδευσης, προκειμένου να αποκλείσουμε την πιθανή εξαρτώμενη από την κατάσταση επιρροή της καταθλιπτικής διάθεσης πάνω στις μετρήσεις της προσωπικότητας. Ένας δευτερεύων στόχος ήταν η αξιολόγηση της σχέσης των μετρήσεων της προσωπικότητας με τη σοβαρότητα της νόσου βάσει PSG δεικτών, γενικής ψυχοπαθολογίας, ποιότητας ζωής και λειτουργικότητας στη δουλειά.

## 2. Μέθοδοι

### 2.1 Συμμετέχοντες

Όλοι οι ασθενείς με OSA που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη μελέτη (n=26) συμμετείχαν στην μελέτη. 24 υγιή υποκείμενα αντιστοιχισμένα (ένα προς ένα) ως προς το φύλο και την ηλικία επιλέχθηκαν από μια ξεχωριστή ομάδα υγιών εθελοντών οι οποίοι είχαν συμπληρώσει τα ερωτηματολόγια προσωπικότητας. Τα άτομα ελέγχου δεν εμφάνιζαν ψυχιατρικές διαταραχές βάσει των ιατρικών ιστορικών τους και μιας Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) εξέτασης (Sheehan et al, 1998). Σε αντίθεση με την μελέτη της αλεξιθυμίας, αυτά τα υποκείμενα δεν είχαν συμπληρώσει την Beck Depression Inventory. Στην πραγματικότητα, επιλέχθηκαν για την απουσία της κατάθλιψης και αξιολογήθηκαν τόσο μέσω της M.I.N.I. όσο και μέσω της κλίμακας Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) όπου είχαν όλοι σκορ μικρότερο από 3. Δεν ήταν δυνατός ο ακριβής αντιστοιχισμός με τους ασθενείς με OSA ως προς τα χρόνια της εκπαίδευσης και για αυτόν το λόγο, 2 ασθενείς με OSA με πολύ χαμηλή μόρφωση (μόνο 6 και 7 χρόνια εκπαίδευσης) αποκλείστηκαν προκειμένου να επιτευχθεί μη σημαντική διαφορά στην εκπαίδευση μεταξύ των δύο ομάδων.

## 2.2 Χαρακτηριστικά της OSA

Τα ιατρικά δεδομένα που περιέχουν πληροφορίες για την ηλικία έναρξης της OSA, τη διάρκεια της νόσου (DUI : οι μήνες από την έναρξη της νόσου μέχρι τη διάγνωση), τους πολυπνογραφικούς δείκτες και την ESS κλίμακα έχουν παρουσιαστεί λεπτομερώς προηγουμένως.

## 2.3 Εργαλεία

Eysenck Personality Questionnaire (EPQ) : Το EPQ αναπτύχθηκε μέσω πολλών επαναλήψεων σε μη κλινικά δείγματα (Eysenck and Eysenck, 1978; Eysenck and McGurk, 1980; Eysenck et al., 1985). Έχει καλή test-retest αξιοπιστία και εγκυρότητα (Eysenck et al., 1985; Dickman, 1990). Αποτελείται από 4 υποκλίμακες : (α) Ψυχωτική προσωπικότητα, η οποία αποτελείται από 32 στοιχεία, (β) Εξωστρέφεια, η οποία αποτελείται από 23 στοιχεία, (γ) Νευρωτική προσωπικότητα, η οποία αποτελείται από 24 στοιχεία και (δ) Κλίμακα Ψεύδους, η οποία αποτελείται από 21 στοιχεία.

Η υποκλίμακα του «ψυχωτισμού» (psychoticism) προτάθηκε ως ένα μέτρο της ροπής προς το φάσμα της ψύχωσης (Eysenck et al, 1976 ; Eysenck, 1992). Ωστόσο, το φάσμα των συμπεριφορών που περιγράφεται σε αυτήν την υποκλίμακα περιλαμβάνουν παρορμητικές, αντικοινωνικές και εγκληματικές τάσεις, στα πλαίσια μιας ψυχοπαθολογίας. Παρά την προτεινόμενη σύνδεση μεταξύ της ψυχοπαθολογίας και της ψύχωσης (Corr and Kumari, 2000), τα στοιχεία αυτής της υποκλίμακας έχουν μια διαφορετική διάσταση σε σύγκριση με τις θετικές κλίμακες για σχιζότυπη προσωπικότητα και οι συσχετίσεις είναι μέτριου βαθμού (Chapman et al, 1982 ; Raine, 1991 ; Rust, 1989). Ο νευρωτισμός (neuroticism) είναι ένα μέτρο αρνητικής ιδιοσυγκρασιακής συναισθηματικότητας, που περιλαμβάνει ασταθή διάθεση, υψηλή αντιδραστικότητα στα συναισθηματικά ερεθίσματα, άγχος, κατάθλιψη και συνεπαγόμενα σωματικά συμπτώματα υπνηλίας, ευαισθησίας στον πόνο και ψυχοσωματικών διαταραχών (Davis et al, 2000). Η υποκλίμακα του ψεύδους είναι ένα μέτρο κοινωνικής επιθυμητότητας.

Το υποκείμενο συμπληρώνει 106 ερωτήσεις απαντώντας στην κάθε μία από αυτές με «ναι» ή «όχι». Η EPQ κλίμακα έχει σταθμιστεί στα ελληνικά (Dimitriou, 1986; Eysenck and Eysenck, 1975).

*Cloninger's Temperament and Character Inventory (TCI)* : Το TCI αναπτύχθηκε από τον ψυχίατρο C. Robert Cloninger (Cloninger, 1987 ; Cloninger et al, 1993, 1994) και βασίζεται πάνω στην ψυχοβιολογική θεωρία του για την προσωπικότητα. Είναι κατάλληλη για την μέτρηση τόσο φυσιολογικών όσο και μη φυσιολογικών συμπεριφορικών μοτίβων. Το TCI διακρίνει μεταξύ των διαστάσεων της ιδιοσυγκρασίας και του χαρακτήρα. Οι διαστάσεις της ιδιοσυγκρασίας (αναζήτηση του καινούργιου, αποφυγή βλάβης, εξάρτηση από την ανταμοιβή και επιμονή) αναφέρονται στις αυτόματες συναισθηματικές αποκρίσεις προς τα ερεθίσματα. Οι διαστάσεις του χαρακτήρα (αυτο-καθοδήγηση, συνεργασία και αυτο-υπερβατικότητα) εμπλέκουν διαφορές στους κοινωνικούς στόχους και τις αξίες. Το TCI είναι ένα αυτο-συμπληρούμενο ερωτηματολόγιο το οποίο μπορεί να συμπληρωθεί από άτομα πάνω από την ηλικία των 15 ετών. Το υποκείμενο απαντά τις 240 ερωτήσεις του τεστ διαλέγοντας είτε «σωστό» είτε «λάθος». Το ερωτηματολόγιο απαιτεί περίπου 20-30 λεπτά για να ολοκληρωθεί (Cloninger et al, 1994 ; Richter et al, 1999). Η εγκυρότητα του TCI έχει πιστοποιηθεί μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών και σε διάφορες γλωσσικές εκδοχές (Cloninger et al, 1999).

*Beck Depression Inventory (BDI-21)* : Έχει περιγραφεί λεπτομερώς στην προηγούμενη μελέτη.

*Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire-short form (SQL)* : Στο ερωτηματολόγιο αυτό (Endicott et al, 1993) το άτομο καλείται να βαθμολογήσει το συνολικό επίπεδο ικανοποίησής του σε διάφορους τομείς (σωματική υγεία, διάθεση, οικογενειακή ζωή, εργασία, ελεύθερος χρόνος, οικονομική κατάσταση, σεξουαλικό ενδιαφέρον), διαλέγοντας μία από τις εξής επιλογές : πολύ δυσαρεστημένος (σκορ=1), δυσαρεστημένος (σκορ=2), ούτε δυσαρεστημένος, ούτε ικανοποιημένος (σκορ=3), ικανοποιημένος (σκορ=4), πολύ ικανοποιημένος (σκορ=5). Το μεγαλύτερο SQL σκορ υποδηλώνει μεγαλύτερη συνολική ικανοποίηση από τη ζωή. Έχει μεγάλη test-retest αξιοπιστία (Raparport et al, 2005 ; Endicott et al, 1993).

Όλα τα υπόλοιπα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν έχουν περιγραφεί προηγουμένως.

## 2.4 Στατιστική ανάλυση

Έγινε univariable ανάλυση κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιώντας το Pearson chi-square test. Οι συνεχείς μεταβλητές κατανεμήθηκαν φυσιολογικά και η univariable ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας independent samples t-test. Η συσχέτιση μεταξύ της προσωπικότητας και των μεταβλητών της νόσου υ διερευνήθηκε με Pearson's correlations, με την ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης και την αντιλαμβανόμενη κατάθλιψη (BDI-21 σκορ) ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

## 3. Αποτελέσματα

Ο Πίνακας 5.1 δείχνει τα δημογραφικά και τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας των ασθενών με OSA και των ατόμων ελέγχου. Δεν υπήρχαν διαφορές στην ηλικία, το φύλο, τα χρόνια εκπαίδευσης και το status καπνίσματος μεταξύ των ασθενών και των ατόμων ελέγχου. Τα χρόνια εκπαίδευσης ήταν ελαφρώς, αλλά μη στατιστικά σημαντικά περισσότερα στην ομάδα των υγιών ατόμων και δεν συσχετίστηκαν με καμία από τις μεταβλητές της προσωπικότητας στους ασθενείς, τα άτομα ελέγχου ή στη συνολική ομάδα. Οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα σκορ στις EPQ υποκλίμακες του νευρωτισμού και του ψεύδους και σημαντικά υψηλότερη αποφυγή βλάβης και αυτο-υπερβατικότητα στο ερωτηματολόγιο TCI (Πίνακας 5.1). Στην ομάδα των ασθενών, η καταθλιπτική διάθεση συσχετιζόταν με το νευρωτισμό στο EPQ ( $r=0.67$ ,  $df=24$ ,  $p<0.001$ ) καθώς και με την αποφυγή βλάβης ( $r=0.493$ ,  $df=24$ ,  $p<0.05$ ), την αυτο-καθοδήγηση ( $r= -0.78$ ,  $df=24$ ,  $p<0.001$ ) και την αυτο-υπέρβαση ( $r=0.446$ ,  $df=24$ ,  $p<0.05$ ) στο TCI. Επομένως, προκειμένου να αποκλείσουμε τις επιδράσεις της καταθλιπτικής διάθεσης πάνω στις διαφορές στην προσωπικότητα μεταξύ ασθενών και ατόμων ελέγχου, εξαιρέσαμε 7 ασθενείς με BDI-21 σκορ ίσο ή μεγαλύτερο του 15, επειδή αυτό το cut-off σημείο έχει δειχθεί ότι διαφοροποιεί αξιόπιστα τα καταθλιπτικά από τα μη καταθλιπτικά άτομα. Πήραμε έτσι 17 ασθενείς με πολύ χαμηλό (mean  $\pm$ SD) Beck-21 σκορ ( $4.5\pm 2.3$ ). Μετά από αυτή τη διαδικασία, έμεινε μόνο η διαφορά στην EPQ υποκλίμακα ψεύδους και την TCI υποκλίμακα αποφυγής βλάβης. Ο Πίνακας 5.2 δείχνει τη σύγκριση των αντιστοιχισμένων σε ηλικία, φύλο και εκπαίδευση μη καταθλιπτικών ασθενών με OSA (n=17, μόνο άνδρες) και των ατόμων ελέγχου (n=23, μόνο άνδρες). Επειδή το

status του καπνίσματος εμφάνιζε μία τάση διαφοράς, ερευνήσαμε το εάν οι καπνιστές διέφεραν σε κάποια μεταβλητή της προσωπικότητας από τους μη καπνιστές αλλά αυτές οι αναλύσεις (independent samples *t*-tests) δεν έδειξαν σημαντικές επιδράσεις.

**Πίνακας 5.1**

Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά της προσωπικότητας στους ασθενείς με OSA και τα άτομα ελέγχου

	Ομάδα	N	Mean	SD	SEM	T value ή $\chi^2$	df	P value
<b>Ηλικία</b>	OSA ασθενείς	24	41.6250	10.32015	2.10659	.300	46	.766
	Άτομα ελέγχου	24	40.7500	9.89620	2.02005			
<b>Χρόνια εκπαίδευσης</b>	OSA ασθενείς	24	12.4583	4.10704	.83835	-1.720	46	.092
	Άτομα ελέγχου	24	14.4583	3.94780	.80584			
<b>Ανδρας / Γυναίκα</b>	OSA ασθενείς	24	23/1			$\chi^2=0$	46	1
	Άτομα ελέγχου	24	23/1					
<b>Καπνιστές / Μη καπνιστές</b>	OSA ασθενείς	24	3/21			$\chi^2=3.145$	46	0.1
	Άτομα ελέγχου	24	7/17					
<b>EPQ Ψυχωτισμός</b>	OSA ασθενείς	24	7.2500	2.59179	.52905	-.606	46	.547
	Άτομα ελέγχου	24	7.7083	2.64541	.53999			
<b>EPQ Εξωστρέφεια</b>	OSA ασθενείς	24	13.7500	5.26886	1.07550	-1.089	46	.282
	Άτομα ελέγχου	24	15.3750	5.06319	1.03352			
<b>EPQ Νευρωτισμός</b>	OSA ασθενείς	24	12.8333	5.71548	1.16667	2.050	46	<b>.046*</b>
	Άτομα ελέγχου	24	9.4167	5.83033	1.19011			
<b>EPQ Ψεύδος</b>	OSA ασθενείς	24	14.2917	3.87275	.79052	3.268	46	<b>.002**</b>
	Άτομα ελέγχου	24	10.5833	3.98821	.81409			
<b>TCI Αναζήτηση του καινούργιου</b>	OSA ασθενείς	24	8.4167	2.79622	.57078	-1.301	46	.200
	Άτομα ελέγχου	24	9.5833	3.38689	.69135			
<b>TCI Αποφυγή βλάβης</b>	OSA ασθενείς	24	10.6667	4.13539	.84413	2.964	46	<b>.005**</b>
	Άτομα ελέγχου	24	7.1250	4.14217	.84552			
<b>TCI Εξάρτηση από την ανταμοιβή</b>	OSA ασθενείς	24	9.0417	1.89918	.38767	.506	46	.616
	Άτομα ελέγχου	24	8.7083	2.61233	.53324			
<b>TCI Επιμονή</b>	OSA ασθενείς	24	2.1250	1.39292	.28433	-.528	46	.600
	Άτομα ελέγχου	24	2.3333	1.34056	.27364			
<b>TCI Αυτο-καθοδήγηση</b>	OSA ασθενείς	24	17.0833	5.42872	1.10813	-1.558	46	.126
	Άτομα ελέγχου	24	19.5000	5.31610	1.08514			
<b>TCI Συνεργασία</b>	OSA ασθενείς	24	19.2917	3.56894	.72851	-.326	46	.746
	Άτομα ελέγχου	24	19.5833	2.55235	.52100			
<b>TCI Αυτο-υπερβατικότητα</b>	OSA ασθενείς	24	7.2917	3.26349	.66616	2.515	46	<b>.015*</b>
	Άτομα ελέγχου	24	5.0417	2.92633	.59733			

**Πίνακας 5.2**

Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά προσωπικότητας στους μη καταθλιπτικούς ασθενείς με OSA και τα άτομα ελέγχου

	Ομάδα	N	Mean	SD	SEM	T value ή $\chi^2$	df	P value
<b>Ηλικία</b>	OSA ασθενείς	17	41.7647	11.81910	2.86655	.359	38	.722
	Άτομα ελέγχου	23	40.5217	10.05381	2.09636			
<b>Χρόνια εκπαίδευσης</b>	OSA ασθενείς	17	12.8235	3.59227	.87125	-1.562	38	.127
	Άτομα ελέγχου	23	14.6957	3.85752	.80435			
<b>Ανδρας / Γυναίκα</b>	OSA ασθενείς	17	17/0			$\chi^2=0$	38	1
	Άτομα ελέγχου	23	23/0					
<b>Καπνιστές / Μη καπνιστές</b>	OSA ασθενείς	17	2/15			$\chi^2=3.672$	38	0.08
	Άτομα ελέγχου	23	9/14					
<b>EPQ Ψυχωτισμός</b>	OSA ασθενείς	17	7.3529	2.62062	.63559	-.401	38	.690
	Άτομα ελέγχου	23	7.6957	2.70412	.56385			
<b>EPQ Εξωστρέφεια</b>	OSA ασθενείς	17	14.2941	5.55388	1.34701	-.592	38	.557
	Άτομα ελέγχου	23	15.3043	5.16487	1.07695			
<b>EPQ Νευρωτισμός</b>	OSA ασθενείς	17	10.4706	4.55683	1.10519	.502	38	.618
	Άτομα ελέγχου	23	9.6087	5.88325	1.22674			
<b>EPQ Ψεύδος</b>	OSA ασθενείς	17	14.2353	3.96121	.96073	2.979	38	<b>.005*</b>
	Άτομα ελέγχου	23	10.4348	4.00938	.83601			
<b>TCI Αναζήτηση του καινούργιου</b>	OSA ασθενείς	17	8.0588	2.72650	.66127	-1.484	38	.146
	Άτομα ελέγχου	23	9.5652	3.46182	.72184			
<b>TCI Αποφυγή βλάβης</b>	OSA ασθενείς	17	9.6471	3.90418	.94690	2.738	38	<b>.009*</b>
	Άτομα ελέγχου	23	6.4783	3.39611	.70814			
<b>TCI Εξάρτηση από την ανταμοιβή</b>	OSA ασθενείς	17	9.0588	1.88648	.45754	.312	38	.756
	Άτομα ελέγχου	23	8.8261	2.60510	.54320			
<b>TCI Επιμονή</b>	OSA ασθενείς	17	1.9412	1.51948	.36853	-.992	38	.327
	Άτομα ελέγχου	23	2.3913	1.33958	.27932			
<b>TCI Αυτο-καθοδήγηση</b>	OSA ασθενείς	17	19.5294	4.18506	1.01503	.144	38	.886
	Άτομα ελέγχου	23	19.3043	5.34649	1.11482			
<b>TCI Συνεργασία</b>	OSA ασθενείς	17	19.8824	2.82583	.68536	.419	38	.678
	Άτομα ελέγχου	23	19.5217	2.59141	.54035			
<b>TCI Αυτο-υπερβατικότητα</b>	OSA ασθενείς	17	6.0588	2.79443	.67775	1.192	38	.241
	Άτομα ελέγχου	23	4.9565	2.96155	.61752	-.401	38	.690

Στην ομάδα των μη καταθλιπτικών ασθενών, το ψεύδος δεν συσχετιζόταν με την αποφυγή βλάβης, ενώ η τελευταία συσχετιζόταν θετικά με το άγχος όπως μετράται μέσω του SRSDA ερωτηματολογίου ( $r = -0.582$ ,  $p < 0.01$ ) και τη δυσφορία όπως μετρήθηκε μέσω της VAS κλίμακας ( $r = 0.608$ ,  $p < 0.01$ ) και αρνητικά με τον

BMI ( $r = -0.588, p < 0.01$ ). Αυτές οι σχέσεις ήταν πολύ όμοιες για όλη την ομάδα των ασθενών με OSA ( $n = 26$ ). Πράγματι, το ψεύδος δεν συσχετιζόταν με την αποφυγή βλάβης και μετά τον έλεγχο για τις επιδράσεις της ηλικίας, της εκπαίδευσης και της Beck-21 κατάθλιψης, η αποφυγή βλάβης συσχετιζόταν με το SRSDA άγχος ( $r = 0.45, p < 0.053$ ), την VAS δυσφορία ( $r = 0.55, p < 0.015$ ) και τον BMI ( $r = -0.44, p < 0.055$ ). Το ψεύδος συσχετιζόταν με το SQL σκορ ( $r = 0.495, p < 0.05$ ). Δεν υπήρχαν άλλες συσχετίσεις μεταξύ αυτών των δύο μέτρων της προσωπικότητας και άλλων ψυχομετρικών εργαλείων, καθώς και με την ESS, το PSG, ή την ψυχοπαθολογία (συμπεριλαμβανομένων και των Beck-21 σκορ) την ποιότητα ζωής και τις μεταβλητές λειτουργικότητας (all  $p$  values  $> 0.1$ ).

#### 4. Συζήτηση

Βρήκαμε σημαντικές διαφορές στην υποκλίμακα του νευρωτισμού, της αποφυγής βλάβης και της αυτο-υπερβατικότητας μεταξύ των ασθενών με OSA και των αντιστοιχισμένων υγιών ατόμων ελέγχου. Με την εξαίρεση των καταθλιπτικών ασθενών με OSA, έμεινε η διαφορά στην υποκλίμακα της αποφυγής βλάβης γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτή η διάσταση είναι αυξημένη στην OSA ανεξαρτήτως της παρουσίας της κατάθλιψης. Αυτές οι διαφορές δεν μπορούν να αποδοθούν στην ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και τα χρόνια εκπαίδευσης, αφού οι ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς αυτές τις πλευρές και οι μικρές τάσεις διαφορών στο κάπνισμα και την εκπαίδευση δεν είναι πιθανό να επηρεάζουν τα αποτελέσματά μας, καθώς δεν συσχετιζόνταν με καμία μεταβλητή της προσωπικότητας ή δεν είχαν καμία επίδραση από μόνες τους.

Μέσα στην ομάδα των ασθενών με OSA, η υψηλή αποφυγή βλάβης συσχετιζόταν με το άγχος όπως αναμενόταν αλλά με χαμηλό BMI και μία τάση για μικρότερο χρόνο από τη νόσηση μέχρι τη διάγνωση. Μπορεί οι ασθενείς με OSA να παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα άγχους στα αρχικά στάδια της διαταραχής τους ενώ η κατάθλιψη αναδύεται στα μεταγενέστερα στάδια. Είναι ενδιαφέρον το ότι η αποφυγή βλάβης συσχετιζόταν με χαμηλό BMI, δείκτης ο οποίος όταν αυξάνεται γίνεται μέρος του μεταβολικού συνδρόμου που σχετίζεται με την OSA. Αυτά τα δεδομένα, αν και προκαταρκτικά, υποδηλώνουν ότι η κατάθλιψη και το μεταβολικό σύνδρομο στην OSA μπορεί να έπονται μιας αρχικής περιόδου υψηλού άγχους. Η



αποφυγή βλάβης έχει συνδεθεί με το σεροτονινεργικό σύστημα (Ebstein, 2006), το οποίο είναι γνωστό ότι απορυθμίζεται τόσο στο άγχος όσο και στην κατάθλιψη.

Αφού η υψηλή αποφυγή βλάβης στους ασθενείς μας με OSA δεν σχετιζόταν με καμία μεταβλητή σοβαρότητας της OSA, δεν είναι πιθανό να συνδέεται άμεσα με αυτήν τη διαταραχή, αλλά μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ του στρεσογόνου γεγονότος της ανάπτυξης της OSA και της γενετικής ευπάθειας σε διαταραχές της διάθεσης (άγχος). Περισσότερη έρευνα απαιτείται με μακροχρόνιες μελέτες που να συμπεριλαμβάνουν και άλλες χρόνιες καταστάσεις, σε ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς που τους θέτουν σε κίνδυνο για υψηλή αποφυγή βλάβης και εμφάνιση διαταραχών διάθεσης, όπως είναι ο πολυμορφισμός του μεταφορέα της σεροτονίνης.

# ΣΥΖΗΤΗΣΗ



## ΓΕΝΙΚΗ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

---

### 1. Σύνοψη των αποτελεσμάτων

Στην *Μελέτη 1* εξετάσαμε εάν το 5-min PAT τεστ είναι ευαίσθητο στις επιδράσεις φαρμακευτικών αγωγών που χρησιμοποιούνται σήμερα για την αποκατάσταση της εγρήγορσης σε ασθενείς με υπερβολική ημερήσια υπνηλία. Βρήκαμε ότι το 5-min PAT είναι ευαίσθητο στις επαυξητικές της εγρήγορσης επιδράσεις μίας μόνο δόσης μονταφινίλης των 200 mg σε ασθενείς με OSA. Το μέγεθος της κόρης μειώθηκε σημαντικά το μεσημέρι σε σύγκριση με τις πρωινές μετρήσεις, μόνο στη συνθήκη αγωγής με εικονικό φάρμακο, όπως δείχθηκε από τη σημαντική αλληλεπίδραση αγωγής× χρονικής στιγμής της ημέρας . Το εύρημα αυτό συμφωνεί με την ύπαρξη ενός μεσημεριανού κερκαδικού ναδίου στα επίπεδα της εγρήγορσης, το οποίο έχει δειχθεί σε ομάδες ασθενών αλλά και υγιών ατόμων με τη χρησιμοποίηση του MSLT (Clodore et al, 1990) αλλά και της κορομετρίας (Bitsios et al, 2006 ; Merritt et al, 1998). Η μονταφινίλη αντέστρεψε αυτήν τη κερκαδική επίδραση πάνω στο μέγεθος της κόρης όπως φάνηκε από τη σημαντική επίδραση της αγωγής. Η μονταφινίλη αύξησε σημαντικά την υποκειμενική εγρήγορση, όπως έχει δειχθεί και σε άλλες μελέτες με ασθενείς που υπέφεραν από υπερβολική ημερήσια υπνηλία (Ellis et al, 1999 ; Szabadi et al, 2002). Είναι ενδιαφέρον το ότι οι επαυξητικές της εγρήγορσης επιδράσεις της μονταφινίλης, όπως μετρήθηκαν μέσω των VAS κλιμάκων συσχετίζονταν με τις επιδράσεις της πάνω στο 5-min PAT, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχει κοινός μηχανισμός μεταξύ αυτών των επιδράσεων.

Η επαγόμενη από την μονταφινίλη αύξηση στην RPD ήταν μεγαλύτερη στους περισσότερο σοβαρά νοσούντες ασθενείς με OSA, όπως φάνηκε από τις σημαντικές θετικές συσχετίσεις με τα ESS σκορ και τις αρνητικές συσχετίσεις με τον κορεσμό σε οξυγόνο . Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι αυτές οι σχέσεις ήταν ανεξάρτητες του ποσού του σωματικού λιπώδους ιστού (βλέπε Πίνακα 13 ) Δεν είναι δυνατή η απόδειξη του εάν αυτή είναι μια ειδική επίδραση της μονταφινίλης στους εγκεφάλους των ασθενών με σοβαρότερου βαθμού OSA, αλλά υπέρ αυτής της πιθανότητας συνηγορεί το γεγονός ότι η επίδραση της μονταφινίλης πάνω στην RPD συσχετίστηκε με την επίδρασή της πάνω στην εγρήγορση όπως αξιολογήθηκε από

την κλίμακα VAS. Όσον αφορά το  $\alpha$  PSG δείκτης σοβαρότητας της νόσου, ο κορεσμός σε οξυγόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου ήταν ο μόνος σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας της «καθαρής» επίδρασης της μονταφινίλης πάνω στην RPD (64.6% της διακύμανσης), όπως δείχθηκε μέσω την regression ανάλυσης. Αυτό υποδηλώνει ότι η έκταση της επαγόμενης από την μονταφινίλη αντιστροφής της κίρκαδικής μύσης στους ασθενείς με OSA ( $\alpha$ ) εξαρτάται κυρίως από την παρουσία και τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης υποξίας και ( $\beta$ ) μπορεί να είναι ένας δείκτης σοβαρότητας της OSA.

Τα ευρήματα από τη δοκιμασία του αντανακλαστικού του φωτός υποδηλώνουν ότι η αντιστροφή της κίρκαδικής μύσης από την μονταφινίλη ήταν πρωταρχικά, μάλλον το αποτέλεσμα μιας αύξησης στην κεντρική αναστολή του παρασυμπαθητικού πυρήνα του Edinger-Westphal, παρά μιας κεντρικής συμπαθητικής ενεργοποίησης επαγόμενης από το φάρμακο. Ωστόσο, η συνεισφορά της συμπαθητικής ενεργοποίησης από την μονταφινίλη δεν μπορεί να αποκλεισθεί τελείως. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με ( $\alpha$ ) δεδομένα που δείχνουν την κίρκαδική ρύθμιση της αυτόνομης εγρήγορσης μέσω ενός λειτουργικού κυκλώματος από τον υπερχιασματικό πυρήνα (SCN) προς τον υπομέλαινα τόπο (LC) (Aston-Jones et al, 2001), και ( $\beta$ ) με δεδομένα ότι ο ευαίσθητος στην υποξία υπομέλαινας τόπος και οι σχετιζόμενοι δικτυωτοί νοραδρενεργικοί πυρήνες [υπο-υπομέλας (subcoeruleus)] παρέχουν μια άμεση (Gamlin and Reiner, 1991 ; Koss et al, 1984 ; Koss, 1986 ; Szabadi and Bradshaw, 1996) δυνασταλτική είσοδο προς τον πυρήνα του Edinger-Westphal μέσω μετασυναπτικών ανασταλτικών άλφα-2 αδρενεργικών υποδοχέων. Μία έμμεση είσοδος από τον υπερχιασματικό πυρήνα μέσω του προτετραδυμικού πυρήνα της ελαίας προς τον πυρήνα του Edinger-Westphal είναι επίσης πιθανή και δεν μπορεί να αποκλεισθεί (Smeraski et al, 2004). Το 5-min PAT μπορεί να βοηθήσει στη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της υπνηλίας που σχετίζεται με την OSA, έχει υποσχόμενη προβλεπτική εγκυρότητα, και είναι υποσχόμενο ως μία απλή, γρήγορη και εφικτή μέθοδος για την αντικειμενική αξιολόγηση της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας και της σοβαρότητάς της, την παρακολούθηση της προόδου της νόσου, και για την απόκριση στη θεραπεία.

Στην Μελέτη 2 υποθέσαμε ότι εφόσον η κορομετρική δοκιμασία 5-min PAT είναι αντικειμενικό τεστ αξιολόγησης της υποκειμενικής ημερήσιας υπνηλίας, τότε τα αποτελέσματά της θα πρέπει να συμβαδίζουν με αυτά του MSLT. Βρήκαμε ότι ο μέσος λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου του MSLT συσχετιζόταν θετικά με την μέση

RPD και αρνητικά με την ESS, ενώ είχε την τάση να συσχετισθεί αρνητικά με τη δυσφορία όπως μετρήθηκε μέσω της VAS κλίμακας καθώς και με το δείκτη αφυπνίσεων (AI), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο μεγαλύτερος λανθάνων χρόνος έλευσης ύπνου σχετιζόταν με μεγαλύτερες κόρες στην 5-min PAT δοκιμασία, με χαμηλότερη ιδιοσυγκρασιακή υπνηλία και σοβαρότητα της νόσου βάσει των PSG δεικτών. Η μέση RPD ήταν ο μόνος σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας για τον λανθάνοντα χρόνο έλευσης ύπνου του MSLT. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη η οποία επικυρώνει την μέτρηση της διαμέτρου της ηρεμούσας κόρης έναντι το gold standard MSLT. Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για την παρακολούθηση αυτών των ευρημάτων και μετά τη CPAP θεραπεία με την ταυτόχρονη παρουσία ατόμων ελέγχου. Στην παρούσα έρευνα αυτό δεν ήταν εφικτό, επειδή μεγάλο ποσοστό των συμμετεχόντων αποχώρησε από την μελέτη ή/και δεν συμμορφώθηκε ως προς τη θεραπεία.

Στην Μελέτη 3 εξετάσαμε για πρώτη φορά, τα επίπεδα της αλεξιθυμίας σε ένα δημογραφικά και νοσολογικά αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών με OSA σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου. Υποθέσαμε ότι τα επίπεδα της αλεξιθυμίας θα είναι ανεβασμένα στην OSA επειδή πιστεύεται ότι δύο συνέπειες, μεταξύ άλλων, της αποφρακτικού τύπου υπνικής άπνοιας (OSA) είναι α) η επηρεασμένη λήψη αποφάσεων (Harrison and Horne, 2000) που μπορεί να αποδίδεται σε β) αποσυντονισμό της αυτο-ρύθμισης του συναισθήματος και της εγρήγορσης (Beebe and Gozal, 2002) μιας και η λήψη αποφάσεων είναι μια ανώτερη λειτουργία που εξαρτάται άρρηκτα από το καλορυθμισμένο συναίσθημα (Damasio, 1996 ; Bechara et al, 1994, 2000). Η εισαγωγή της αλεξιθυμίας ως μεταβλητής στις αναλύσεις έδειξε υψηλότερα επίπεδα αλεξιθυμίας στους ασθενείς με OSA σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου ακόμη και όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που παρουσίασαν υψηλά σκορ στην καταθλιπτική συμπτωματολογία. Είναι ενδιαφέρον το ότι η αλεξιθυμία δεν συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα της OSA βάσει των PSG δεικτών. Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες παρατηρήσεις ότι η αλεξιθυμία δεν σχετίζεται με τις σωματικές μεταβλητές στον τύπου 1 διαβήτη (Friedman et al, 2003), τη σοβαρότητα του χρόνιου πόνου (Kosturek et, 1998) ή άλλες σοβαρές ιατρικές συνθήκες (Wise et al, 1988). Ωστόσο, βρήκαμε ότι η αλεξιθυμία συσχετιζόταν με μεγαλύτερη ψυχοπαθολογία και φτωχότερη γενική υγεία και ποιότητα ζωής, αν και υπήρχε μια αξιοσημείωτη θετική συσχέτιση με την επίδοση στη δουλειά, καθώς και με την υποκειμενική (ESS) και αντικειμενική (5-min PAT) εγρήγορση. Θα ήταν ενδιαφέρον

να εξετασθεί το εάν η υψηλή αλεξιθυμία μπορεί να καθορίσει (α) τη φτωχή συμμόρφωση με τη CPAP θεραπεία και (β) τα φτωχότερα αποτελέσματα στην υγεία μετά τη CPAP θεραπεία, παρά την επαρκή συμμόρφωση και την αντικειμενική PSG βελτίωση στους ασθενείς με OSA. Είναι ενδιαφέρον το ότι οι υποξικές καταστάσεις στην OSA έχει δειχθεί ότι απολήγουν σε απώλειες της φαιάς ουσίας σε περιοχές όπως ο ιππόκαμπος και ο μετωπιαίος και πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (Macey et al, 2002) οι οποίες είναι περιοχές κλειδιά για τη γνωσιακή επεξεργασία και τη σήμανση και την αντίληψη των συναισθημάτων (Rolls, 1996).

Δεν μπορούμε να πούμε, ωστόσο, βάσει αυτής της μελέτης, εάν η παρατηρούμενη υψηλότερη αλεξιθυμία στην OSA συνδέεται αιτιολογικά με αυτήν. Τα ευρήματά μας ιδωμένα στο πλαίσιο της γενικής βιβλιογραφίας, υποδηλώνουν ότι η αλεξιθυμία, τουλάχιστον στην OSA, μπορεί να είναι μια σύνθετη εκδήλωση η οποία περιλαμβάνει τόσο ιδιοσυγκρασιακά (ειδικά ως προς την OSA) όσο και περιστασιακά στοιχεία, όπως άγχος και δυσφορία από την απώλεια ύπνου, ή την υποξία που παρεμποδίζει την συναισθηματική επεξεργασία των πληροφοριών, ως μη ειδικές συνέπειες της δυσλειτουργίας από την νόσο. Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να προσπαθήσει να τα διαφοροποιήσει αξιολογώντας τα προνοσηρά επίπεδα αλεξιθυμίας και συναισθηματικής ανάπτυξης και λειτουργικότητας στην OSA.

Έχει προταθεί η πιθανότητα δομικών βλαβών στον προμετωπιαίο φλοιό, δεδομένων των επίμονων νευροψυχολογικών ελλειμμάτων σε απνοϊκούς ασθενείς ακόμα και μετά τη θεραπεία, ιδιαίτερα στην μνήμη εργασίας και τις εκτελεστικές λειτουργίες (Ferini-Strambi et al, 2003 ; Naegele et al, 1998). Το πρώτο αιτιολογικό μοντέλο της OSA πρότεινε ένα δυσλειτουργικό εκτελεστικό (executive) προφίλ σε απνοϊκούς ασθενείς το οποίο απορρέει από ευπάθεια το προμετωπιαίου φλοιού ως προς την κατάτμηση του ύπνου και τις ανωμαλίες στα αέρια του αίματος (Beebe and Gozal, 2002). Άλλοι συγγραφείς, ωστόσο, υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με άπνοια υποφέρουν από προβλήματα προσοχής λόγω της έλλειψης ύπνου, και ότι επομένως δεν υπάρχει ανάγκη να υποθέσουμε την ύπαρξη δομικής εγκεφαλικής βλάβης (Verstraeten and Cluydts, 2004). Προκειμένου να επιλύσουμε αυτό το ζήτημα, εξετάσαμε στην Μελέτη 4 τρεις ξεχωριστές εκτελεστικές λειτουργίες και λειτουργίες επίδοσης που βασίζονται στον προμετωπιαίο φλοιό.

Βρήκαμε ότι η OSA σχετίζεται με ελλειμματική επίδοση σε τρεις δοκιμασίες που εμπλέκουν τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού. Ειδικότερα, στο SWS τεστ η ικανότητα των ασθενών να σχεδιάζουν κατάλληλες ερευνητικές στρατηγικές ήταν

ασθενέστερη σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου και ως αποτέλεσμα έκαναν περισσότερα λάθη, γεγονός που υποδηλώνει ελλειμματική λειτουργία μνήμης εργασίας. Στο SoC τεστ, βρήκαμε ότι η OSA σχετιζόταν με μεγαλύτερους μετέπειτα χρόνους σκέψης, περισσότερες κινήσεις μέχρι να επιτευχθεί η επίλυση του προβλήματος και μικρότερο αριθμό τέλειων λύσεων. Δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με τον αρχικό χρόνο σκέψης, αν και αυτός ήταν βραχύτερος στα δύσκολα προβλήματα των 5 κινήσεων. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με OSA είχαν μια δυσκολία στον προσχεδιασμό των λύσεων καθώς και μία τάση να δρουν πριν σχηματισθεί πλήρως ένα σχέδιο επίλυσης του προβλήματος. Όπως δείχθηκε από τους Owen et al (1990), καθώς και από τους Newman et al (2003), η επίλυση σύνθετων (δοκιμασίες που εμπλέκουν 3 και περισσότερες κινήσεις) αλλά όχι απλών προβλημάτων εξαρτάται από την ακεραιότητα των μετωπιαίων λοβών και συνεπώς τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι η OSA συσχετίζεται με λιγότερο αποτελεσματική προμετωπιαία λειτουργία. Στο IGT τεστ, οι ασθενείς με OSA 1) έπαιρναν περισσότερες κάρτες από τις επικίνδυνες τράπουλες A και B σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου και 2) ως αποτέλεσμα των περισσότερο ριψοκίνδυνων επιλογών, οι ασθενείς με OSA κέρδιζαν λιγότερα χρήματα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν σαφή ελλείμματα στην εκτελεστική λειτουργία στην OSA, ειδικότερα στην μνήμη εργασίας, στο σχεδιασμό επίλυσης προβλημάτων και το σχεδιασμό συναισθηματικής λήψης αποφάσεων. Τα παρατηρούμενα ελλείμματα δεν μπορούν εύκολα να αποδοθούν σε διαφορές στην καταθλιπτική συμπτωματολογία, την ηλικία ή τα χρόνια εκπαίδευσης, ούτε σε ελλειμματική προσοχή, αφού οι ασθενείς δεν διέφεραν δημογραφικά και ψυχομετρικά από τους υγιείς και εμφάνισαν φυσιολογικά επίπεδα διατήρησης της προσοχής στο RVIP test. Αν και δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την εκ της κατάτμησης του ύπνου υπνηλία ως ένα αιτιώδη παράγοντα για τα ευρήματά μας στους ασθενείς με OSA, η έλλειψη συσχετίσεων μεταξύ των ESS, SSS ή VAS μέτρων της εγρήγορσης και οποιασδήποτε εξασθένησης της εκτελεστικής λειτουργίας αντιμάχεται αυτήν την πιθανότητα.

Από τις συσχετίσεις βρήκαμε ότι τα ελλείμματα στην μνήμη εργασίας στην OSA είναι μεγαλύτερα όταν η νόσος αρχίζει σε μικρή ηλικία και καθυστερεί να διαγνωσθεί, ανεξάρτητα από την ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης, τον BMI, την παρουσία συννοσηρότητας ή το επίπεδο καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Ενώ ο διακεκομμένος ύπνος στην OSA επαρκεί για την πρόκληση σημαντικής εκτελεστικής δυσλειτουργίας, δεν είναι σαφές το εάν είναι ο απαραίτητος πρωταρχικός υπεύθυνος

μηχανισμός για τη γνωσιακή διαταραχή που παρατηρείται στους ασθενείς με OSA (Bedard et al, 1991 ; Cheshire et al, 1992 ; Kingshott et al, 1998 ; Kotterba et al, 1998). Μία εναλλακτική αλλά όχι και αμοιβαία αποκλειστική υπόθεση για την εκτελεστική δυσλειτουργία που εμφανίζεται στην OSA μπορεί να είναι η διαταραχή των τονωτικών ομοιοστατικών διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια του ύπνου και μία αυξημένη ευπάθεια στις τραυματικές επιδράσεις της υποξαιμίας και της υπερκαπνίας, γεγονότα που όλα μαζί απολήγουν σε βιοχημική κυτταρική δυσλειτουργία, διαταραχή των νευροχημικών νευροδιαβιβαστικών συστημάτων και τελικά σε διαταραχή της δομικής νευροανατομικής ακεραιότητας. Πράγματι, η σύνθεση των μονοαμινών και της ακετυλοχολίνης μπορεί να διαταραχθεί από σύντομη ή διακοπτόμενη υποξαιμία, και τέτοιες νευροχημικές αλλαγές μπορεί να είναι ιδιαίτερα έκδηλες στους μετωπιαίους λοβούς (Dorsey et al, 2003). Πρόσφατα, έχουν βρεθεί στην OSA αλλαγές σε δείκτες νευρωνικής ακεραιότητας (Kamba et al, 1997) και μείωση στον εγκεφαλικό μεταβολισμό και την πυκνότητα της φαιάς ουσίας (Yaouhi et al, 2009). Επίσης, η διεγερτικοτοξικότητα από γλουταμινικό έχει βρεθεί ότι ευθύνεται για τις νευρωνικές βλάβες και τη νευρωνική απώλεια που παρατηρείται κυρίως στους μετωπιαίους λοβούς σε ένα μοντέλο υπνικής άπνοιας με αρουραίους (Piantadosi et al, 1997 ; Gozal, 2000 ; Gozal et al, 20001).

Στην Μελέτη 5, προσπαθήσαμε να αξιολογήσουμε τις διαστάσεις της προσωπικότητας σε ασθενείς με OSA σε σύγκριση με αντιστοιχισμένα υγιή άτομα ελέγχου, χωρίς να έχουμε a priori κάποια υπόθεση. Επαναλάβαμε τις αναλύσεις σε μια υπο-ομάδα ασθενών με OSA οι οποίοι είχαν χαμηλό σκορ στην καταθλιπτική συμπτωματολογία (BDI-21 σκορ >13) συγκρίνο νάς την με μια ομάδα υγιών, μη καταθλιπτικών, ατόμων ελέγχου αντιστοιχισμένων ως προς την ηλικία, το φύλο και τα χρόνια εκπαίδευσης, προκειμένου να αποκλείσουμε την πιθανή εξαρτώμενη από την κατάσταση επιρροή της καταθλιπτικής διάθεσης πάνω στις μετρήσεις της προσωπικότητας. Ένας δευτερεύων στόχος ήταν η αξιολόγηση της σχέσης των μετρήσεων της προσωπικότητας με τη σοβαρότητα της νόσου βάσει PSG δεικτών, γενικής ψυχοπαθολογίας, ποιότητας ζωής και λειτουργικότητας στη δουλειά.

Βρήκαμε σημαντικές διαφορές στην υποκλίμακα του νευρωτισμού του Eysenck, και στις υποκλίμακες της «αποφυγής βλάβης» και της αυτο-υπερβατικότητας του Cloninger μεταξύ των ασθενών με OSA και των αντιστοιχισμένων υγιών ατόμων ελέγχου. Με την εξαίρεση των καταθλιπτικών ασθενών με OSA, έμεινε η διαφορά στην υποκλίμακα της αποφυγής βλάβης γεγονός



που υπο δηλώνει ότι αυτή η διάσταση είναι αυξημένη στην OSA ανεξαρτήτως της παρουσίας της κατάθλιψης. Αυτές οι διαφορές δεν μπο ρούν να απο δθούν στην ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και τα χρόνια εκπαίδευσης, αφού οι ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς αυτές τις πλευρές και οι μικρές τάσεις διαφορών στο κάπνισμα και την εκπαίδευση δεν είναι πιθανό να επηρεάζουν τα αποτελέσματά μας, καθώς δεν συσχετίζονταν με καμία μεταβλητή της προσωπικότητας ή δεν είχαν καμία επίδραση από μόνες τους.

Η «αποφυγή βλάβης» έχει συνδεθεί με το σεροτονινεργικό σύστημα (Ebstein, 2006), το οποίο είναι γνωστό ότι απορυθμίζεται τόσο στο άγχος όσο και στην κατάθλιψη. Αφού η υψηλή αποφυγή βλάβης στους ασθενείς μας με OSA δεν σχετιζόταν με καμία μεταβλητή σοβαρότητας της OSA, δεν είναι πιθανό να συνδέεται άμεσα με αυτήν τη διαταραχή, αλλά μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ του στρεσογόνου γεγονότος της ανάπτυξης της OSA και της γενετικής ευπάθειας σε διαταραχές της διάθεσης (άγχος). Περισσότερη έρευνα απαιτείται με μακροχρόνιες μελέτες που να συμπεριλαμβάνουν και άλλες χρόνιες καταστάσεις, σε ασθενείς με γενετικούς πολυμορφισμούς που τους θέτω σε κίνδυνο για υψηλή αποφυγή τραυματισμού και εμφάνιση διαταραχών διάθεσης, όπως είναι ο πολυμορφισμός του μεταφορέα της σεροτονίνης.

## **2. Συμπερασματικά σχόλια, περιορισμοί και μελλοντικές κατευθύνσεις**

Συνοπτικά βρήκαμε ότι η προοδευτική μύση που επέρχεται μετά από λίγα λεπτά σε ένα σκοτεινό και ήσυχο περιβάλλον, όπως φαίνεται στο 5-min PAT, αντανακλά την προ δευτική πτώση της διέγερσης του εγκεφάλου, καθώς υπάρχουν στενοί φυσιολογικοί δεσμοί μεταξύ της κεντρικής ρύθμισης της εγρήγορσης και του μεγέθους της κόρης. Δείξαμε ότι το 5-min PAT είναι ευαίσθητο στους κερκαδικούς ρυθμούς, διαχωρίζει ασθενείς με άπνοια από υγιείς, είναι ευαίσθητο στην βαρύτητα της άπνοιας και στην αυξητική της εγρήγορσης δράση της μονταφινίλης, ενώ συσχετίζεται καλά με το gold standard MSLT. Το 5-min PAT φαίνεται ότι είναι συμπληρωματικό του MSLT με την έννοια ότι αντανακλά διαφορετικές πτυχές της

εγρήγορσης απ'ότι το τελευταίο, αλλά συγχρόνως είναι φθινό, εύκολο και κυρίως γρήγορο και απλό στη χορήγησή του, εύκολα επαναλήψιμο, ανεκτό από τον ασθενή, μη απαιτητικό για το προσωπικό, και απλό στην βαθμολόγησή του. Για όλους αυτούς τους λόγους, το 5-min PAT φαίνεται πως είναι ένα πολλά υποσχόμενο κλινικό εργαλείο για την μέτρηση της ημερήσιας υπνηλίας και της βαρύτητάς της, και ίσως και για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και της ανταπόκρισής της στην θεραπεία, κάτι που πρέπει να εξετασθεί άμεσα σε μελλοντικές έρευνες.

Εάν το τεστ αυτό πρόκειται να ενσωματωθεί σε μελλοντικές κλινικές μελέτες, θα ήταν σημαντικό να αποκτήσουμε φυσιολογικά δεδομένα από μεγάλους αριθμούς υποκειμένων για όλες τις ηλικιακές ομάδες λαμβάνοντας υπόψη τουλάχιστον το BMI και η παρουσία κατάθλιψης. Αυτό θα επέτρεπε την κατηγοριοποίηση των ατόμων με έναν επιδημιολογικά παραδεκτό τρόπο. Από την διατριβή προκύπτει ότι και η αλεξιθυμία (αλλά όχι άλλες παράμετροι της προσωπικότητας) θα έπρεπε να ληφθεί υπόψη καθώς φάνηκε όχι μόνο να είναι υψηλότερη στους απνοικούς ασθενείς αλλά και να σχετίζεται με αυξημένη υποκειμενική (ESS) και αντικειμενική (5-min PAT) εγρήγορση.

Άλλοι παράγοντες που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σε μελλοντικές μελέτες με την χρήση του 5-min PAT είναι καταστάσεις συννοσηρές της άπνοιας, όπως η υπέρταση και τα μεταβολικά νοσήματα χρησιμοποιώντας μεγάλες ομάδες ασθενών. Στην παρούσα διατριβή λάβαμε υπόψη μας την συννοσηρότητα από υπέρταση και μεταβολικά νοσήματα, και δεν βρήκαμε καμία επίδραση, αλλά χρειαζόμαστε μεγαλύτερα δείγματα ασθενών για να είμαστε βέβαιοι καθώς υπάρχει περίπτωση το μέγεθος της επίδρασής τους στην εγρήγορση και την κορική διάμετρο να είναι μικρό.

Η συχνά απαντώμενη πολυφαρμακία σε ασθενείς με άπνοια είναι ένα άλλο πρόβλημα που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε μελλοντικές μελέτες με το 5-min PAT. Πρόσφατη μελέτη από το εργαστήριό μας έδειξε ότι το 5-min PAT δεν είναι κατάλληλο για την εκτίμηση της υπνηλίας όταν ο ασθενής λαμβάνει φάρμακα π.χ. το αντιυπερτασικό κετανσερίνη, τα οποία παρεμβαίνουν στο κεντρικό ρυθμιστικό μηχανισμό του μεγέθους της κόρης (Koudas, Nikolaou et al 2009).

# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

### 1. Διαδικτυακές πηγές

ENT and Allergy Associates. (n.d.a). *Night & Day Sleep Services. Patient Education: MSLT*. Retrieved June 2, 2009, from [http://www.entandallergy.com/nad/patient\\_ed.html](http://www.entandallergy.com/nad/patient_ed.html).

ENT and Allergy Associates. (n.d.b). *Night & Day Sleep Services. Patient Education: Sleep Study*. Retrieved June 2, 2009, from [http://www.entandallergy.com/nad/patient\\_ed.html](http://www.entandallergy.com/nad/patient_ed.html).

How Products Are Made. (n.d.). *Volume 7: EEG Machine*. Retrieved May 29, 2009, from <http://www.madehow.com/Volume-7/EEG-Machine.html>.

Ophthalmology Reviews. (2003). *Daily Notes in Ophthalmology: Procyon P200SA Dynamic Pupillometer*. Retrieved April 25, 2009, from <http://www.noorvision.com/weblog/archives/2003/06/index.html>.

### 2. Άρθρα και βιβλία

Abercrombie ED & Jacobs BL. (1987). Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. II. Adaptation to chronically presented stressful stimuli. *J Neurosci* 7, 2844-2848.

Abercrombie ED & Zigmond MJ. (1989). Partial injury to central noradrenergic neurons: reduction of tissue norepinephrine content is greater than reduction of extracellular norepinephrine measured by microdialysis. *J Neurosci* 9, 4062-4067.

Abrahamson EE, Leak RK & Moore RY. (2001). The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport* 12, 435-440.

Achermann P & Borbely AA. (1994). Simulation of daytime vigilance by the additive interaction of a homeostatic and a circadian process. *Biological cybernetics* 71, 115-121.

Adams LM & Foote SL. (1988). Effects of locally infused pharmacological agents on spontaneous and sensory-evoked activity of locus coeruleus neurons. *Brain research bulletin* 21, 395-400.

Adams N, Strauss M, Schluchter M & Redline S. (2001). Relation of measures of sleep-disordered breathing to neuropsychological functioning. *American journal of respiratory and critical care medicine* 163, 1626-1631.

Aghajanian GK, Wang RY & Baraban J. (1978). Serotonergic and non-serotonergic neurons of the dorsal raphe: reciprocal changes in firing induced by peripheral nerve stimulation. *Brain research* 153, 169-175.

Akerstedt T & Folkard S. (1995). Validation of the S and C components of the three-process model of alertness regulation. *Sleep* 18, 1-6.

Akerstedt T & Gillberg M. (1990). Subjective and objective sleepiness in the active individual. *The International journal of neuroscience* 52, 29-37.

Alam MN, Gong H, Alam T, Jaganath R, McGinty D & Szymusiak R. (2002). Sleep-waking discharge patterns of neurons recorded in the rat perifornical lateral hypothalamic area. *The Journal of physiology* 538, 619-631.

Alam MN, McGinty D, Bashir T, Kumar S, Imeri L, Opp MR & Szymusiak R. (2004). Interleukin-1beta modulates state-dependent discharge activity of preoptic area and basal forebrain neurons: role in sleep regulation. *The European journal of neuroscience* 20, 207-216.

Alam MN, McGinty D & Szymusiak R. (1995). Preoptic/anterior hypothalamic neurons: thermosensitivity in rapid eye movement sleep. *The American journal of physiology* 269, R1250-1257.

Alam MN, McGinty D & Szymusiak R. (1997). Thermosensitive neurons of the diagonal band in rats: relation to wakefulness and non-rapid eye movement sleep. *Brain research* 752, 81-89.

Alam MN, Szymusiak R, Gong H, King J & McGinty D. (1999). Adenosinergic modulation of rat basal forebrain neurons during sleep and waking: neuronal recording with microdialysis. *The Journal of physiology* 521 Pt 3, 679-690.

Albert MS. (1997). The ageing brain: normal and abnormal memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 352, 1703-1709.

Albrecht U. (2002). Invited review: regulation of mammalian circadian clock genes. *J Appl Physiol* 92, 1348-1355.

- Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, Amfilochiou A, Dionellis G & Orphanidou D. (2005). Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. *Journal of sleep research* 14, 69-75.
- Alexander R. (1946). Tonic and reflex function of medullary sympathetic cardiovascular centers. *Journal of neurophysiology* 9, 205–217.
- Alexandridis E & Krastel H. (1989). Pupillographische Perimetrie mit dem “Octopus.” *Fortschr Ophthalmol* 86, 692-694.
- Allada R, Emery P, Takahashi JS & Rosbash M. (2001). Stopping time: the genetics of fly and mouse circadian clocks. *Annual review of neuroscience* 24, 1091-1119.
- Allers KA & Sharp T. (2003). Neurochemical and anatomical identification of fast- and slow-firing neurones in the rat dorsal raphe nucleus using juxtacellular labelling methods in vivo. *Neuroscience* 122, 193-204.
- Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL & Byrd D. (2004). Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 10, 772-785.
- Alpern M & Ohba N. (1972). The effect of bleaching and backgrounds on pupil size. *Vision research* 12, 943-951.
- Alreja M & Aghajanian GK. (1991). Activation of locus coeruleus (LC) neurones by cholera toxin: mediation by cAMP-dependent protein kinase. *Neuroscience letters* 134, 113-117.
- Alreja M & Aghajanian GK. (1993). Opiates suppress a resting sodium-dependent inward current and activate an outward potassium current in locus coeruleus neurons. *J Neurosci* 13, 3525-3532.
- Alreja M & Aghajanian GK. (1995). Use of the whole-cell patch-clamp method in studies on the role of cAMP in regulating the spontaneous firing of locus coeruleus neurons. *Journal of neuroscience methods* 59, 67-75.
- Alvarez-Maubecin V, Garcia-Hernandez F, Williams JT & Van Bockstaele EJ. (2000). Functional coupling between neurons and glia. *J Neurosci* 20, 4091-4098.
- Amaral DG & Sinnamon HM. (1977). The locus coeruleus: neurobiology of a central noradrenergic nucleus. *Progress in neurobiology* 9, 147-196.
- Amatruda TT, 3rd, Black DA, McKenna TM, McCarley RW & Hobson JA. (1975). Sleep cycle control and cholinergic mechanisms: differential effects of carbachol injections at pontine brain stem sites. *Brain research* 98, 501-515.

American-Academy-of-Sleep-Medicine. (2005). *International Classification of Sleep Disorders : diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester.

Anagnostopoulou T & Kioseoglou G. (2002). Toronto-Alexithymia Scale. In *Psychometric tools in Greece*, ed. Stalikas A, Triliva S & Roussi P, pp. 100-101. Greek Letters, Athens.

Anand BK & Brobeck JR. (1951). Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine* 77, 323-324.

Anand BK, Dua S & Shoenberg K. (1955). Hypothalamic control of food intake in cats and monkeys. *The Journal of physiology* 127, 143-152.

Anisman H. (1978). Neurochemical changes elicited by stress. In *Psychopharmacology of Aversively Motivated Behavior*, ed. Anisman H & Bignami G, pp. 119-172. Plenum Press, New York.

Aoki C. (1992). Beta-adrenergic receptors: astrocytic localization in the adult visual cortex and their relation to catecholamine axon terminals as revealed by electron microscopic immunocytochemistry. *J Neurosci* 12, 781-792.

Armour JA. (2004). Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *American journal of physiology* 287, R262-271.

Armstrong DM, Saper CB, Levey AI, Wainer BH & Terry RD. (1983). Distribution of cholinergic neurons in rat brain: demonstrated by the immunocytochemical localization of choline acetyltransferase. *The Journal of comparative neurology* 216, 53-68.

Arnaud C, Gauthier P & Gottesmann C. (2001). Study of a GABAC receptor antagonist on sleep-waking behavior in rats. *Psychopharmacology* 154, 415-419.

Arnedt JT, Wilde GJ, Munt PW & MacLean AW. (2000). Simulated driving performance following prolonged wakefulness and alcohol consumption: separate and combined contributions to impairment. *Journal of sleep research* 9, 233-241.

Arnsten AF. (1997). Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *Journal of psychopharmacology* 11, 151-162.

Arnsten AF. (2001). Modulation of prefrontal cortical-striatal circuits: relevance to therapeutic treatments for Tourette syndrome and attention-deficit hyperactivity disorder. *Advances in neurology* 85, 333-341.

Arnsten AF, Cai JX & Goldman-Rakic PS. (1988). The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or

hypotensive side effects: evidence for alpha-2 receptor subtypes. *J Neurosci* 8, 4287-4298.

Arnsten AF & Contant TA. (1992). Alpha-2 adrenergic agonists decrease distractibility in aged monkeys performing the delayed response task. *Psychopharmacology* 108, 159-169.

Arnsten AF & Goldman-Rakic PS. (1984). Selective prefrontal cortical projections to the region of the locus coeruleus and raphe nuclei in the rhesus monkey. *Brain research* 306, 9-18.

Arnsten AF & Goldman-Rakic PS. (1985a). Alpha 2-adrenergic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates. *Science* 230, 1273-1276.

Arnsten AF & Goldman-Rakic PS. (1985b). Catecholamines and cognitive decline in aged nonhuman primates. *Annals of the New York Academy of Sciences* 444, 218-234.

Arnsten AF & Goldman-Rakic PS. (1990). Analysis of alpha-2 adrenergic agonist effects on the delayed nonmatch-to-sample performance of aged rhesus monkeys. *Neurobiology of aging* 11, 583-590.

Arnsten AF & Goldman-Rakic PS. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Archives of general psychiatry* 55, 362-368.

Arnsten AF, Mathew R, Ubriani R, Taylor JR & Li BM. (1999). Alpha-1 noradrenergic receptor stimulation impairs prefrontal cortical cognitive function. *Biological psychiatry* 45, 26-31.

Arnsten AF, Segal DS, Loughlin SE & Roberts DC. (1981). Evidence for an interaction of opioid and noradrenergic locus coeruleus systems in the regulation of environmental stimulus-directed behavior. *Brain research* 222, 351-363.

Aston-Jones G. (2005). Brain structures and receptors involved in alertness. *Sleep medicine* 6 Suppl 1, S3-7.

Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y & Oshinsky ML. (2001). A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature neuroscience* 4, 732-738.

Aston-Jones G, Ennis M, Pieribone VA, Nickell WT & Shipley MT. (1986). The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science* 234, 734-737.



- Aston-Jones G, Rajkowski J, Ivanova S, Usher M & Cohen J. (1998). Neuromodulation and cognitive performance: recent studies of noradrenergic locus ceruleus neurons in behaving monkeys. *Advances in pharmacology* 42, 755-759.
- Aston-Jones G, Rajkowski J & Kubiak P. (1997). Conditioned responses of monkey locus coeruleus neurons anticipate acquisition of discriminative behavior in a vigilance task. *Neuroscience* 80, 697-715.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P & Alexinsky T. (1994). Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J Neurosci* 14, 4467-4480.
- Aston-Jones G, Segal M & Bloom FE. (1980). Brain aminergic axons exhibit marked variability in conduction velocity. *Brain research* 195, 215-222.
- Asyali MH, Berry RB & Khoo MC. (2002). Assessment of closed-loop ventilatory stability in obstructive sleep apnea. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 49, 206-216.
- Auerbach S, Fornal C & Jacobs BL. (1985). Response of serotonin-containing neurons in nucleus raphe magnus to morphine, noxious stimuli, and periaqueductal gray stimulation in freely moving cats. *Experimental neurology* 88, 609-628.
- Azmitia EC & Gannon PJ. (1986). The primate serotonergic system: a review of human and animal studies and a report on *Macaca fascicularis*. *Advances in neurology* 43, 407-468.
- Azmitia EC & Segal M. (1978). An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *The Journal of comparative neurology* 179, 641-667.
- Aznar S, Qian ZX & Knudsen GM. (2004). Non-serotonergic dorsal and median raphe projection onto parvalbumin- and calbindin-containing neurons in hippocampus and septum. *Neuroscience* 124, 573-581.
- Babkoff H, Caspy T & Mikulincer M. (1991). Subjective sleepiness ratings: the effects of sleep deprivation, circadian rhythmicity and cognitive performance. *Sleep* 14, 534-539.
- Bach-y-Rita P. (1995). *Nonsynaptic Diffusion Neurotransmission and Late Brain Reorganization*. Demos, New York.
- Baenninger R, Binkley S & Baenninger M. (1996). Field observations of yawning and activity in humans. *Physiology & behavior* 59, 421-425.

Bagby RM, Taylor GJ & Parker JD. (1994). The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale--II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of psychosomatic research* 38, 33-40.

Baghdoyan HA, Monaco AP, Rodrigo-Angulo ML, Assens F, McCarley RW & Hobson JA. (1984a). Microinjection of neostigmine into the pontine reticular formation of cats enhances desynchronized sleep signs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 231, 173-180.

Baghdoyan HA, Rodrigo-Angulo ML, McCarley RW & Hobson JA. (1984b). Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions. *Brain research* 306, 39-52.

Baghdoyan HA, Rodrigo-Angulo ML, McCarley RW & Hobson JA. (1987). A neuroanatomical gradient in the pontine tegmentum for the cholinceptive induction of desynchronized sleep signs. *Brain research* 414, 245-261.

Baker KG, Halliday GM, Hornung JP, Geffen LB, Cotton RG & Tork I. (1991). Distribution, morphology and number of monoamine-synthesizing and substance P-containing neurons in the human dorsal raphe nucleus. *Neuroscience* 42, 757-775.

Baker SC, Rogers RD, Owen AM, Frith CD, Dolan RJ, Frackowiak RS & Robbins TW. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 34, 515-526.

Baldy-Moulinier M, Arguner A & Besset A. (1976). Ultradian and circadian rhythms in sleep and wakefulness. In *Narcolepsy*, ed. Guilleminault C, Dement WC & Passouant P. Spectrum, New York.

Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ, Pak J, Pandey R & White DP. (1990). Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 68, 2034-2041.

Bandyopadhyaya RS, Datta S & Saha S. (2006). Activation of pedunculopontine tegmental protein kinase A: a mechanism for rapid eye movement sleep generation in the freely moving rat. *J Neurosci* 26, 8931-8942.

Barbur JL. (2004). Learning from the pupil : studies of basic mechanisms and clinical applications. In *The visual neurosciences*, ed. Chalpura LM & Werner JS, pp. 641-656. MIT Press, Cambridge.

Barbur JL, Harlow AJ & Sahraie A. (1992). Pupillary responses to stimulus structure, colour and movement. *Ophthalmic Physiol Opt* 12, 137-141.

Barbur JL, Harlow AJ & Weiskrantz L. (1994). Spatial and temporal response properties of residual vision in a case of hemianopia. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 343, 157-166.

Barlow CM & Root WS. (1949). The ocular sympathetic path between the superior cervical ganglion and the orbit in the cat. *The Journal of comparative neurology* 91, 195-207, illust.

Bartus RT. (1979). Four stimulants of the central nervous system: effects on short-term memory in young versus aged monkeys. *Journal of the American Geriatrics Society* 27, 289-297.

Bartus RT, Dean RL, 3rd, Beer B & Lippa AS. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217, 408-414.

Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM & McCarley RW. (2004). Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in neurobiology* 73, 379-396.

Baust W & Bohnert B. (1969). The regulation of heart rate during sleep. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 7, 169-180.

Baust W, Noppeney H & Schlosser A. (1972). [The influence of REM sleep deprivation on heart rate and respiration]. *Arztliche Forschung* 26, 302-308.

Baxter BL. (1969). Induction of both emotional behavior and a novel form of REM sleep by chemical stimulation applied to cat mesencephalon. *Experimental neurology* 23, 220-229.

Bayer L, Eggermann E, Saint-Mleux B, Machard D, Jones BE, Muhlethaler M & Serafin M. (2002). Selective action of orexin (hypocretin) on nonspecific thalamocortical projection neurons. *J Neurosci* 22, 7835-7839.

Bayer L, Eggermann E, Serafin M, Saint-Mleux B, Machard D, Jones B & Muhlethaler M. (2001). Orexins (hypocretins) directly excite tuberomammillary neurons. *The European journal of neuroscience* 14, 1571-1575.

Bean AJ & Roth RH. (1991). Extracellular dopamine and neurotensin in rat prefrontal cortex in vivo: effects of median forebrain bundle stimulation frequency, stimulation pattern, and dopamine autoreceptors. *J Neurosci* 11, 2694-2702.

Bechara A, Damasio AR, Damasio H & Anderson SW. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7-15.

Bechara A, Damasio H & Damasio AR. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10, 295-307.

Bechara A, Damasio H, Tranel D & Anderson SW. (1998). Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci* 18, 428-437.

Beck AT & Beamesderfer A. (1974). Assessment of depression: the depression inventory. *Modern problems of pharmacopsychiatry* 7, 151-169.

Beck AT, Steer RA & Garbin MG. (1988;). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 8, 77-100.

Beckman AL & Eisenman JS. (1970). Microelectrophoresis of biogenic amines on hypothalamic thermosensitive cells. *Science* 170, 334-336.

Bedard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I & Malo J. (1991). Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 13, 950-964.

Beebe DW & Gozal D. (2002). Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *Journal of sleep research* 11, 1-16.

Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A & McGee K. (2003). The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 26, 298-307.

Belin MF, Aguera M, Tappaz M, McRae-Degueurce A, Bobillier P & Pujol JF. (1979). GABA-accumulating neurons in the nucleus raphe dorsalis and periaqueductal gray in the rat: a biochemical and radioautographic study. *Brain research* 170, 279-297.

Benbadis SR, Mascha E, Perry MC, Wolgamuth BR, Smolley LA & Dinner DS. (1999). Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. *Annals of internal medicine* 130, 289-292.

Bernard A, Ferhat L, Dessi F, Charton G, Represa A, Ben-Ari Y & Khrestchatsky M. (1999). Q/R editing of the rat GluR5 and GluR6 kainate receptors in vivo and in vitro: evidence for independent developmental, pathological and cellular regulation. *The European journal of neuroscience* 11, 604-616.

Berridge CW & Abercrombie ED. (1999). Relationship between locus coeruleus discharge rates and rates of norepinephrine release within neocortex as assessed by in vivo microdialysis. *Neuroscience* 93, 1263-1270.

Berridge CW, Bolen SJ, Manley MS & Foote SL. (1996). Modulation of forebrain electroencephalographic activity in halothane-anesthetized rat via actions of noradrenergic beta-receptors within the medial septal region. *J Neurosci* 16, 7010-7020.

Berridge CW & Dunn AJ. (1989). Restraint-stress-induced changes in exploratory behavior appear to be mediated by norepinephrine-stimulated release of CRF. *J Neurosci* 9, 3513-3521.

Berridge CW & Dunn AJ. (1990). DSP-4-induced depletion of brain norepinephrine produces opposite effects on exploratory behavior 3 and 14 days after treatment. *Psychopharmacology* 100, 504-508.

Berridge CW & Espana RA. (2000). Synergistic sedative effects of noradrenergic alpha(1)- and beta-receptor blockade on forebrain electroencephalographic and behavioral indices. *Neuroscience* 99, 495-505.

Berridge CW & Foote SL. (1991). Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *J Neurosci* 11, 3135-3145.

Berridge CW & Foote SL. (1996). Enhancement of behavioral and electroencephalographic indices of waking following stimulation of noradrenergic beta-receptors within the medial septal region of the basal forebrain. *J Neurosci* 16, 6999-7009.

Berridge CW, Isaac SO & Espana RA. (2003). Additive wake-promoting actions of medial basal forebrain noradrenergic alpha1- and beta-receptor stimulation. *Behavioral neuroscience* 117, 350-359.

Berridge CW & Morris MF. (2000). Amphetamine-induced activation of forebrain EEG is prevented by noradrenergic beta-receptor blockade in the halothane-anesthetized rat. *Psychopharmacology* 148, 307-313.

Berridge CW, O'Neil J & Wifler K. (1999). Amphetamine acts within the medial basal forebrain to initiate and maintain alert waking. *Neuroscience* 93, 885-896.

Berridge CW & O'Neill J. (2001). Differential sensitivity to the wake-promoting actions of norepinephrine within the medial preoptic area and the substantia innominata. *Behavioral neuroscience* 115, 165-174.

- Berridge CW, Page ME, Valentino RJ & Foote SL. (1993). Effects of locus coeruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *Neuroscience* 55, 381-393.
- Berridge CW, Stratford TL, Foote SL & Kelley AE. (1997). Distribution of dopamine beta-hydroxylase-like immunoreactive fibers within the shell subregion of the nucleus accumbens. *Synapse* 27, 230-241.
- Berridge CW & Waterhouse BD. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 42, 33-84.
- Berridge CW & Wifler K. (2000). Contrasting effects of noradrenergic beta-receptor blockade within the medial septal area on forebrain electroencephalographic and behavioral activity state in anesthetized and unanesthetized rat. *Neuroscience* 97, 543-552.
- Berson DM, Dunn FA & Takao M. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 295, 1070-1073.
- Bertrand F & Hugelin A. (1971). Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: pneumotaxic mechanisms. *Journal of neurophysiology* 34, 189-207.
- Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED & Whaley RD. (1956). Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *The American journal of medicine* 21, 811-818.
- Bicknell RJ. (1988). Optimizing release from peptide hormone secretory nerve terminals. *The Journal of experimental biology* 139, 51-65.
- Bicknell RJ & Leng G. (1981). Relative efficiency of neural firing patterns for vasopressin release in vitro. *Neuroendocrinology* 33, 295-299.
- Billiard M, Salva MQ, De Koninck J, Besset A, Touchon J & Cadilhac J. (1986). Daytime sleep characteristics and their relationships with night sleep in the narcoleptic patient. *Sleep* 9, 167-174.
- Birnbaum S, Gobeske KT, Auerbach J, Taylor JR & Arnsten AF. (1999). A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1-adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex. *Biological psychiatry* 46, 1266-1274.
- Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M, Vijayraghavan S, Bloom AK, Davis DJ, Gobeske KT, Sweatt JD, Manji HK & Arnsten AF. (2004). Protein kinase C

overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science* 306, 882-884.

Bitsios P, Prettyman R & Szabadi E. (1996a). Changes in autonomic function with age: a study of pupillary kinetics in healthy young and old people. *Age and ageing* 25, 432-438.

Bitsios P, Schiza SE, Giakoumaki SG, Savidou K, Alegakis AK & Sifafakas N. (2006). Pupil miosis within 5 minutes in darkness is a valid and sensitive quantitative measure of alertness: application in daytime sleepiness associated with sleep apnea. *Sleep* 29, 1482-1488.

Bitsios P, Szabadi E & Bradshaw CM. (1996b). The inhibition of the pupillary light reflex by the threat of an electric shock : a potential laboratory model of human anxiety. *Journal of psychopharmacology* 10, 279-287.

Bitsios P, Szabadi E & Bradshaw CM. (1998). The effects of clonidine on the fear-inhibited light reflex. *Journal of psychopharmacology* 12, 137-145.

Bitsios P, Szabadi E & Bradshaw CM. (2002). Relationship of the 'fear-inhibited light reflex' to the level of state/trait anxiety in healthy subjects. *Int J Psychophysiol* 43, 177-184.

Bjorvatn B, Fagerland S, Eid T & Ursin R. (1997). Sleep/waking effects of a selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist given systemically as well as perfused in the dorsal raphe nucleus in rats. *Brain research* 770, 81-88.

Bleakman D & Lodge D. (1998). Neuropharmacology of AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology* 37, 1187-1204.

Bliwise DL, Carskadon MA, Seidel WF, Nekich JC & Dement WC. (1991). MSLT-defined sleepiness and neuropsychological test performance do not correlate in the elderly. *Neurobiology of aging* 12, 463-468.

Bloor BC & Flacke WE. (1982). Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesthesia and analgesia* 61, 741-745.

Bobillier P, Seguin S, Petitjean F, Salvart D, Touret M & Jouvet M. (1976). The raphe nuclei of the cat brain stem: a topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain research* 113, 449-486.

Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH, Barbagli B, Fort P & Luppi PH. (2002). The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and

maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *The European journal of neuroscience* 16, 1959-1973.

Bond AJ & Lader MH. (1974). The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol* 47, 211-218.

Bonnet M. (2000). Sleep deprivation. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd edition, ed. Kryger M, Roth T & Dement W, pp. 53-71. WB Saunders, Philadelphia.

Bonnet MH & Arand DL. (1998). Sleepiness as measured by modified multiple sleep latency testing varies as a function of preceding activity. *Sleep* 21, 477-483.

Boothman LJ & Sharp T. (2005). A role for midbrain raphe gamma aminobutyric acid neurons in 5-hydroxytryptamine feedback control. *Neuroreport* 16, 891-896.

Borbely AA. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology* 1, 195-204.

Borbely AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I & Lehmann D. (1981). Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 51, 483-495.

Borsci G, Boccardi M, Rossi R, Rossi G, Perez J, Bonetti M & Frisoni GB. (2009). Alexithymia in healthy women: a brain morphology study. *Journal of affective disorders* 114, 208-215.

Borsody MK & Weiss JM. (1996). Influence of corticotropin-releasing hormone on electrophysiological activity of locus coeruleus neurons. *Brain research* 724, 149-168.

Botchkina GI, Meistrell ME, 3rd, Botchkina IL & Tracey KJ. (1997). Expression of TNF and TNF receptors (p55 and p75) in the rat brain after focal cerebral ischemia. *Molecular medicine* 3, 765-781.

Böttcher M, Lütke W & Schäfer HG. (1995). Konzentrationswirkungsbeziehung zwischen dem Pupillendurchmesser und den Serumspiegeln psychotroper Substanzen. *Anästhesiol Intensiv med Notfallmed Schmerzther*, 30:119.

Bourgin P, Escourrou P, Gaultier C & Adrien J. (1995). Induction of rapid eye movement sleep by carbachol infusion into the pontine reticular formation in the rat. *Neuroreport* 6, 532-536.



Bourgin P, Huitron-Resendiz S, Spier AD, Fabre V, Morte B, Criado JR, Sutcliffe JG, Henriksen SJ & de Lecea L. (2000). Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci* 20, 7760-7765.

Bourne PR, Smith SA & Smith SE. (1979). Dynamics of the light reflex and the influence of age on the human pupil measured by television pupillometry proceedings. *The Journal of physiology* 293, 1P.

Boutrel B & Koob GF. (2004). What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep* 27, 1181-1194.

Boutrel B, Monaca C, Hen R, Hamon M & Adrien J. (2002). Involvement of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in homeostatic and stress-induced adaptive regulations of paradoxical sleep: studies in 5-HT<sub>1A</sub> knock-out mice. *J Neurosci* 22, 4686-4692.

Boxer Wachler BS & Krueger RR. (2000). Agreement and repeatability of pupillometry using videokeratography and infrared devices. *Journal of cataract and refractive surgery* 26, 35-40.

Boyajian CL & Leslie FM. (1987). Pharmacological evidence for alpha-2 adrenoceptor heterogeneity: differential binding properties of [3H]rauwolscine and [3H]idazoxan in rat brain. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 241, 1092-1098.

Brack T, Thuer I, Clarenbach CF, Senn O, Noll G, Russi EW & Bloch KE. (2007). Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality. *Chest* 132, 1463-1471.

Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA & Hoffstein V. (1986). Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine* 315, 1327-1331.

Breder CD, Dinarello CA & Saper CB. (1988). Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* 240, 321-324.

Breder CD, Tsujimoto M, Terano Y, Scott DW & Saper CB. (1993). Distribution and characterization of tumor necrosis factor-alpha-like immunoreactivity in the murine central nervous system. *The Journal of comparative neurology* 337, 543-567.

Bredow S, Taishi P, Obel F, Jr., Guha-Thakurta N & Krueger JM. (1996). Hypothalamic growth hormone-releasing hormone mRNA varies across the day in rats. *Neuroreport* 7, 2501-2505.

Bredt DS, Glatt CE, Hwang PM, Fotuhi M, Dawson TM & Snyder SH. (1991). Nitric oxide synthase protein and mRNA are discretely localized in neuronal populations of the mammalian CNS together with NADPH diaphorase. *Neuron* 7, 615-624.

Bredt DS, Hwang PM & Snyder SH. (1990). Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 347, 768-770.

Bredt DS & Snyder SH. (1992). Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 8, 3-11.

Brooks DC & Bizzi E. (1963). Brain Stem Electrical Activity During Deep Sleep. *Archives italiennes de biologie* 101, 648-665.

Brooks DC & Gershon MD. (1971). Eye movement potentials in the oculomotor and visual systems of the cat: a comparison of reserpine induced waves with those present during wakefulness and rapid eye movement sleep. *Brain research* 27, 223-239.

Brooks DC & Gershon MD. (1972a). An analysis of the effect of reserpine upon ponto-geniculo-occipital wave activity in the cat. *Neuropharmacology* 11, 499-510.

Brooks DC & Gershon MD. (1977). Amine repletion in the reserpinized cat: effect upon PGO waves and REM sleep. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 42, 35-47.

Brooks DC, Gershon MD & Simon RP. (1972b). Brain stem serotonin depletion and ponto-geniculo-occipital wave activity in the cat treated with reserpine. *Neuropharmacology* 11, 511-520.

Broughton R. (1982). Performance and evoked potential measures of various states of daytime sleepiness. *Sleep* 5 Suppl 2, S135-146.

Broughton R, Dunham W, Newman J, Lutley K, Duschesne P & Rivers M. (1988). Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-cataplexy compared to matched controls. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 70, 473-481.

Brown IG, Zamel N & Hoffstein V. (1986). Pharyngeal cross-sectional area in normal men and women. *J Appl Physiol* 61, 890-895.

Brown RE, Sergeeva O, Eriksson KS & Haas HL. (2001b). Orexin A excites serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of the rat. *Neuropharmacology* 40, 457-459.

Brown RE, Sergeeva OA, Eriksson KS & Haas HL. (2002). Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline). *J Neurosci* 22, 8850-8859.

Brown RE, Stevens DR & Haas HL. (2001a). The physiology of brain histamine. *Progress in neurobiology* 63, 637-672.

Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE & Goldman PS. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205, 929-932.

Bunge SA, Ochsner KN, Desmond JE, Glover GH & Gabrieli JD. (2001). Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain* 124, 2074-2086.

Burger CD, Stanson AW, Sheedy PF, 2nd, Daniels BK & Shepard JW, Jr. (1992). Fast-computed tomography evaluation of age-related changes in upper airway structure and function in normal men. *The American review of respiratory disease* 145, 846-852.

Bushnell MC, Goldberg ME & Robinson DL. (1981). Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. *Journal of neurophysiology* 46, 755-772.

Butler PD, Weiss JM, Stout JC & Nemeroff CB. (1990). Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus coeruleus. *J Neurosci* 10, 176-183.

Buttner-Ennever JA & Henn V. (1976). An autoradiographic study of the pathways from the pontine reticular formation involved in horizontal eye movements. *Brain research* 108, 155-164.

Buzsaki G, Bickford RG, Ponomareff G, Thal LJ, Mandel R & Gage FH. (1988). Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *J Neurosci* 8, 4007-4026.

Buzsaki G, Kennedy B, Solt VB & Ziegler M. (1991). Noradrenergic Control of Thalamic Oscillation: the Role of alpha-2 Receptors. *The European journal of neuroscience* 3, 222-229.

Buzsaki G, Leung LW & Vanderwolf CH. (1983). Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain research* 287, 139-171.

Bylund DB, Blaxall HS, Iversen LJ, Caron MG, Lefkowitz RJ & Lomasney JW. (1992). Pharmacological characteristics of alpha 2-adrenergic receptors: comparison of pharmacologically defined subtypes with subtypes identified by molecular cloning. *Molecular pharmacology* 42, 1-5.

Caballero A & De Andres I. (1986). Unilateral lesions in locus coeruleus area enhance paradoxical sleep. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 64, 339-346.

Cai JX, Ma YY, Xu L & Hu XT. (1993). Reserpine impairs spatial working memory performance in monkeys: reversal by the alpha 2-adrenergic agonist clonidine. *Brain research* 614, 191-196.

Calaresu FR, Ciriello J & Mogenson GJ. (1976). Identification of pathways mediating cardiovascular responses elicited by stimulation of the septum in the rat. *The Journal of physiology* 260, 515-530.

Caldwell J & Ramspott S. (1998). Effects of task duration on sensitivity using the multi-attribute task battery. *Behav Res Methods, Instrum Comp* 30, 651-660.

Cali JJ, Zwaagstra JC, Mons N, Cooper DM & Krupinski J. (1994). Type VIII adenylyl cyclase. A Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-stimulated enzyme expressed in discrete regions of rat brain. *The Journal of biological chemistry* 269, 12190-12195.

Campbell SS & Zuley J. (1989). *Napping in time-free environments. Sleep and Alertness: Chronobiological, Behavioral, and Medical Aspects of Napping*. ed. Dinges DF & Broughton RJ. Raven, New York.

Candia O, Rossi GF & Sekino T. (1967). Brain stem structures responsible for the electroencephalographic patterns of desynchronized sheep. *Science* 155, 720-722.

Cape EG & Jones BE. (1998). Differential modulation of high-frequency gamma-electroencephalogram activity and sleep-wake state by noradrenaline and serotonin microinjections into the region of cholinergic basal ganglia neurons. *J Neurosci* 18, 2653-2666.

Cardinali DP. (2000). The human body circadian: How the biologic clock influences sleep and emotion. *Neuro endocrinology letters* 21, 9-15.

Carli G, Armengol V & Zanchetti A. (1963). Electroencephalographic desynchronization during deep sleep after destruction of midbrain-limbic pathways in the cat. *Science* 140, 677-679.

Carli G, Armengol V & Zanchetti A. (1965). Brain stem-limbic connections, and the electrographic aspects of deep sleep in the cat. *Archives italiennes de biologie* 103, 725-750.

Carli G & Zanchetti A. (1965). A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat. *Archives italiennes de biologie* 103, 751-788.

Carli M, Robbins TW, Evenden JL & Everitt BJ. (1983). Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task in rats; implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behavioural brain research* 9, 361-380.

Carpenter MB & Sutin J. (1983 ). *Human Neuroanatomy*. Williams and Wilkins Company, Baltimore.

Carskadon MA. (1990). Patterns of sleep and sleepiness in adolescents. *Pediatrician* 17, 5-12.

Carskadon MA & Dement WC. (1975). Sleep studies on a 90-minute day. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 39, 145-155.

Carskadon MA & Dement WC. (1981). Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. *Psychophysiology* 18, 107-113.

Carskadon MA & Dement WC. (1982a). Nocturnal determinants of daytime sleepiness. *Sleep* 5 Suppl 2, S73-81.

Carskadon MA & Dement WC. (1982b). The multiple sleep latency test: what does it measure? *Sleep* 5 Suppl 2, S67-72.

Carskadon MA & Dement WC. (1987). Normal human sleep : An overview. In *Principles and practice of sleep medicine*, ed. Kryger MH, Roth T & Dement WC, pp. 15-26. WC Saunders, Philadelphia.

Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Guilleminault C, Zarcone VP & Spiegel R. (1976). Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia. *The American journal of psychiatry* 133, 1382-1388.

Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR & Keenan S. (1986). Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 9, 519-524.

Carskadon MA, Harvey K, Duke P, Anders TF, Litt IF & Dement WC. (1980). Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep* 2, 453-460.

Casagrande M, Violani C, Curcio G & Bertini M. (1997). Assessing vigilance through a brief pencil and paper letter cancellation task (LCT): effects of one night of sleep deprivation and of the time of day. *Ergonomics* 40, 613-630.

Cassone VM, Chesworth MJ & Armstrong SM. (1986). Entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin depends upon the hypothalamic suprachiasmatic nuclei. *Physiology & behavior* 36, 1111-1121.

Castaneda E, Whishaw IQ & Robinson TE. (1990). Changes in striatal dopamine neurotransmission assessed with microdialysis following recovery from a bilateral 6-OHDA lesion: variation as a function of lesion size. *J Neurosci* 10, 1847-1854.

Cedarbaum JM & Aghajanian GK. (1978). Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. *The Journal of comparative neurology* 178, 1-16.

Cespuglio R, Faradji H, Gomez ME & Jouvet M. (1981). Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep-waking cycle of semi-chronic prepared cats. *Neuroscience letters* 24, 133-138.

Cespuglio R, Gomez ME, Faradji H & Jouvet M. (1982). Alterations in the sleep-waking cycle induced by cooling of the locus coeruleus area. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 54, 570-578.

Cespuglio R, Gomez ME, Walker E & Jouvet M. (1979). [Effect of cooling and electrical stimulation of nuclei of raphe system on states of alertness in cat]. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 47, 289-308.

Chagoya de Sanchez V, Hernandez Munoz R, Suarez J, Vidrio S, Yanez L & Diaz Munoz M. (1993). Day-night variations of adenosine and its metabolizing enzymes in the brain cortex of the rat--possible physiological significance for the energetic homeostasis and the sleep-wake cycle. *Brain research* 612, 115-121.

Chai CY & Wang SC. (1962). Localization of central cardiovascular control mechanism in lower brain stem of the cat. *The American journal of physiology* 202, 25-30.

Chang KC, Yang JJ, Liao JF, Wang CH, Chiu TH & Hsu FC. (2006). Chronic hypobaric hypoxia induces tolerance to acute hypoxia and up-regulation in alpha-2 adrenoceptor in rat locus coeruleus. *Brain research* 1106, 82-90.

Chao LL & Knight RT. (1997). Prefrontal deficits in attention and inhibitory control with aging. *Cereb Cortex* 7, 63-69.

Chapman LJ, Chapman JP & Miller EN. (1982). Reliabilities and intercorrelations of eight measures of proneness to psychosis. *Journal of consulting and clinical psychology* 50, 187-195.

Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE, Redmond DE, Leckman JF, Maas JW & Roth RH. (1981). Presynaptic adrenergic receptor sensitivity in depression. The effect of long-term desipramine treatment. *Archives of general psychiatry* 38, 1334-1340.

Chase MH, Enomoto S, Murakami T, Nakamura Y & Taira M. (1981). Intracellular potential of medullary reticular neurons during sleep and wakefulness. *Experimental neurology* 71, 226-233.

Chase MH, Soja PJ & Morales FR. (1989). Evidence that glycine mediates the postsynaptic potentials that inhibit lumbar motoneurons during the atonia of active sleep. *J Neurosci* 9, 743-751.

Chaulk PC & Harley CW. (1998). Intracerebroventricular norepinephrine potentiation of the perforant path-evoked potential in dentate gyrus of anesthetized and awake rats: A role for both alpha- and beta-adrenoceptor activation. *Brain research* 787, 59-70.

Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB & Yanagisawa M. (1999). Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98, 437-451.

Cheng B, Christakos S & Mattson MP. (1994). Tumor necrosis factors protect neurons against metabolic-excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis. *Neuron* 12, 139-153.

Chervin RD, Kraemer HC & Guilleminault C. (1995). Correlates of sleep latency on the multiple sleep latency test in a clinical population. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 95, 147-153.

Cheshire K, Engleman H, Deary I, Shapiro C & Douglas NJ. (1992). Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Archives of internal medicine* 152, 538-541.

Christie MJ & Jelinek HF. (1993). Dye-coupling among neurons of the rat locus coeruleus during postnatal development. *Neuroscience* 56, 129-137.

Christie MJ, Williams JT & North RA. (1989). Electrical coupling synchronizes subthreshold activity in locus coeruleus neurons in vitro from neonatal rats. *J Neurosci* 9, 3584-3589.

Chu N & Bloom FE. (1973). Norepinephrine-containing neurons: changes in spontaneous discharge patterns during sleeping and waking. *Science* 179, 908-910.

Chu NS & Bloom FE. (1974). Activity patterns of catecholamine-containing pontine neurons in the dorso-lateral tegmentum of unrestrained cats. *Journal of neurobiology* 5, 527-544.

Ciriello J & Calaresu FR. (1977). Descending hypothalamic pathways with cardiovascular function in the cat: a silver impregnation study. *Experimental neurology* 57, 561-580.

Clark CR, Geffen GM & Geffen LB. (1987). Catecholamines and attention. I: Animal and clinical studies. *Neurosci Biobehav Rev* 11, 341-352.

Clark CR, Geffen GM & Geffen LB. (1989). Catecholamines and the covert orientation of attention in humans. *Neuropsychologia* 27, 131-139.

Clark FM & Proudfit HK. (1991). The projection of noradrenergic neurons in the A7 catecholamine cell group to the spinal cord in the rat demonstrated by anterograde tracing combined with immunocytochemistry. *Brain research* 547, 279-288.

Clavier RM. (1979). Afferent projections to the self-stimulation regions of the dorsal pons, including the locus coeruleus, in the rat as demonstrated by the horseradish peroxidase technique. *Brain research bulletin* 4, 497-504.

Clodore M, Benoit O, Foret J & Bouard G. (1990). The Multiple Sleep Latency Test: individual variability and time of day effect in normal young adults. *Sleep* 13, 385-394.

Cloninger CR. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of general psychiatry* 44, 573-588.

Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM & Wetzel RD. (1994). *The Temperament and Character Inventory (TCI): a guide to its development and use*. Center for Psychobiology of Personality, St. Louis.

Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM & Wetzel RD. (1999). *Das Temperament- und Character-Inventar. Manual*. Swets and Zeitlinger, Frankfurt.



Cloninger CR, Svrakic DM & Przybeck TR. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of general psychiatry* 50, 975-990.

Cluydts R, De Valck E, Verstraeten E & Theys P. (2002). Daytime sleepiness and its evaluation. *Sleep medicine reviews* 6, 83-96.

Cohen B & Komatsuzaki A. (1972). Eye movements induced by stimulation of the pontine reticular formation: evidence for integration in oculomotor pathways. *Experimental neurology* 36, 101-117.

Cohen MI. (1971). Switching of the respiratory phases and evoked phrenic responses produced by rostral pontine electrical stimulation. *The Journal of physiology* 217, 133-158.

Coles SK, Iles JF & Nicolopoulos-Stournaras S. (1989). The mesencephalic centre controlling locomotion in the rat. *Neuroscience* 28, 149-157.

Collette F, Van der Linden M, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A & Salmon E. (2001). The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *NeuroImage* 14, 258-267.

Collier TJ, Gash DM & Sladek JR, Jr. (1988). Transplantation of norepinephrine neurons into aged rats improves performance of a learned task. *Brain research* 448, 77-87.

Collins P, Roberts AC, Dias R, Everitt BJ & Robbins TW. (1998). Perseveration and strategy in a novel spatial self-ordered sequencing task for nonhuman primates: effects of excitotoxic lesions and dopamine depletions of the prefrontal cortex. *Journal of cognitive neuroscience* 10, 332-354.

Connors BW & Gutnick MJ. (1990). Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends in neurosciences* 13, 99-104.

Connors BW, Gutnick MJ & Prince DA. (1982). Electrophysiological properties of neocortical neurons in vitro. *Journal of neurophysiology* 48, 1302-1320.

Consolazione A, Priestley JV & Cuello AC. (1984). Serotonin-containing projections to the thalamus in the rat revealed by a horseradish peroxidase and peroxidase antiperoxidase double-staining technique. *Brain research* 322, 233-243.

Conti LH & Foote SL. (1996). Reciprocal cross-desensitization of locus coeruleus electrophysiological responsivity to corticotropin-releasing factor and stress. *Brain research* 722, 19-29.

Corcos M, Guilbaud O, Speranza M, Paterniti S, Loas G, Stephan P & Jeammet P. (2000). Alexithymia and depression in eating disorders. *Psychiatry research* 93, 263-266.

Cordeau JP, Moreau A, Beaulnes A & Laurin C. (1963). Eeg and Behavioral Changes Following Microinjections of Acetylcholine and Adrenaline in the Brain Stem of Cats. *Archives italiennes de biologie* 101, 30-47.

Corr PJ & Kumari V. (2000). Individual differences in mood reactions to d-amphetamine: a test of three personality factors. *Journal of psychopharmacology* 14, 371-377.

Couve A, Moss SJ & Pangalos MN. (2000). GABAB receptors: a new paradigm in G protein signaling. *Molecular and cellular neurosciences* 16, 296-312.

Cuello AC & Sofroniew MV. (1984). The anatomy of the CNS cholinergic neurons. *Trends Neurosci* 7, 74-78.

Cummings S, Elde R, Ells J & Lindall A. (1983). Corticotropin-releasing factor immunoreactivity is widely distributed within the central nervous system of the rat: an immunohistochemical study. *J Neurosci* 3, 1355-1368.

Cunningham DJ, Stolwijk JA, Murakami N & Hardy JD. (1967). Responses of neurons in the preoptic area to temperature, serotonin, and epinephrine. *The American journal of physiology* 213, 1570-1581.

Cunningham JT, Nissen R & Renaud LP. (1993). Norepinephrine injections in diagonal band of Broca selectively reduced the activity of vasopressin supraoptic neurons in the rat. *Brain research* 610, 152-155.

Curthoys IS, Nakao S & Markham CH. (1981). Cat medial pontine reticular neurons related to vestibular nystagmus: firing pattern, location and projection. *Brain research* 222, 75-94.

Curtis AL, Drolet G & Valentino RJ. (1993). Hemodynamic stress activates locus coeruleus neurons of unanesthetized rats. *Brain research bulletin* 31, 737-744.

Curtis AL, Lechner SM, Pavcovich LA & Valentino RJ. (1997). Activation of the locus coeruleus noradrenergic system by intracoerulear microinfusion of corticotropin-releasing factor: effects on discharge rate, cortical norepinephrine levels and cortical electroencephalographic activity. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 281, 163-172.

Curtis AL, Pavcovich LA, Grigoriadis DE & Valentino RJ. (1995). Previous stress alters corticotropin-releasing factor neurotransmission in the locus coeruleus. *Neuroscience* 65, 541-550.

Curtis AL, Pavcovich LA & Valentino RJ. (1999). Long-term regulation of locus ceruleus sensitivity to corticotropin-releasing factor by swim stress. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 289, 1211-1219.

Curtis DR, Hosli L & Johnston GA. (1968). A pharmacological study of the depression of spinal neurones by glycine and related amino acids. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 6, 1-18.

Dagher A, Owen AM, Boecker H & Brooks DJ. (1999). Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain* 122 ( Pt 10), 1973-1987.

Dahlstrom A & Fuxe K. (1964). Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* 20, 398-399.

Daikoku S, Kawano H, Noguchi M, Nakanishi J, Tokuzen M, Chihara K & Nagatsu I. (1986). GRF neurons in the rat hypothalamus. *Brain research* 399, 250-261.

Dalley JW, Cardinal RN & Robbins TW. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev* 28, 771-784.

Damasio A. (1999). *The feeling of what happens*. Harcourt Brace, New York.

Damasio AR. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society London Biological Sciences* 351, 1413-1420.

Danker-Hopfe H, Kraemer S, Dorn H, Schmidt A, Ehlert I & Herrmann WM. (2001). Time-of-day variations in different measures of sleepiness (MSLT, pupillography, and SSS) and their interrelations. *Psychophysiology* 38, 828-835.

Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, Sakurai T, Yanagisawa M & Nakazato M. (1999). Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, 748-753.

Datta S. (1995). Neuronal activity in the peribrachial area: relationship to behavioral state control. *Neurosci Biobehav Rev* 19, 67-84.

- Datta S. (1997). Cellular basis of pontine ponto-geniculo-occipital wave generation and modulation. *Cellular and molecular neurobiology* 17, 341-365.
- Datta S. (2000). Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *J Neurosci* 20, 8607-8613.
- Datta S. (2002). Evidence that REM sleep is controlled by the activation of brain stem pedunclopontine tegmental kainate receptor. *Journal of neurophysiology* 87, 1790-1798.
- Datta S. (2006). Activation of phasic pontine-wave generator: A mechanism for sleep-dependent memory processing. *Sleep and Biological Rhythms* 4, 16-26.
- Datta S, Calvo JM, Quattrochi J & Hobson JA. (1992). Cholinergic microstimulation of the peribrachial nucleus in the cat. I. Immediate and prolonged increases in ponto-geniculo-occipital waves. *Archives italiennes de biologie* 130, 263-284.
- Datta S & Hobson JA. (1994). Neuronal activity in the caudolateral peribrachial pons: relationship to PGO waves and rapid eye movements. *Journal of neurophysiology* 71, 95-109.
- Datta S & Hobson JA. (1995). Suppression of ponto-geniculo-occipital waves by neurotoxic lesions of pontine caudo-lateral peribrachial cells. *Neuroscience* 67, 703-712.
- Datta S, Kumar VM, Chhina GS & Singh B. (1987). Effect of application of serotonin in medial preoptic area on body temperature and sleep-wakefulness. *Indian journal of experimental biology* 25, 681-685.
- Datta S, Kumar VM, Chhina GS & Singh B. (1988). Interrelationship of thermal and sleep-wakefulness changes elicited from the medial preoptic area in rats. *Experimental neurology* 100, 40-50.
- Datta S, Mavanji V, Patterson EH & Ulloor J. (2003). Regulation of rapid eye movement sleep in the freely moving rat: local microinjection of serotonin, norepinephrine, and adenosine into the brainstem. *Sleep* 26, 513-520.
- Datta S, Mavanji V, Ulloor J & Patterson EH. (2004). Activation of phasic pontine-wave generator prevents rapid eye movement sleep deprivation-induced learning impairment in the rat: a mechanism for sleep-dependent plasticity. *J Neurosci* 24, 1416-1427.

Datta S, Mohan Kumar V, Chhina GS & Singh B. (1985). Tonic activity of medial preoptic norepinephrine mechanism for body temperature maintenance in sleeping and awake rats. *Brain research bulletin* 15, 447-451.

Datta S, Paré D, Oakson G & Steriade M. (1989). Thalamic-projecting neurons in the brainstem cholinergic nuclei increases their firing rates one minute in advance of EEG desynchronization associated with REM sleep. *Society of Neuroscience Abstracts* 15, 452.

Datta S, Patterson EH & Siwek DF. (1997). Endogenous and exogenous nitric oxide in the pedunculopontine tegmentum induces sleep. *Synapse* 27, 69-78.

Datta S, Patterson EH & Siwek DF. (1999). Brainstem afferents of the cholinergic pontine wave generation sites in the rat. *Sleep Res Online* 2, 79-82.

Datta S, Patterson EH & Spoley EE. (2001b). Excitation of the pedunculopontine tegmental NMDA receptors induces wakefulness and cortical activation in the rat. *Journal of neuroscience research* 66, 109-116.

Datta S, Phillipson O & Hobson JA. (1993a). Effect of clonidine microinjection in the locus subcoeruleus of cat: REM sleep without atonia. *Sleep and Biological Rhythms* 22, 5.

Datta S & Prutzman SL. (2005). Novel role of brain stem pedunculopontine tegmental adenylyl cyclase in the regulation of spontaneous REM sleep in the freely moving rat. *Journal of neurophysiology* 94, 1928-1937.

Datta S, Quattrochi JJ & Hobson JA. (1993b). Effect of specific muscarinic M2 receptor antagonist on carbachol induced long-term REM sleep. *Sleep* 16, 8-14.

Datta S & Siwek DF. (1997). Excitation of the brain stem pedunculopontine tegmentum cholinergic cells induces wakefulness and REM sleep. *Journal of neurophysiology* 77, 2975-2988.

Datta S & Siwek DF. (2002). Single cell activity patterns of pedunculopontine tegmentum neurons across the sleep-wake cycle in the freely moving rats. *Journal of neuroscience research* 70, 611-621.

Datta S, Siwek DF, Patterson EH & Cipolloni PB. (1998). Localization of pontine PGO wave generation sites and their anatomical projections in the rat. *Synapse* 30, 409-423.

Datta S, Spoley EE, Mavanji VK & Patterson EH. (2002). A novel role of pedunculopontine tegmental kainate receptors: a mechanism of rapid eye movement sleep generation in the rat. *Neuroscience* 114, 157-164.

Datta S, Spoley EE & Patterson EH. (2001a). Microinjection of glutamate into the pedunclopontine tegmentum induces REM sleep and wakefulness in the rat. *American journal of physiology* 280, R752-759.

Davis C, Claridge G & Fox J. (2000). Not just a pretty face: physical attractiveness and perfectionism in the risk for eating disorders. *The International journal of eating disorders* 27, 67-73.

Day J, Damsma G & Fibiger HC. (1991). Cholinergic activity in the rat hippocampus, cortex and striatum correlates with locomotor activity: an in vivo microdialysis study. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 38, 723-729.

De A, Churchill L, Obal F, Jr., Simasko SM & Krueger JM. (2002). GHRH and IL1beta increase cytoplasmic Ca(2+) levels in cultured hypothalamic GABAergic neurons. *Brain research* 949, 209-212.

De Gennaro L, Casagrande M & Andropoli D. (1996). Oculomotor activity as predictor of sleep onset at the multiple sleep latency test. *Journal of sleep research* 5, S45.

De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS, 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM & Sutcliffe JG. (1998). The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, 322-327.

De Sarro GB, Ascoti C, Froio F, Libri V & Nistico G. (1987). Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. *British journal of pharmacology* 90, 675-685.

De Sarro GB, Bagetta G, Ascoti C, Libri V & Nistico G. (1988). Microinfusion of clonidine and yohimbine into locus coeruleus alters EEG power spectrum: effects of aging and reversal by phosphatidylserine. *British journal of pharmacology* 95, 1278-1286.

De Sarro GB, Bagetta G, Ascoti C, Libri V & Nistico G. (1989). Effects of pertussis toxin on the behavioural and ECoG spectrum changes induced by clonidine and yohimbine after their microinfusion into the locus coeruleus. *British journal of pharmacology* 96, 59-64.

Deboer T, Vansteensel MJ, Detari L & Meijer JH. (2003). Sleep states alter activity of suprachiasmatic nucleus neurons. *Nature neuroscience* 6, 1086-1090.

Decary A, Rouleau I & Montplaisir J. (2000). Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep* 23, 369-381.

Delfs JM, Zhu Y, Druhan JP & Aston-Jones GS. (1998). Origin of noradrenergic afferents to the shell subregion of the nucleus accumbens: anterograde and retrograde tract-tracing studies in the rat. *Brain research* 806, 127-140.

Delorme F, Jeannerod M & Jouvet M. (1965). Effets remarquables de la ré-sperine sur l'activité EEG phasique ponto-geniculo-occipitale. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales (Paris)* 159, 900-903.

Dement WC, Carskadon MA & Richardson GS. (1978). Excessive daytime sleepiness in the sleep apnea syndrome. In *Sleep Apnea Syndromes*, ed. Guilleminault C & Dement WC, pp. 23-46. Alan R. Liss, New York.

Dempsey JA. (2005). Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. *Experimental physiology* 90, 13-24.

Descarries L, Berthelet F, Garcia S & Beaudet A. (1986). Dopaminergic projection from nucleus raphe dorsalis to neostriatum in the rat. *The Journal of comparative neurology* 249, 511-520, 484-515.

Descarries L, Watkins KC & Lapierre Y. (1977). Noradrenergic axon terminals in the cerebral cortex of rat. III. Topometric ultrastructural analysis. *Brain research* 133, 197-222.

Detari L, Juhasz G & Kukorelli T. (1984). Firing properties of cat basal forebrain neurones during sleep-wakefulness cycle. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 58, 362-368.

Detari L & Vanderwolf CH. (1987). Activity of identified cortically projecting and other basal forebrain neurones during large slow waves and cortical activation in anaesthetized rats. *Brain research* 437, 1-8.

Deurveilher S & Semba K. (2005). Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience* 130, 165-183.

Deutch AY. (1993). Prefrontal cortical dopamine systems and the elaboration of functional corticostriatal circuits: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* 91, 197-221.

Devauges V & Sara SJ. (1990). Activation of the noradrenergic system facilitates an attentional shift in the rat. *Behavioural brain research* 39, 19-28.

- Diagnostic Classification Steering Committee. (1990). In *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. Thorpy, M. ; Chairman. American Sleep Disorders Association, Rochester.
- Diaz J, Ellison G & Masouka D. (1978). Stages of recovery from central norepinephrine lesions in enriched and impoverished environments: a behavioral and biochemical study. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 31, 117-130.
- Dickman SJ. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *Journal of personality and social psychology* 58, 95-102.
- Dijk DJ, Brunner DP, Beersma DG & Borbely AA. (1990). Electroencephalogram power density and slow wave sleep as a function of prior waking and circadian phase. *Sleep* 13, 430-440.
- Dijk DJ & Czeisler CA. (1995). Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 15, 3526-3538.
- Dimitriou E. (1986). The Eysenck personality questionnaire (EPQ). The validity of the Greek, adult and junior version. *Enkefalos* 12, 41-54.
- Dinarello CA. (1994). The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *Faseb J* 8, 1314-1325.
- Dinges D & Kribbs N. (1991). Performing while sleepy: effects of experimentally induced sleepiness. In *Sleep, sleepiness and performance*, ed. Monk T, pp. 97-128. Wiley, Chichester.
- Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, Aptowicz C & Pack AI. (1997). Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 20, 267-277.
- Dobson CM. (2004). Protein chemistry. In the footsteps of alchemists. *Science* 304, 1259-1262.
- Dohlman HG, Thorner J, Caron MG & Lefkowitz RJ. (1991). Model systems for the study of seven-transmembrane-segment receptors. *Annual review of biochemistry* 60, 653-688.
- Domich L, Oakson G & Steriade M. (1986). Thalamic burst patterns in the naturally sleeping cat: a comparison between cortically projecting and reticularis neurones. *The Journal of physiology* 379, 429-449.



Dorsey CM & al. (2000). Spectroscopy before and after total sleep deprivation in healthy adult men. *Sleep 23 (Suppl. 2)*, A357-A358.

Dorsey CM, Lukas SE, Moore CM, Tartarini WL, Parow AM, Villafuerte RA & Renshaw PF. (2003). Phosphorous<sup>31</sup> magnetic resonance spectroscopy after total sleep deprivation in healthy adult men. *Sleep 26*, 573-577.

Dostrovsky JO, Shah Y & Gray BG. (1983). Descending inhibitory influences from periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, and adjacent reticular formation. II. Effects on medullary dorsal horn nociceptive and nonnociceptive neurons. *Journal of neurophysiology 49*, 948-960.

Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Martin RJ, Hudgel DW & Zwillich CW. (1982a). Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *The American review of respiratory disease 125*, 286-289.

Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK & Zwillich CW. (1982b). Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *The American review of respiratory disease 126*, 758-762.

Drucker-Colin R, Aguilar-Roblero R, Garcia-Hernandez F, Fernandez-Cancino F & Bermudez Rattoni F. (1984). Fetal suprachiasmatic nucleus transplants: diurnal rhythm recovery of lesioned rats. *Brain research 311*, 353-357.

Drummond SP, Brown GG, Stricker JL, Buxton RB, Wong EC & Gillin JC. (1999). Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. *Neuroreport 10*, 3745-3748.

Dudar JD, Wishaw IQ & Szerb JC. (1979). Release of acetylcholine from the hippocampus of freely moving rats during sensory stimulation and running. *Neuropharmacology 18*, 673-678.

Dugovic C, Wauquier A, Leysen JE, Marrannes R & Janssen PA. (1989). Functional role of 5-HT<sub>2</sub> receptors in the regulation of sleep and wakefulness in the rat. *Psychopharmacology 97*, 436-442.

Dunai J, Wilkinson M & Trinder J. (1996). Interaction of chemical and state effects on ventilation during sleep onset. *J Appl Physiol 81*, 2235-2243.

Dunn AJ. (1988). Stress-related activation of cerebral dopaminergic systems. *Annals of the New York Academy of Sciences 537*, 188-205.

Dunn AJ & Berridge CW. (1987). Corticotropin-releasing factor administration elicits a stress-like activation of cerebral catecholaminergic systems. *Pharmacology, biochemistry, and behavior 27*, 685-691.

Dunn AJ & Berridge CW. (1990). Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Brain Res Rev* 15, 71-100.

Dunn AJ & Kramarcy NR. (1984). Neurochemical responses in stress: relationships between the hypothalamic-pituitary-adrenal and catecholamine systems. In *Handbook of Psychopharmacology*, ed. Iversen LL, Iversen SD & Snyder SH, pp. 455-515. Plenum Publishing Corporation, New York.

Dutton A & Dyball RE. (1979). Phasic firing enhances vasopressin release from the rat neurohypophysis. *The Journal of physiology* 290, 433-440.

Dzolic MR, Ukponmwan OE & Saxena PR. (1992). 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonists enhance wakefulness. *Neuropharmacology* 31, 623-633.

Eastman CI, Mistlberger RE & Rechtschaffen A. (1984). Suprachiasmatic nuclei lesions eliminate circadian temperature and sleep rhythms in the rat. *Physiology & behavior* 32, 357-368.

Easton A, Meerlo P, Bergmann B & Turek FW. (2004). The suprachiasmatic nucleus regulates sleep timing and amount in mice. *Sleep* 27, 1307-1318.

Ebstein RP. (2006). The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires. *Molecular psychiatry* 11, 427-445.

Eck MJ & Sprang SR. (1989). The structure of tumor necrosis factor-alpha at 2.6 Å resolution. Implications for receptor binding. *The Journal of biological chemistry* 264, 17595-17605.

Eckert DJ, Malhotra A & Jordan AS. (2009). Mechanisms of apnea. *Progress in cardiovascular diseases* 51, 313-323.

Edgar DM, Dement WC & Fuller CA. (1993). Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci* 13, 1065-1079.

Eggermann E, Serafin M, Bayer L, Machard D, Saint-Mleux B, Jones BE & Muhlethaler M. (2001). Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. *Neuroscience* 108, 177-181.

Ehlers CL, Reed TK & Henriksen SJ. (1986). Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats. *Neuroendocrinology* 42, 467-474.

el Mansari M, Sakai K & Jouvet M. (1989). Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle in freely

moving cats. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 76, 519-529.

el Mansari M, Sakai K & Jouvet M. (1990). Responses of presumed cholinergic mesopontine tegmental neurons to carbachol microinjections in freely moving cats. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 83, 115-123.

Ellis CM, Monk C, Simmons A, Lemmens G, Williams SC, Brammer M, Bullmore E & Parkes JD. (1999). Functional magnetic resonance imaging neuroactivation studies in normal subjects and subjects with the narcoleptic syndrome. Actions of modafinil. *Journal of sleep research* 8, 85-93.

Endicott J & Nee J. (1997). Endicott Work Productivity Scale (EWPS): a new measure to assess treatment effects. *Psychopharmacology bulletin* 33, 13-16.

Endicott J, Nee J, Harrison W & Blumenthal R. (1993). Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacology bulletin* 29, 321-326.

Ennis M & Aston-Jones G. (1988). Activation of locus coeruleus from nucleus paragigantocellularis: a new excitatory amino acid pathway in brain. *J Neurosci* 8, 3644-3657.

Ennis M & Aston-Jones G. (1989a). GABA-mediated inhibition of locus coeruleus from the dorsomedial rostral medulla. *J Neurosci* 9, 2973-2981.

Ennis M & Aston-Jones G. (1989b). Potent inhibitory input to locus coeruleus from the nucleus prepositus hypoglossi. *Brain research bulletin* 22, 793-803.

Erlander MG & Tobin AJ. (1991). The structural and functional heterogeneity of glutamic acid decarboxylase: a review. *Neurochemical research* 16, 215-226.

Erman M, Beckham B, Gardner D & Roffwarg H. (1987). The modified assessment of sleepiness test (MAST). *Sleep Research* 16, 550.

Ernst M, Bolla K, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, Cadet JL, Kimes AS & London ED. (2002). Decision-making in a risk-taking task: a PET study. *Neuropsychopharmacology* 26, 682-691.

Espana RA, Baldo BA, Kelley AE & Berridge CW. (2001). Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 106, 699-715.

Espana RA, Valentino RJ & Berridge CW. (2003). Fos immunoreactivity in hypocretin-synthesizing and hypocretin-1 receptor-expressing neurons: effects of

diurnal and nocturnal spontaneous waking, stress and hypocretin-1 administration. *Neuroscience* 121, 201-217.

Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M, Saper CB & Scammell TE. (2001). Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci* 21, 1656-1662.

Evans MH. (1980). Vasoactive sites in the diencephalon of the rabbit. *Brain research* 183, 329-340.

Evarts EV. (1960). Effects of sleep and waking on spontaneous and evoked discharge of single units in visual cortex. *Federation proceedings* 19, 828-837.

Eysenck HJ & Eysenck S. (1975). *Manual of the EPQ (personality questionnaire)*. Hodder and Stoughton Educational, London.

Eysenck SB & Eysenck HJ. (1978). Impulsiveness and venturesomeness: their position in a dimensional system of personality description. *Psychological reports* 43, 1247-1255.

Eysenck SB & Lara-Cantu A. (1992). [A transcultural study of personality in Mexican and English children]. *Salud publica de Mexico* 34, 50-57.

Eysenck SB & McGurk BJ. (1980). Impulsiveness and venturesomeness in a detention center population. *Psychological reports* 47, 1299-1306.

Eysenck SB, Pearson PR, Easting G & Allsopp JF. (1985). Age norms for impulsiveness, venturesomeness, and empathy in adults. *Personality and Individual Differences* 6, 613-619.

Eysenck SB, White O & Eysenck HJ. (1976). Personality and mental illness. *Psychological reports* 39, 1011-1022.

Fallone GP & al. (2000). Prolonged sleep restriction in 11- and 12-year-old children: effects on behavior, sleepiness, and mood. *Sleep* 23 (Suppl. 2), A28.

Fang J, Wang Y & Krueger JM. (1998). Effects of interleukin-1 beta on sleep are mediated by the type I receptor. *The American journal of physiology* 274, R655-660.

Fardin V, Oliveras JL & Besson JM. (1984). A reinvestigation of the analgesic effects induced by stimulation of the periaqueductal gray matter in the rat. II. Differential characteristics of the analgesia induced by ventral and dorsal PAG stimulation. *Brain research* 306, 125-139.

Feenstra MG. (2000). Dopamine and noradrenaline release in the prefrontal cortex in relation to unconditioned and conditioned stress and reward. *Progress in brain research* 126, 133-163.

Feenstra MG, Teske G, Botterblom MH & De Bruin JP. (1999). Dopamine and noradrenaline release in the prefrontal cortex of rats during classical aversive and appetitive conditioning to a contextual stimulus: interference by novelty effects. *Neuroscience letters* 272, 179-182.

Feenstra MG, Vogel M, Botterblom MH, Joosten RN & de Bruin JP. (2001). Dopamine and noradrenaline efflux in the rat prefrontal cortex after classical aversive conditioning to an auditory cue. *The European journal of neuroscience* 13, 1051-1054.

Felten DL & Sladek JR, Jr. (1983). Monoamine distribution in primate brain V. Monoaminergic nuclei: anatomy, pathways and local organization. *Brain research bulletin* 10, 171-284.

Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M & Cappa SF. (2003). Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain research bulletin* 61, 87-92.

Fernandez A, Sriram TG, Rajkumar S & Chandrasekar AN. (1989). Alexithymic characteristics in rheumatoid arthritis: a controlled study. *Psychotherapy and psychosomatics* 51, 45-50.

Fibiger HC. (1991). Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: a review of recent evidence. *Trends in neurosciences* 14, 220-223.

Findlay AL & Hayward JN. (1969). Spontaneous activity of single neurones in the hypothalamus of rabbits during sleep and waking. *The Journal of physiology* 201, 237-258.

Finlay JM, Zigmond MJ & Abercrombie ED. (1995). Increased dopamine and norepinephrine release in medial prefrontal cortex induced by acute and chronic stress: effects of diazepam. *Neuroscience* 64, 619-628.

Fisher RS, Buchwald NA, Hull CD & Levine MS. (1988). GABAergic basal forebrain neurons project to the neocortex: the localization of glutamic acid decarboxylase and choline acetyltransferase in feline corticopetal neurons. *The Journal of comparative neurology* 272, 489-502.

FitzSimon JS, Waring SC, Kokmen E, McLaren JW & Brubaker RF. (1997). Response of the pupil to tropicamide is not a reliable test for Alzheimer disease. *Archives of neurology* 54, 155-159.

Florin-Lechner SM, Druhan JP, Aston-Jones G & Valentino RJ. (1996). Enhanced norepinephrine release in prefrontal cortex with burst stimulation of the locus coeruleus. *Brain research* 742, 89-97.

Floyd RA & Krueger JM. (1997). Diurnal variation of TNF alpha in the rat brain. *Neuroreport* 8, 915-918.

Folkhard S & Akerstedt T. (1987). Towards a model for the prediction of alertness and/or fatigue on different sleep/wake schedules. In *Contemporary Advances in Shift-work Research: Theoretical and Practical Aspects in the Late Eighties*, ed. Oginski A, Polorski J & Rutenfranz J, pp. 231-240. Medical Academy, Krakow.

Foote SL, Aston-Jones G & Bloom FE. (1980). Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 77, 3033-3037.

Foote SL & Aston-Jones GS. (1995). Pharmacology and physiology of central noradrenergic systems. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, ed. Bloom FE & Kuroiwa T, pp. 335-345. Raven Press, New York.

Foote SL, Berridge CW, Adams LM & Pineda JA. (1991). Electrophysiological evidence for the involvement of the locus coeruleus in alerting, orienting, and attending. *Progress in brain research* 88, 521-532.

Foote SL, Bloom FE & Aston-Jones G. (1983). Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiological reviews* 63, 844-914.

Foote SL & Morrison JH. (1987). Extrathalamic modulation of cortical function. *Annual review of neuroscience* 10, 67-95.

Ford B, Holmes CJ, Mainville L & Jones BE. (1995). GABAergic neurons in the rat pontomesencephalic tegmentum: codistribution with cholinergic and other tegmental neurons projecting to the posterior lateral hypothalamus. *The Journal of comparative neurology* 363, 177-196.

Fornal C, Auerbach S & Jacobs BL. (1985). Activity of serotonin-containing neurons in nucleus raphe magnus in freely moving cats. *Experimental neurology* 88, 590-608.

Fountoulakis KN, Iacovides A, Kleanthous S, Samolis S, Gougoulias K, St Kaprinis G & Bech P. (2003). The Greek translation of the symptoms rating scale for depression and anxiety: preliminary results of the validation study. *BMC psychiatry* 3, 21.

Freeman A, Ciliax B, Bakay R, Daley J, Miller RD, Keating G, Levey A & Rye D. (2001). Nigrostriatal collaterals to thalamus degenerate in parkinsonian animal models. *Annals of neurology* 50, 321-329.

Freyberger H. (1977). Supportive psychotherapeutic techniques in primary and secondary alexithymia. *Psychotherapy and psychosomatics* 28, 337-342.

Freyberger H, Kunsebeck HW, Lempa W, Wellmann W & Avenarius HJ. (1985). Psychotherapeutic interventions in alexithymic patients. With special regard to ulcerative colitis and Crohn patients. *Psychotherapy and psychosomatics* 44, 72-81.

Friedman S, Vila G, Even C, Timsit J, Boitard C, Dardennes R, Guelfi JD & Mouren-Simeoni MC. (2003). Alexithymia in insulin-dependent diabetes mellitus is related to depression and not to somatic variables or compliance. *Journal of psychosomatic research* 55, 285-287.

Fritschy JM & Grzanna R. (1992). Restoration of ascending noradrenergic projections by residual locus coeruleus neurons: compensatory response to neurotoxin-induced cell death in the adult rat brain. *The Journal of comparative neurology* 321, 421-441.

Fukui H, Murai T, Fukuyama H, Hayashi T & Hanakawa T. (2005). Functional activity related to risk anticipation during performance of the Iowa Gambling Task. *NeuroImage* 24, 253-259.

Fulda S & Schulz H. (2001). Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep medicine reviews* 5, 423-445.

Fung SJ, Boxer PA, Morales FR & Chase MH. (1982). Hyperpolarizing membrane responses induced in lumbar motoneurons by stimulation of the nucleus reticularis pontis oralis during active sleep. *Brain research* 248, 267-273.

Fuster JM. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron* 30, 319-333.

Gabriel SM, Knott PJ & Haroutunian V. (1995). Alterations in cerebral cortical galanin concentrations following neurotransmitter-specific subcortical lesions in the rat. *J Neurosci* 15, 5526-5534.

- Gacek RR. (1979). Location of abducens afferent neurons in the cat. *Experimental neurology* 64, 342-353.
- Gamlin PD & Reiner A. (1991). The Edinger-Westphal nucleus: sources of input influencing accommodation, pupilloconstriction, and choroidal blood flow. *The Journal of comparative neurology* 306, 425-438.
- Gamlin PD, Zhang H & Clarke RJ. (1995). Luminance neurons in the pretectal olivary nucleus mediate the pupillary light reflex in the rhesus monkey. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 106, 169-176.
- Gao B, Fritschy JM, Benke D & Mohler H. (1993). Neuron-specific expression of GABAA-receptor subtypes: differential association of the alpha 1- and alpha 3-subunits with serotonergic and GABAergic neurons. *Neuroscience* 54, 881-892.
- Garcia-Rill E, Skinner RD, Conrad C, Mosley D & Campbell C. (1986). Projections of the mesencephalic locomotor region in the rat. *Brain research bulletin* 17, 33-40.
- Garcia-Rill E, Skinner RD & Fitzgerald JA. (1983). Activity in the mesencephalic locomotor region during locomotion. *Experimental neurology* 82, 609-622.
- Gardi J, Obal F, Jr., Fang J, Zhang J & Krueger JM. (1999). Diurnal variations and sleep deprivation-induced changes in rat hypothalamic GHRH and somatostatin contents. *The American journal of physiology* 277, R1339-1344.
- Gassel MM, Ghelarducci B, Marchiafava PL & Pompeiano O. (1964). Phasic Changes in Blood Pressure and Heart Rate During the Rapid Eye Movement Episodes of Desynchronized Sleep in Unrestrained Cats. *Archives italiennes de biologie* 102, 530-544.
- Gatti PJ, Hill KJ, Da Silva AM, Norman WP & Gillis RA. (1988). Central nervous system site of action for the hypotensive effect of clonidine in the cat. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 245, 373-380.
- Gaus SE, Strecker RE, Tate BA, Parker RA & Saper CB. (2002). Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience* 115, 285-294.
- Gauthier P, Arnaud C, Gandolfo G & Gottesmann C. (1997). Influence of a GABA(B) receptor antagonist on the sleep-waking cycle in the rat. *Brain research* 773, 8-14.



George CF, Boudreau AC & Smiley A. (1997). Effects of nasal CPAP on simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 52, 648-653.

George R, Haslett WL & Jenden DJ. (1964). A Cholinergic Mechanism in the Brainstem Reticular Formation: Induction of Paradoxical Sleep. *International journal of neuropharmacology* 3, 541-552.

Gerashchenko D, Blanco-Centurion C, Greco MA & Shiromani PJ. (2003). Effects of lateral hypothalamic lesion with the neurotoxin hypocretin-2-saporin on sleep in Long-Evans rats. *Neuroscience* 116, 223-235.

Gerashchenko D & Shiromani PJ. (2004). Effects of inflammation produced by chronic lipopolysaccharide administration on the survival of hypocretin neurons and sleep. *Brain research* 1019, 162-169.

Gervasoni D, Darracq L, Fort P, Souliere F, Chouvet G & Luppi PH. (1998). Electrophysiological evidence that noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus are tonically inhibited by GABA during sleep. *The European journal of neuroscience* 10, 964-970.

Gervasoni D, Peyron C, Rampon C, Barbagli B, Chouvet G, Urbain N, Fort P & Luppi PH. (2000). Role and origin of the GABAergic innervation of dorsal raphe serotonergic neurons. *J Neurosci* 20, 4217-4225.

Geula C, Mesulam MM, Tokuno H & Kuo CC. (1993). Developmentally transient expression of acetylcholinesterase within cortical pyramidal neurons of the rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* 76, 23-31.

Giakoumaki SG, Hourdaki E, Grinakis V, Theou K & Bitsios P. (2005). Effects of peripheral sympathetic blockade with dapiprazole on the fear-inhibited light reflex. *Journal of psychopharmacology* 19, 139-148.

Gillette MU & McArthur AJ. (1996). Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus. *Behavioural brain research* 73, 135-139.

Gillette MU & Sejnowski TJ. (2005). Physiology. Biological clocks coordinately keep life on time. *Science* 309, 1196-1198.

Gillin JC, Buchsbaum MS, Wu J, Hong C, Gottschalk LA, Clark CP, Bunney WEJ, Drummond SPA & Brown GG. (2002). Functional brain imaging during sleep and sleep deprivation in health and disease. In *Sleep Apnea: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment (Lung Biology in Health & Disease, vol 166)*, ed. Pack AI, pp. 287-326. Marcel Dekker Inc, New York.

- Gilman AG. (1987). G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annual review of biochemistry* 56, 615-649.
- Ginty DD, Glowacka D, Bader DS, Hidaka H & Wagner JA. (1991). Induction of immediate early genes by Ca<sup>2+</sup> influx requires cAMP-dependent protein kinase in PC12 cells. *The Journal of biological chemistry* 266, 17454-17458.
- Giovannini MG, Bartolini L, Kopf SR & Pepeu G. (1998). Acetylcholine release from the frontal cortex during exploratory activity. *Brain research* 784, 218-227.
- Glotzbach SF, Cornett CM & Heller HC. (1987). Activity of suprachiasmatic and hypothalamic neurons during sleep and wakefulness in the rat. *Brain research* 419, 279-286.
- Glotzbach SF & Heller HC. (1976). Central nervous regulation of body temperature during sleep. *Science* 194, 537-539.
- Glotzbach SF & Heller HC. (1984). Changes in the thermal characteristics of hypothalamic neurons during sleep and wakefulness. *Brain research* 309, 17-26.
- Gnadt JW & Pegram GV. (1986). Cholinergic brainstem mechanisms of REM sleep in the rat. *Brain research* 384, 29-41.
- Goebel HH, Komatsuzaki A, Bender MB & Cohen B. (1971). Lesions of the pontine tegmentum and conjugate gaze paralysis. *Archives of neurology* 24, 431-440.
- Goetz RH. (1948). The surgical physiology of the sympathetic nervous system with special reference to cardiovascular disorders. *Surgery, gynecology & obstetrics* 87, 417-439.
- Goldman-Rakic PS. (1987). Circuitry of the frontal association cortex and its relevance to dementia. *Archives of gerontology and geriatrics* 6, 299-309.
- Goldman-Rakic PS & Brown RM. (1981). Regional changes of monoamines in cerebral cortex and subcortical structures of aging rhesus monkeys. *Neuroscience* 6, 177-187.
- Goldman-Rakic PS, Lidow MS & Gallager DW. (1990). Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 10, 2125-2138.
- Gong H, McGinty D, Guzman-Marin R, Chew KT, Stewart D & Szymusiak R. (2004). Activation of c-fos in GABAergic neurones in the preoptic area during sleep and in response to sleep deprivation. *The Journal of physiology* 556, 935-946.

Gong H, Szymusiak R, King J, Steininger T & McGinty D. (2000). Sleep-related c-Fos protein expression in the preoptic hypothalamus: effects of ambient warming. *American journal of physiology* 279, R2079-2088.

Gordon FJ & Sved AF. (2002). Neurotransmitters in central cardiovascular regulation: glutamate and GABA. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 29, 522-524.

Gottesmann C. (1969). [Amygdaloid complex and vigilance in the rat]. *Journal de physiologie* 61 Suppl 1, 135.

Gottesmann C. (1997). Introduction to the neurophysiological study of sleep: central regulation of skeletal and ocular activities. *Archives italiennes de biologie* 135, 279-314.

Gottesmann C. (2002). GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience* 111, 231-239.

Gozal D, Daniel JM & Dohanich GP. (2001). Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci* 21, 2442-2450.

Grant SJ & Redmond DE, Jr. (1984). Neuronal activity of the locus ceruleus in awake *Macaca arctoides*. *Experimental neurology* 84, 701-708.

Gray BG & Dostrovsky JO. (1983). Descending inhibitory influences from periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, and adjacent reticular formation. I. Effects on lumbar spinal cord nociceptive and nonnociceptive neurons. *Journal of neurophysiology* 49, 932-947.

Graybiel AM. (1977). Direct and indirect preoculomotor pathways of the brainstem: an autoradiographic study of the pontine reticular formation in the cat. *The Journal of comparative neurology* 175, 37-78.

Greco M & Baenninger R. (1991). Effects of yawning and related activities on skin conductance and heart rate. *Physiology & behavior* 50, 1067-1069.

Green JD & Arduini AA. (1954). Hippocampal electrical activity in arousal. *Journal of neurophysiology* 17, 533-557.

Greene RW & Carpenter DO. (1985). Actions of neurotransmitters on pontine medial reticular formation neurons of the cat. *Journal of neurophysiology* 54, 520-531.

Greene RW, Gerber U & McCarley RW. (1989). Cholinergic activation of medial pontine reticular formation neurons in vitro. *Brain research* 476, 154-159.

Gritti I, Mainville L & Jones BE. (1994). Projections of GABAergic and cholinergic basal forebrain and GABAergic preoptic-anterior hypothalamic neurons to the posterior lateral hypothalamus of the rat. *The Journal of comparative neurology* 339, 251-268.

Gritti I, Mainville L, Mancina M & Jones BE. (1997). GABAergic and other noncholinergic basal forebrain neurons, together with cholinergic neurons, project to the mesocortex and isocortex in the rat. *The Journal of comparative neurology* 383, 163-177.

Grunberger J, Linzmayer L, Fodor G, Presslich O, Praitner M & Loimer N. (1990). Static and dynamic pupillometry for determination of the course of gradual detoxification of opiate-addicted patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 240, 109-112.

Grunberger J, Linzmayer L, Grunberger M & Saletu B. (1992). Pupillometry in clinical psychophysiological diagnostics: methodology and proposals for application in psychiatry. *The Israel journal of psychiatry and related sciences* 29, 100-113.

Grzanna R & Fritschy JM. (1991). Efferent projections of different subpopulations of central noradrenaline neurons. *Progress in brain research* 88, 89-101.

Grzanna R & Molliver ME. (1980). The locus coeruleus in the rat: an immunohistochemical delineation. *Neuroscience* 5, 21-40.

Gvilia I, Turner A, McGinty D & Szymusiak R. (2006). Preoptic area neurons and the homeostatic regulation of rapid eye movement sleep. *J Neurosci* 26, 3037-3044.

Haak LL, Heller HC & van den Pol AN. (1997). Metabotropic glutamate receptor activation modulates kainate and serotonin calcium response in astrocytes. *J Neurosci* 17, 1825-1837.

Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, Benham CD, Taylor SG, Routledge C, Hemmati P, Munton RP, Ashmeade TE, Shah AS, Hatcher JP, Hatcher PD, Jones DN, Smith MI, Piper DC, Hunter AJ, Porter RA & Upton N. (1999). Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, 10911-10916.

Hakerem G. (1974). Conceptual stimuli, pupillary dilation and evoked cortical potentials: a review of recent advances. In *Pupillary Dynamics and Behavior*, ed. Janisse MP, pp. 135-158. Plenum, New York.

Hallanger AE & Wainer BH. (1988). Ascending projections from the pedunculopontine tegmental nucleus and the adjacent mesopontine tegmentum in the rat. *The Journal of comparative neurology* 274, 483-515.

Hallman H & Jonsson G. (1984). Pharmacological modifications of the neurotoxic action of the noradrenaline neurotoxin DSP4 on central noradrenaline neurons. *European journal of pharmacology* 103, 269-278.

Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Allen RP, Goldman SM & Bleecker ER. (1983). Computerized tomography in obstructive sleep apnea. Correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *The American review of respiratory disease* 127, 221-226.

Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Sugiyama F, Yagami K, Goto K, Yanagisawa M & Sakurai T. (2001). Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 30, 345-354.

Harik SI, Duckrow RB, LaManna JC, Rosenthal M, Sharma VK & Banerjee SP. (1981). Cerebral compensation for chronic noradrenergic denervation induced by locus ceruleus lesion: recovery of receptor binding, isoproterenol-induced adenylate cyclase activity, and oxidative metabolism. *J Neurosci* 1, 641-649.

Harley C. (1991). Noradrenergic and locus coeruleus modulation of the perforant path-evoked potential in rat dentate gyrus supports a role for the locus coeruleus in attentional and memorial processes. In *Neurobiology of the locus coeruleus (Progress in Brain Research)*, ed. Barnes CD & Pompeiano O, pp. 307-321. Elsevier, Amsterdam.

Harley CW & Sara SJ. (1992). Locus coeruleus bursts induced by glutamate trigger delayed perforant path spike amplitude potentiation in the dentate gyrus. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 89, 581-587.

Haroutunian V, Kanof PD, Tsuboyama G & Davis KL. (1990). Restoration of cholinomimetic activity by clonidine in cholinergic plus noradrenergic lesioned rats. *Brain research* 507, 261-266.

- Harper RM & Sieck GC. (1980). Discharge correlations between neurons in the nucleus parabrachialis medialis during sleep-waking states. *Brain research* 199, 343-358.
- Harrison Y & Horne JA. (1997). Sleep deprivation affects speech. *Sleep* 20, 871-877.
- Harrison Y & Horne JA. (1998). Sleep loss impairs short and novel language tasks having a prefrontal focus. *Journal of sleep research* 7, 95-100.
- Harrison Y & Horne JA. (1999). One Night of Sleep Loss Impairs Innovative Thinking and Flexible Decision Making. *Organizational behavior and human decision processes* 78, 128-145.
- Harrison Y & Horne JA. (2000a). The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *Journal of experimental psychology* 6, 236-249.
- Harrison Y & Horne JA. (2000b). Sleep loss and temporal memory. *The Quarterly journal of experimental psychology* 53, 271-279.
- Harrison Y, Horne JA & Rothwell A. (2000). Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults--a model for healthy aging? *Sleep* 23, 1067-1073.
- Harrison Y, Horne JA & Rothwell AL. (1997). Sleep loss performance decrements on frontal lobe tasks show no improvement with caffeine. *Sleep Res* 26, 616.
- Hars B, Maho C, Edeline JM & Hennevin E. (1993). Basal forebrain stimulation facilitates tone-evoked responses in the auditory cortex of awake rat. *Neuroscience* 56, 61-74.
- Hartse KM, Roth T & Zorick FJ. (1982). Daytime sleepiness and daytime wakefulness: the effect of instruction. *Sleep* 5 Suppl 2, S107-118.
- Hasan J, Hirvonen K, Varri A, Hakkinen V & Loula P. (1993). Validation of computer analysed polygraphic patterns during drowsiness and sleep onset. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 87, 117-127.
- Hass H & Panula P. (2003). The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience* 4, 121-130.
- Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N, Thompson S, Douglas RH, Hankins MW, Lem J, Biel M, Hofmann F, Foster RG & Yau KW. (2003). Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature* 424, 76-81.

Hayaishi O. (1991). Molecular mechanisms of sleep-wake regulation: roles of prostaglandins D2 and E2. *Faseb J* 5, 2575-2581.

Heath AC, Kendler KS, Eaves LJ & Martin NG. (1990). Evidence for genetic influences on sleep disturbance and sleep pattern in twins. *Sleep* 13, 318-335.

Heginbotham LR & Dunwiddie TV. (1991). Long-term increases in the evoked population spike in the CA1 region of rat hippocampus induced by beta-adrenergic receptor activation. *J Neurosci* 11, 2519-2527.

Heidbreder CA & Groenewegen HJ. (2003). The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 27, 555-579.

Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS, Schory K & White DP. (2005). Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 172, 114-117.

Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Jordan AS, Patel SR, Lo YL, Wellman A, Schory K, Dover L & White DP. (2006). Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax* 61, 435-439.

Hendricks JC, Morrison AR & Mann GL. (1982). Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain research* 239, 81-105.

Henley K & Morrison AR. (1974). A re-evaluation of the effects of lesions of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in the cat. *Acta neurobiologiae experimentalis* 34, 215-232.

Henn V & Cohen B. (1976). Coding of information about rapid eye movements in the pontine reticular formation of alert monkeys. *Brain research* 108, 307-325.

Hernandez-Peon R, Chavez-Ibarra G, Morgane P & Timo-Iaria C. (1962). Cholinergic pathways for sleep, alertness and rage in the limbic midbrain circuit. *Acta Neurologica Latinoamericana* 8, 93-96.

Hernandez Peon R & Chavez Ibarra G. (1963). Sleep induced by electrical or chemical stimulation of the forebrain. *Electroencephalography and clinical neurophysiology, Suppl* 24:188+.

Herndon JG, Moss MB, Rosene DL & Killiany RJ. (1997). Patterns of cognitive decline in aged rhesus monkeys. *Behavioural brain research* 87, 25-34.

- Herscovitch J, Stuss D & Broughton R. (1980). Changes in cognitive processing following short-term cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping. *J Clin Neuropsychol* 2, 301-319.
- Hertz G, Spielman AJ, Hakerem G & Pressman M. (1988). Pupillometry and MSLT: The effects of napping on pupil indication of sleepiness. *Sleep Res* 17, 22.
- Heyde K, De Cock W & Cluydts R. (2000). Detection of sleep onset EEG characteristics during real-world driving. *Journal of sleep research* 9 (S1), 81.
- Highstein SM, Maekawa K, Steinacker A & Cohen B. (1976). Synaptic input from the pontine reticular nuclei to abducens motoneurons and internuclear neurons in the cat. *Brain research* 112, 162-167.
- Hikosaka O & Kawakami T. (1977). Inhibitory reticular neurons related to the quick phase of vestibular nystagmus--their location and projection. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 27, 377-386.
- Hillarp NA, Fuxe K & Dahlstrom A. (1966). Demonstration and mapping of central neurons containing dopamine, noradrenaline, and 5-hydroxytryptamine and their reactions to psychopharmaca. *Pharmacological reviews* 18, 727-741.
- Hillman DR, Murphy AS & Pezzullo L. (2006). The economic cost of sleep disorders. *Sleep* 29, 299-305.
- Hobson JA. (1965). The Effects of Chronic Brain-Stem Lesions on Cortical and Muscular Activity During Sleep and Waking in the Cat. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 19, 41-62.
- Hobson JA. (1999). Arrest of firing of aminergic neurones during REM sleep: implications for dream theory. *Brain research bulletin* 50, 333-334.
- Hobson JA, Goldberg M, Vivaldi E & Riew D. (1983). Enhancement of desynchronized sleep signs after pontine microinjection of the muscarinic agonist bethanechol. *Brain research* 275, 127-136.
- Hobson JA, McCarley RW, Freedman R & Pivik RT. (1974). Time course of discharge rate changes by cat pontine brain stem neurons during sleep cycle. *Journal of neurophysiology* 37, 1297-1309.
- Hobson JA, McCarley RW & Wyzinski PW. (1975). Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 189, 55-58.
- Hochachka PW, Clark CM, Brown WD, Stanley C, Stone CK, Nickles RJ, Zhu GG, Allen PS & Holden JE. (1994). The brain at high altitude: hypometabolism as a defense against chronic hypoxia? *J Cereb Blood Flow Metab* 14, 671-679.



- Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R & Dement WC. (1973). Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 10, 431-436.
- Hoffstein V, Zamel N & Phillipson EA. (1984). Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *The American review of respiratory disease* 130, 175-178.
- Hohagen F, Timmer J, Weyerbrock A, Fritsch-Montero R, Ganter U, Krieger S, Berger M & Bauer J. (1993). Cytokine production during sleep and wakefulness and its relationship to cortisol in healthy humans. *Neuropsychobiology* 28, 9-16.
- Holets VR, Hokfelt T, Rokaeus A, Terenius L & Goldstein M. (1988). Locus coeruleus neurons in the rat containing neuropeptide Y, tyrosine hydroxylase or galanin and their efferent projections to the spinal cord, cerebral cortex and hypothalamus. *Neuroscience* 24, 893-906.
- Holstege JC & Kuypers HG. (1987). Brainstem projections to lumbar motoneurons in rat--I. An ultrastructural study using autoradiography and the combination of autoradiography and horseradish peroxidase histochemistry. *Neuroscience* 21, 345-367.
- Honkalampi K, Hintikka J, Antikainen R, Lehtonen J & Viinamaki H. (2001a). Alexithymia in patients with major depressive disorder and comorbid cluster C personality disorders: a 6-month follow-up study. *Journal of personality disorders* 15, 245-254.
- Honkalampi K, Hintikka J, Laukkanen E, Lehtonen J & Viinamaki H. (2001b). Alexithymia and depression: a prospective study of patients with major depressive disorder. *Psychosomatics* 42, 229-234.
- Honkalampi K, Koivumaa-Honkanen H, Hintikka J, Antikainen R, Haatainen K, Tanskanen A & Viinamaki H. (2004). Do stressful life-events or sociodemographic variables associate with depression and alexithymia among a general population?--A 3-year follow-up study. *Comprehensive psychiatry* 45, 254-260.
- Hope BT, Michael GJ, Knigge KM & Vincent SR. (1991). Neuronal NADPH diaphorase is a nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88, 2811-2814.
- Hopkins WF & Johnston D. (1984). Frequency-dependent noradrenergic modulation of long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 226, 350-352.

Hopkins WF & Johnston D. (1988). Noradrenergic enhancement of long-term potentiation at mossy fiber synapses in the hippocampus. *Journal of neurophysiology* 59, 667-687.

Horn NR, Dolan M, Elliott R, Deakin JF & Woodruff PW. (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia* 41, 1959-1966.

Horne JA. (1988). Sleep loss and "divergent" thinking ability. *Sleep* 11, 528-536.

Horner RL, Innes JA, Holden HB & Guz A. (1991a). Afferent pathway(s) for pharyngeal dilator reflex to negative pressure in man: a study using upper airway anaesthesia. *The Journal of physiology* 436, 31-44.

Horner RL, Innes JA, Murphy K & Guz A. (1991b). Evidence for reflex upper airway dilator muscle activation by sudden negative airway pressure in man. *The Journal of physiology* 436, 15-29.

Horvath TL, Peyron C, Diano S, Ivanov A, Aston-Jones G, Kilduff TS & van Den Pol AN. (1999). Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system. *The Journal of comparative neurology* 415, 145-159.

Hoshino K, Pompeiano O, Magherini PC & Mergner T. (1976). The oscillatory system responsible for the oculomotor activity during the bursts of REM. *Archives italiennes de biologie* 114, 278-309.

Hou RH, Freeman C, Langley RW, Szabadi E & Bradshaw CM. (2005). Does modafinil activate the locus coeruleus in man? Comparison of modafinil and clonidine on arousal and autonomic functions in human volunteers. *Psychopharmacology* 181, 537-549.

Hou RH, Langley RW, Szabadi E & Bradshaw CM. (2007). Comparison of diphenhydramine and modafinil on arousal and autonomic functions in healthy volunteers. *Journal of psychopharmacology* 21, 567-578.

Hreidarsson AB. (1992). The pupil of the eye in diabetes mellitus, an indicator of autonomic nervous dysfunction. *Dan Med Bull* 39, 400-408.

Huang ZL, Qu WM, Li WD, Mochizuki T, Eguchi N, Watanabe T, Urade Y & Hayaishi O. (2001). Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 9965-9970.

- Hudgel DW & Devadatta P. (1984). Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 57, 1319-1322.
- Hudgel DW, Gordon EA, Thanakitcharu S & Bruce EN. (1998). Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 158, 1142-1149.
- Hyvarinen J, Poranen A & Jokinen Y. (1980). Influence of attentive behavior on neuronal responses to vibration in primary somatosensory cortex of the monkey. *Journal of neurophysiology* 43, 870-882.
- Ibuka N, Inouye SI & Kawamura H. (1977). Analysis of sleep-wakefulness rhythms in male rats after suprachiasmatic nucleus lesions and ocular enucleation. *Brain research* 122, 33-47.
- Ibuka N & Kawamura H. (1975). Loss of circadian rhythm in sleep-wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions. *Brain research* 96, 76-81.
- Igusa Y, Sasaki S & Shimazu H. (1980). Excitatory premotor burst neurons in the cat pontine reticular formation related to the quick phase of vestibular nystagmus. *Brain research* 182, 451-456.
- Iijima K & Ohtomo K. (1988). Immunocytochemical study using a GABA antiserum for the demonstration of inhibitory neurons in the rat locus ceruleus. *The American journal of anatomy* 181, 43-52.
- Imeri L, Bianchi S & Opp MR. (2006). Inhibition of caspase-1 in rat brain reduces spontaneous nonrapid eye movement sleep and nonrapid eye movement sleep enhancement induced by lipopolysaccharide. *American journal of physiology* 291, R197-204.
- Inagaki N, Yamatodani A, Ando-Yamamoto M, Tohyama M, Watanabe T & Wada H. (1988). Organization of histaminergic fibers in the rat brain. *The Journal of comparative neurology* 273, 283-300.
- Ino T, Itoh K, Kamiya H, Shigemoto R, Akiguchi I & Mizuno N. (1988). Direct projections of non-pyramidal neurons of Ammon's horn to the supramammillary region in the cat. *Brain research* 460, 173-177.
- Inoue S, Honda K, Komoda Y, Uchizono K, Ueno R & Hayaishi O. (1984). Differential sleep-promoting effects of five sleep substances nocturnally infused in unrestrained rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81, 6240-6244.

Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW & Lam KS. (2002). Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *American journal of respiratory and critical care medicine* 165, 670-676.

Isaac SO & Berridge CW. (2003). Wake-promoting actions of dopamine D1 and D2 receptor stimulation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 307, 386-394.

Ishimatsu M & Williams JT. (1996). Synchronous activity in locus coeruleus results from dendritic interactions in pericoerulear regions. *J Neurosci* 16, 5196-5204.

Ishimura K, Takeuchi Y, Fujiwara K, Tominaga M, Yoshioka H & Sawada T. (1988). Quantitative analysis of the distribution of serotonin-immunoreactive cell bodies in the mouse brain. *Neuroscience letters* 91, 265-270.

Ito K, Yanagihara M, Imon H, Dauphin L & McCarley RW. (2002). Intracellular recordings of pontine medial gigantocellular tegmental field neurons in the naturally sleeping cat: behavioral state-related activity and soma size difference in order of recruitment. *Neuroscience* 114, 23-37.

Ivanova S, Rajkowski J, Silakov V, Watanabe T & Aston-Jones G. (1997). Local chemomanipulations of locus coeruleus (LC) activity in monkeys alter cortical event-related potentials (ERPs) and task performance. *Society for Neuroscience Abstract* 23, 1587.

Jackson WJ & Buccafusco JJ. (1991). Clonidine enhances delayed matching-to-sample performance by young and aged monkeys. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 39, 79-84.

Jacobs BL. (1986). Single unit activity of locus coeruleus neurons in behaving animals. *Progress in neurobiology* 27, 183-194.

Jacobs BL, Gannon PJ & Azmitia EC. (1984). Atlas of serotonergic cell bodies in the cat brainstem: an immunocytochemical analysis. *Brain research bulletin* 13, 1-31.

Jasper HH & Tessier J. (1971). Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep. *Science* 172, 601-602.

Javaheri S. (2006). Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *International journal of cardiology* 106, 21-28.

Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L & Roselle GA. (1998). Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart

failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 97, 2154-2159.

Jell RM. (1973). Responses of hypothalamic neurones to local temperature and to acetylcholine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine. *Brain research* 55, 123-134.

Jell RM. (1974). Responses of rostral hypothalamic neurones to peripheral temperature and to amines. *The Journal of physiology* 240, 295-307.

Jensen W. (1976). [A description of a method for objective perimetry (author's transl)]. *Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 201, 183-191.

Jewett ME, Dijk DJ, Kronauer RE & Dinges DF. (1999). Dose-response relationship between sleep duration and human psychomotor vigilance and subjective alertness. *Sleep* 22, 171-179.

Jin X, Shearman LP, Weaver DR, Zylka MJ, de Vries GJ & Reppert SM. (1999). A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock. *Cell* 96, 57-68.

Jodo E, Chiang C & Aston-Jones G. (1998). Potent excitatory influence of prefrontal cortex activity on noradrenergic locus coeruleus neurons. *Neuroscience* 83, 63-79.

John J & Kumar VM. (1998). Effect of NMDA lesion of the medial preoptic neurons on sleep and other functions. *Sleep* 21, 587-598.

John J, Kumar VM, Gopinath G, Ramesh V & Mallick H. (1994). Changes in sleep-wakefulness after kainic acid lesion of the preoptic area in rats. *The Japanese journal of physiology* 44, 231-242.

Johns M. (1998). Rethinking the assessment of sleepiness. *Sleep medicine reviews* 2, 3-15.

Johns MW. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540-545.

Johns MW. (1992). Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 15, 376-381.

Johns MW. (1994). Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 17, 703-710.

Johns MW. (2000). Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *Journal of sleep research* 9, 5-11.

Johnson L. (1982). Sleep deprivation and performance. In *Biological rhythms and performance*, ed. Webb W, pp. 111-141. Wiley, New York.

Johnson LC, Spinweber CL, Gomez SA & Matteson LT. (1990). Daytime sleepiness, performance, mood, nocturnal sleep: the effect of benzodiazepine and caffeine on their relationship. *Sleep* 13, 121-135.

Johnson RF, Moore RY & Morin LP. (1988). Loss of entrainment and anatomical plasticity after lesions of the hamster retinohypothalamic tract. *Brain research* 460, 297-313.

Jonas P, Bischofberger J & Sandkuhler J. (1998). Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse. *Science* 281, 419-424.

Jones BE. (2005). From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends in pharmacological sciences* 26, 578-586.

Jones BE, Harper ST & Halaris AE. (1977). Effects of locus coeruleus lesions upon cerebral monoamine content, sleep-wakefulness states and the response to amphetamine in the cat. *Brain research* 124, 473-496.

Jones BE & Yang TZ. (1985). The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *The Journal of comparative neurology* 242, 56-92.

Jones CR & Palacios JM. (1991). Autoradiography of adrenoceptors in rat and human brain: alpha-adrenoceptor and idazoxan binding sites. *Progress in brain research* 88, 271-291.

Jones TA & Bickford RG. (1977). Sleep: control of the paradoxical episode? *Neuroscience letters* 4, 85-92.

Jordan AS & McEvoy RD. (2003). Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep medicine reviews* 7, 377-389.

Jouvet M. (1962). [Research on the neural structures and responsible mechanisms in different phases of physiological sleep.]. *Archives italiennes de biologie* 100, 125-206.

Jouvet M. (1965). Paradoxical Sleep--a Study of Its Nature and Mechanisms. *Progress in brain research* 18, 20-62.

- Jouvet M. (1993). [Sleepiness. Experimental models]. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 23, 291-303.
- Jouvet M & Delorme F. (1965). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales* 159, 895–899.
- Joyce E, Hutton S, Mutsatsa S, Gibbins H, Webb E, Paul S, Robbins T & Barnes T. (2002). Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *The British journal of psychiatry* 43, s38-44.
- Jung TP, Makeig S, Stensmo M & Sejnowski TJ. (1997). Estimating alertness from the EEG power spectrum. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 44, 60-69.
- Juniper M, Hack MA, George CF, Davies RJ & Stradling JR. (2000). Steering simulation performance in patients with obstructive sleep apnoea and matched control subjects. *Eur Respir J* 15, 590-595.
- Kahana MJ, Seelig D & Madsen JR. (2001). Theta returns. *Current opinion in neurobiology* 11, 739-744.
- Kahneman D. (1973). *Attention and Effort: Findings and Theory in the Central Areas of Psychological Research in Attention are Fully Explored*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ.
- Kaitin KI. (1984). Preoptic area unit activity during sleep and wakefulness in the cat. *Experimental neurology* 83, 347-357.
- Kajimura N, Uchiyama M, Takayama Y, Uchida S, Uema T, Kato M, Sekimoto M, Watanabe T, Nakajima T, Horikoshi S, Ogawa K, Nishikawa M, Hiroki M, Kudo Y, Matsuda H, Okawa M & Takahashi K. (1999). Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci* 19, 10065-10073.
- Kalinchuk AV, Urrila AS, Alanko L, Heiskanen S, Wigren HK, Suomela M, Stenberg D & Porkka-Heiskanen T. (2003). Local energy depletion in the basal forebrain increases sleep. *The European journal of neuroscience* 17, 863-869.
- Kamba M, Suto Y, Ohta Y, Inoue Y & Matsuda E. (1997). Cerebral metabolism in sleep apnea. Evaluation by magnetic resonance spectroscopy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 156, 296-298.

- Kanavau J. (2002). REM and NREM sleep as natural accompaniments of the evolution of warm-bloodedness. *Neurosci Biobehav Rev* 26, 889-906.
- Kaneko CR, Evinger C & Fuchs AF. (1981). Role of cat pontine burst neurons in generation of saccadic eye movements. *Journal of neurophysiology* 46, 387-408.
- Kano M, Fukudo S, Gyoba J, Kamachi M, Tagawa M, Mochizuki H, Itoh M, Hongo M & Yanai K. (2003). Specific brain processing of facial expressions in people with alexithymia: an H2 15O-PET study. *Brain* 126, 1474-1484.
- Kaplan HI & Sadock BJ. (2000). Φυσιολογικός ύπνος και Διαταραχές Ύπνου. In *Ψυχιατρική*, pp. 1017-1040. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα.
- Karadzic V, Micic D & Rakic L. (1971). Alterations of free amino acids concentrations in cat brain induced by rapid eye movement sleep deprivation. *Experientia* 27, 509-511.
- Karashima A, Nakamura K, Horiuchi M, Nakao M, Katayama N & Yamamoto M. (2002). Elicited ponto-geniculo-occipital waves by auditory stimuli are synchronized with hippocampal theta-waves. *Psychiatry and clinical neurosciences* 56, 343-344.
- Karashima A, Nakao M, Honda K, Iwasaki N, Katayama N & Yamamoto M. (2004). Theta wave amplitude and frequency are differentially correlated with pontine waves and rapid eye movements during REM sleep in rats. *Neuroscience research* 50, 283-289.
- Kardon R & Thompson S. (1995). Pupil perimetry: methods of threshold determination and comparison with visual responses. In *Proc of the XI International Perimetric Society Meeting*, ed. Mills R & Wall M. Kugler Publications, Amsterdam/New York.
- Kardon RH. (1998). Drop the Alzheimer's drop test. *Neurology* 50, 588-591.
- Kardon RH, Kirkali PA & Thompson HS. (1991). Automated pupil perimetry. Pupil field mapping in patients and normal subjects. *Ophthalmology* 98, 485-495; discussion 495-486.
- Karelson E, Laasik J & Sillard R. (1995). Regulation of adenylate cyclase by galanin, neuropeptide Y, secretin and vasoactive intestinal polypeptide in rat frontal cortex, hippocampus and hypothalamus. *Neuropeptides* 28, 21-28.
- Kasamatsu T. (1970). Maintained and evoked unit activity in the mesencephalic reticular formation of the freely behaving cat. *Experimental neurology* 28, 450-470.



- Katz R, Katz J & Shaw BF. (1994). Beck Depression Inventory and hopelessness scale. In *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcome Assessment*, ed. Maruish ME, pp. 279-291. NJ: Lawrence Erlbaum, Hillsdale.
- Kaukinen S & Pyykko K. (1979). The potentiation of halothane anaesthesia by clonidine. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 23, 107-111.
- Kavanau JL. (1990). Conservative behavioural evolution, the neural substrate. *Animal Behaviour* 39, 758-767.
- Kawasaki A. (1999). Physiology, assessment, and disorders of the pupil. *Current opinion in ophthalmology* 10, 394-400.
- Kay A, Trinder J, Bowes G & Kim Y. (1994). Changes in airway resistance during sleep onset. *J Appl Physiol* 76, 1600-1607.
- Kayama Y, Ohta M & Jodo E. (1992). Firing of 'possibly' cholinergic neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus during sleep and wakefulness. *Brain research* 569, 210-220.
- Keller EL. (1974). Participation of medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. *Journal of neurophysiology* 37, 316-332.
- Kerkhofs M, Van Cauter E, Van Onderbergen A, Caufriez A, Thorner MO & Copinschi G. (1993). Sleep-promoting effects of growth hormone-releasing hormone in normal men. *The American journal of physiology* 264, E594-598.
- Kerr DI & Ong J. (1995). GABAB receptors. *Pharmacology & therapeutics* 67, 187-246.
- Khateb A, Fort P, Alonso A, Jones BE & Muhlethaler M. (1993). Pharmacological and immunohistochemical evidence for serotonergic modulation of cholinergic nucleus basalis neurons. *The European journal of neuroscience* 5, 541-547.
- Khoo MC, Gottschalk A & Pack AI. (1991). Sleep-induced periodic breathing and apnea: a theoretical study. *J Appl Physiol* 70, 2014-2024.
- Khubchandani M, Jagannathan NR, Mallick HN & Mohan Kumar V. (2005). Functional MRI shows activation of the medial preoptic area during sleep. *NeuroImage* 26, 29-35.
- Kilduff TS & Peyron C. (2000). The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. *Trends in neurosciences* 23, 359-365.

Kimura H, McGeer PL, Peng JH & McGeer EG. (1981). The central cholinergic system studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry in the cat. *The Journal of comparative neurology* 200, 151-201.

Kingshott RN, Engleman HM, Deary IJ & Douglas NJ. (1998). Does arousal frequency predict daytime function? *Eur Respir J* 12, 1264-1270.

Kinney GA, Emmerson PJ & Miller RJ. (1998). Galanin receptor-mediated inhibition of glutamate release in the arcuate nucleus of the hypothalamus. *J Neurosci* 18, 3489-3500.

Kinomura S, Larsson J, Gulyas B & Roland PE. (1996). Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 271, 512-515.

Kirkwood A, Rozas C, Kirkwood J, Perez F & Bear MF. (1999). Modulation of long-term synaptic depression in visual cortex by acetylcholine and norepinephrine. *J Neurosci* 19, 1599-1609.

Kitchigina V, Vankov A, Harley C & Sara SJ. (1997). Novelty-elicited, noradrenaline-dependent enhancement of excitability in the dentate gyrus. *The European journal of neuroscience* 9, 41-47.

Kitsikis A & Steriade M. (1981). Immediate behavioral effects of kainic acid injections into the midbrain reticular core. *Behavioural brain research* 3, 361-380.

Kiyashchenko LI, Mileykovskiy BY, Maidment N, Lam HA, Wu MF, John J, Peever J & Siegel JM. (2002). Release of hypocretin (orexin) during waking and sleep states. *J Neurosci* 22, 5282-5286.

Kleitman N. (1963). *Sleep and Wakefulness*. University of Chicago Press, Chicago.

Knight RT, Hillyard SA, Woods DL & Neville HJ. (1981). The effects of frontal cortex lesions on event-related potentials during auditory selective attention. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 52, 571-582.

Knox CK & King GW. (1976). Changes in the Breuer-Hering reflexes following rostral pontine lesion. *Respiration physiology* 28, 189-206.

Knox GV, Campbell C & Lomax P. (1973). The effects of acetylcholine and nicotine on unit activity in the hypothalamic thermoregulatory centers of the rat. *Brain research* 51, 215-223.

Ko EM, Estabrooke IV, McCarthy M & Scammell TE. (2003). Wake-related activity of tuberomammillary neurons in rats. *Brain research* 992, 220-226.

Kocsis B, Varga V, Dahan L & Sik A. (2006). Serotonergic neuron diversity: identification of raphe neurons with discharges time-locked to the hippocampal theta rhythm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, 1059-1064.

Kocsis B & Vertes RP. (1992). Dorsal raphe neurons: synchronous discharge with the theta rhythm of the hippocampus in the freely behaving rat. *Journal of neurophysiology* 68, 1463-1467.

Kodama T, Lai YY & Siegel JM. (1998). Enhanced glutamate release during REM sleep in the rostromedial medulla as measured by in vivo microdialysis. *Brain research* 780, 178-181.

Kodama T, Lai YY & Siegel JM. (2003). Changes in inhibitory amino acid release linked to pontine-induced atonia: an in vivo microdialysis study. *J Neurosci* 23, 1548-1554.

Kodama T, Takahashi Y & Honda Y. (1990). Enhancement of acetylcholine release during paradoxical sleep in the dorsal tegmental field of the cat brain stem. *Neuroscience letters* 114, 277-282.

Koerner A, Wilhelm B, Ludtke H & Wilhelm H. (1998). Pupillographic sleepiness test in normals. *Sleep* 21 (suppl), 53.

Kokkonen P, Karvonen JT, Veijola J, Laksy K, Jokelainen J, Jarvelin MR & Joukamaa M. (2001). Prevalence and sociodemographic correlates of alexithymia in a population sample of young adults. *Comprehensive psychiatry* 42, 471-476.

Koob GF & Bloom FE. (1985). Corticotropin-releasing factor and behavior. *Federation proceedings* 44, 259-263.

Kooiman CG, Bolk JH, Brand R, Trijsburg RW & Rooijmans HG. (2000). Is alexithymia a risk factor for unexplained physical symptoms in general medical outpatients? *Psychosomatic medicine* 62, 768-778.

Korf J, Aghajanian GK & Roth RH. (1973). Increased turnover of norepinephrine in the rat cerebral cortex during stress: role of the locus coeruleus. *Neuropharmacology* 12, 933-938.

Koss MC. (1986). Pupillary dilation as an index of central nervous system alpha 2-adrenoceptor activation. *Journal of pharmacological methods* 15, 1-19.

Koss MC, Gherezghiher T & Nomura A. (1984). CNS adrenergic inhibition of parasympathetic oculomotor tone. *Journal of the autonomic nervous system* 10, 55-68.

Kostowski W. (1971). Effects of some cholinergic and anticholinergic drugs injected intracerebrally to the midline pontine area. *Neuropharmacology* 10, 595-605.

Kosturek A, Gregory RJ, Sousou AJ & Trief P. (1998). Alexithymia and somatic amplification in chronic pain. *Psychosomatics* 39, 399-404.

Kotterba S, Rasche K, Widdig W, Duscha C, Blombach S, Schultze-Werninghaus G & Malin JP. (1998). Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *Journal of the neurological sciences* 159, 45-50.

Koudas V, Nikolaou A, Hourdaki E, Giakoumaki SG, Roussos P & Bitsios P. (2009). Comparison of ketanserin, buspirone and propranolol on arousal, pupil size and autonomic function in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 205, 1-9.

Kovacs AD, Cebers G & Liljequist S. (2000). Kainate receptor-mediated activation of the AP-1 transcription factor complex in cultured rat cerebellar granule cells. *Brain research bulletin* 52, 127-133.

Koves P & al. (2001). Cognitive deficits in obstructive sleep apnea. *Sleep* 24 (Suppl.), A287.

Koyama Y & Hayaishi O. (1994). Firing of neurons in the preoptic/anterior hypothalamic areas in rat: its possible involvement in slow wave sleep and paradoxical sleep. *Neuroscience research* 19, 31-38.

Koyama Y, Kodama T, Takahashi K, Okai K & Kayama Y. (2002). Firing properties of neurones in the laterodorsal hypothalamic area during sleep and wakefulness. *Psychiatry and clinical neurosciences* 56, 339-340.

Kraemer S, Danker-Hopfe H, Dorn H, Schmidt A, Ehlert I & Herrmann WM. (2000). Time-of-day variations of indicators of attention: performance, physiologic parameters, and self-assessment of sleepiness. *Biological psychiatry* 48, 1069-1080.

Kramarcy NR, Delanoy RL & Dunn AJ. (1984). Footshock treatment activates catecholamine synthesis in slices of mouse brain regions. *Brain research* 290, 311-319.

Krieger J. (2000). Respiratory physiology: breathing in normal subjects. In *Principles and practice of sleep medicine* ed. Kryger MH, Roth T & Dement WC, pp. 229-241. W.B. Saunders Co, Philadelphia.

Kriegsfeld LJ, Leak RK, Yackulic CB, LeSauter J & Silver R. (2004). Organization of suprachiasmatic nucleus projections in Syrian hamsters (*Mesocricetus*

auratus): an anterograde and retrograde analysis. *The Journal of comparative neurology* 468, 361-379.

Kripke DF. (1976). Biological rhythms disturbances might cause narcolepsy. In *Narcolepsy*, ed. Guilleminault C, Dement WC & Passouant P, pp. 485-498. Spectrum, New York.

Kronholm E, Hyyppa MT, Alanen E, Halonen JP & Partinen M. (1995). What does the multiple sleep latency test measure in a community sample? *Sleep* 18, 827-835.

Krueger JM & Obal F, Jr. (2003). Sleep function. *Front Biosci* 8, d511-519.

Krueger JM, Obal FJ, Fang J, Kubota T & Taishi P. (2001). The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 933, 211-221.

Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM & Chedid L. (1984). Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *The American journal of physiology* 246, R994-999.

Krzizok T, Graf M & Kraus S. (1995). [Photo- and videographic determination of the dilatation deficit in differential diagnosis of Horner syndrome]. *Ophthalmologie* 92, 125-131.

Kubin L. (2001). Carbachol models of REM sleep: recent developments and new directions. *Archives italiennes de biologie* 139, 147-168.

Kubin L & Davies RO. (2002). Mechanisms of airway hypotonia. In *Sleep Apnea : Pathogenesis, diagnosis and treatment*, ed. Pack AI, pp. 99-154. Marcel Dekker, New York.

Kubota T, Li N, Guan Z, Brown RA & Krueger JM. (2002). Intrapreoptic microinjection of TNF-alpha enhances non-REM sleep in rats. *Brain research* 932, 37-44.

Kuczenski R & Segal DS. (1994). Neurochemistry of amphetamine. In *Amphetamine and Its Analogues: Psychopharmacology, Toxicology and Abuse*, ed. Cho AK & Segal DS, pp. 81-113. Academic Press, San Diego.

Kumar VM, Datta S, Chhina GS, Gandhi N & Singh B. (1984). Sleep-awake responses elicited from medial preoptic area on application of norepinephrine and phenoxybenzamine in free moving rats. *Brain research* 322, 322-325.

Kumar VM, Datta S, Chhina GS & Singh B. (1986). Alpha adrenergic system in medial preoptic area involved in sleep-wakefulness in rats. *Brain research bulletin* 16, 463-468.

Kumar VM, Datta S & Singh B. (1989). The role of reticular activating system in altering medial preoptic neuronal activity in anesthetized rats. *Brain research bulletin* 22, 1031-1037.

Kumar VM, Khan NA & John J. (1996). Male sexual behaviour not abolished after medial preoptic lesion in adult rats. *Neuroreport* 7, 1481-1484.

Kumar VM, Sharma R, Wadhwa S & Manchanda SK. (1993). Sleep-inducing function of noradrenergic fibers in the medial preoptic area. *Brain research bulletin* 32, 153-158.

Kuntz A, Hoffman HH & Napolitano LM. (1957). Cephalic sympathetic nerves; components and surgical implications. *AMA* 75, 108-115.

Kurosawa M, Okada K, Sato A & Uchida S. (1993). Extracellular release of acetylcholine, noradrenaline and serotonin increases in the cerebral cortex during walking in conscious rats. *Neuroscience letters* 161, 73-76.

Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loube DL, Owens J, Pancer JP & Wise M. (2005). Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 28, 499-521.

Kwiat GC & Basbaum AI. (1992). The origin of brainstem noradrenergic and serotonergic projections to the spinal cord dorsal horn in the rat. *Somatosensory & motor research* 9, 157-173.

Lai YY, Clements JR & Siegel JM. (1993). Glutamatergic and cholinergic projections to the pontine inhibitory area identified with horseradish peroxidase retrograde transport and immunohistochemistry. *The Journal of comparative neurology* 336, 321-330.

Landolt HP, Dijk DJ, Gaus SE & Borbely AA. (1995). Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology* 12, 229-238.

Lane RD, Sechrest L, Riedel R, Shapiro DE & Kaszniak AW. (2000). Pervasive emotion recognition deficit common to alexithymia and the repressive coping style. *Psychosomatic medicine* 62, 492-501.

Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E & Giannuzzi P. (2003). Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 107, 727-732.

Laposky A, Easton A, Dugovic C, Walisser J, Bradfield C & Turek F. (2005). Deletion of the mammalian circadian clock gene BMAL1/Mop3 alters baseline sleep architecture and the response to sleep deprivation. *Sleep* 28, 395-409.

Larkman A & Mason A. (1990). Correlations between morphology and electrophysiology of pyramidal neurons in slices of rat visual cortex. I. Establishment of cell classes. *J Neurosci* 10, 1407-1414.

Lavicky J & Dunn AJ. (1993). Corticotropin-releasing factor stimulates catecholamine release in hypothalamus and prefrontal cortex in freely moving rats as assessed by microdialysis. *Journal of neurochemistry* 60, 602-612.

Lavie P. (1986). Ultrashort sleep-waking schedule. III. 'Gates' and 'forbidden zones' for sleep. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 63, 414-425.

Lavie P & Scherson A. (1981). Ultrashort sleep-waking schedule. I. Evidence of ultradian rhythmicity in "sleepability". *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 52, 163-174.

Lavie P & Segal S. (1989). Twenty-four-hour structure of sleepiness in morning and evening persons investigated by ultrashort sleep-wake cycle. *Sleep* 12, 522-528.

Lavie P & Zomer J. (1984). Ultrashort sleep-waking schedule. II. Relationship between ultradian rhythms in sleepability and the REM-non-REM cycles and effects of the circadian phase. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 57, 35-42.

Lechner J, Leah JD & Zimmermann M. (1993). Brainstem peptidergic neurons projecting to the medial and lateral thalamus and zona incerta in the rat. *Brain research* 603, 47-56.

Lechner SM, Curtis AL, Brons R & Valentino RJ. (1997). Locus coeruleus activation by colon distention: role of corticotropin-releasing factor and excitatory amino acids. *Brain research* 756, 114-124.

Lee MG, Hassani OK & Jones BE. (2005). Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 25, 6716-6720.

Leichnetz GR, Carlton SM, Katayama Y, Gonzalo-Ruiz A, Holstege G, DeSalles AA & Hayes RL. (1989). Afferent and efferent connections of the

cholinoceptive medial pontine reticular formation (region of the ventral tegmental nucleus) in the cat. *Brain research bulletin* 22, 665-688.

Leonard CS & Llinas R. (1994). Serotonergic and cholinergic inhibition of mesopontine cholinergic neurons controlling REM sleep: an in vitro electrophysiological study. *Neuroscience* 59, 309-330.

Lepage M, Ghaffar O, Nyberg L & Tulving E. (2000). Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97, 506-511.

Leslie FM, Loughlin SE, Sternberg DB, McGaugh JL, Young LE & Zornetzer SF. (1985). Noradrenergic changes and memory loss in aged mice. *Brain research* 359, 292-299.

Levine B, Roehrs T, Zorick F & Roth T. (1988). Daytime sleepiness in young adults. *Sleep* 11, 39-46.

Levy MN & Martin PJ. (1979). Neural control of the heart. In *Handbook of Physiology, Section 2, The Cardiovascular System*, ed. Berne RM, pp. 581-620. American Physiology Society, Bethesda.

Lewin I & Glaubman H. (1975). The effect of REM deprivation: is it detrimental, beneficial, or neutral? *Psychophysiology* 12, 349-353.

Lewis BL & O'Donnell P. (2000). Ventral tegmental area afferents to the prefrontal cortex maintain membrane potential 'up' states in pyramidal neurons via D(1) dopamine receptors. *Cereb Cortex* 10, 1168-1175.

Lewis DA. (2001). The catecholamine innervation of primate cerebral cortex. In *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience*, ed. Solanto MV, Arnsten AFT & Castellanos FX, pp. 77-103. Oxford University Press, New York.

Lewis DA, Campbell MJ, Foote SL, Goldstein M & Morrison JH. (1987). The distribution of tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in primate neocortex is widespread but regionally specific. *J Neurosci* 7, 279-290.

Li BM, Mao ZM, Wang M & Mei ZT. (1999). Alpha-2 adrenergic modulation of prefrontal cortical neuronal activity related to spatial working memory in monkeys. *Neuropsychopharmacology* 21, 601-610.

Li BM & Mei ZT. (1994). Delayed-response deficit induced by local injection of the alpha 2-adrenergic antagonist yohimbine into the dorsolateral prefrontal cortex in young adult monkeys. *Behavioral and neural biology* 62, 134-139.



- Li S, Varga V, Sik A & Kocsis B. (2005). GABAergic control of the ascending input from the median raphe nucleus to the limbic system. *Journal of neurophysiology* 94, 2561-2574.
- Li Y, Gao XB, Sakurai T & van den Pol AN. (2002). Hypocretin/Orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system. *Neuron* 36, 1169-1181.
- Li YQ, Li H, Kaneko T & Mizuno N. (2001). Morphological features and electrophysiological properties of serotonergic and non-serotonergic projection neurons in the dorsal raphe nucleus. An intracellular recording and labeling study in rat brain slices. *Brain research* 900, 110-118.
- Lichstein KL & Johnson RS. (1993). Pupillometric discrimination of insomniacs. *Behav Res Ther* 32, 123-129.
- Lidbrink P. (1974). The effect of lesions of ascending noradrenaline pathways on sleep and waking in the rat. *Brain research* 74, 19-40.
- Lin JS. (2000). Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep medicine reviews* 4, 471-503.
- Lin JS, Luppi PH, Salvert D, Sakai K & Jouvet M. (1986). [Histamine-immunoreactive neurons in the hypothalamus of cats]. *Comptes rendus de l'Academie des sciences* 303, 371-376.
- Lin JS, Sakai K, Vanni-Mercier G & Jouvet M. (1989). A critical role of the posterior hypothalamus in the mechanisms of wakefulness determined by microinjection of muscimol in freely moving cats. *Brain research* 479, 225-240.
- Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ, Nishino S & Mignot E. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98, 365-376.
- Lincoln DW. (1969). Correlation of unit activity in the hypothalamus with EEG patterns associated with the sleep cycle. *Experimental neurology* 24, 1-18.
- Liu R, Jolas T & Aghajanian G. (2000). Serotonin 5-HT(2) receptors activate local GABA inhibitory inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus. *Brain research* 873, 34-45.
- Liu RH, Fung SJ, Reddy VK & Barnes CD. (1995). Localization of glutamatergic neurons in the dorsolateral pontine tegmentum projecting to the spinal

cord of the cat with a proposed role of glutamate on lumbar motoneuron activity. *Neuroscience* 64, 193-208.

Liu ZW & Gao XB. (2007). Adenosine inhibits activity of hypocretin/orexin neurons by the A1 receptor in the lateral hypothalamus: a possible sleep-promoting effect. *Journal of neurophysiology* 97, 837-848.

Livingstone MS & Hubel DH. (1981). Effects of sleep and arousal on the processing of visual information in the cat. *Nature* 291, 554-561.

Llinas RR & Steriade M. (2006). Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *Journal of neurophysiology* 95, 3297-3308.

Lo YL, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A, Heinzer RA, Eikermann M, Schory K, Dover L & White DP. (2007). Influence of wakefulness on pharyngeal airway muscle activity. *Thorax* 62, 799-805.

Loewenfeld IE. (1979). Age changes in pupillary diameter and reactions. In *Topics in neuro-ophthalmology*, ed. Thompson SH, Daroff R, Frisen L, Glaser JS & Saunders MD, pp. 124-150. Williams & Wilkins, Baltimore.

Loewenfeld IE. (1999). *The pupil : Anatomy, Physiology, and Clinical Applications*. Butterworth-Heinemann.

Loewy AD, Saper CB & Baker RP. (1979). Descending projections from the pontine micturition center. *Brain research* 172, 533-538.

Logue MP, Growdon JH, Coviella IL & Wurtman RJ. (1985). Differential effects of DSP-4 administration on regional brain norepinephrine turnover in rats. *Life sciences* 37, 403-409.

Lorden JF, Callahan M & Dawson R, Jr. (1980). Depletion of central catecholamines alters amphetamine- and fenfluramine-induced taste aversions in the rat. *Journal of comparative and physiological psychology* 94, 99-114.

Loughlin SE, Foote SL & Fallon JH. (1982). Locus coeruleus projections to cortex: topography, morphology and collateralization. *Brain research bulletin* 9, 287-294.

Loughlin SE, Foote SL & Grzanna R. (1986). Efferent projections of nucleus locus coeruleus: morphologic subpopulations have different efferent targets. *Neuroscience* 18, 307-319.

Lowenfeld IE. (1958). Mechanisms of reflex dilation of the pupil. *Documenta Ophthalmologica* 12, 185-448.

- Lowenstein O, Feinberg R & Loewenfeld IE. (1963). Pupillary movements during acute and chronic fatigue. *Invest Ophthalmol* 2, 138-157.
- Lowenstein O & Loewenfeld IE. (1964). The Sleep-Waking Cycle and Pupillary Activity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 117, 142-156.
- Lowie AD & Spyer KM. (1990). *Central Regulation of Autonomic Functions*. Oxford University Press, New York.
- Lowrey PL & Takahashi JS. (2004). Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annual review of genomics and human genetics* 5, 407-441.
- Lu J, Bjorkum AA, Xu M, Gaus SE, Shiromani PJ & Saper CB. (2002). Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. *J Neurosci* 22, 4568-4576.
- Lu J, Greco MA, Shiromani P & Saper CB. (2000). Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *J Neurosci* 20, 3830-3842.
- Lu J, Sherman D, Devor M & Saper CB. (2006). A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 441, 589-594.
- Ludtke H, Wilhelm B, Adler M, Schaeffel F & Wilhelm H. (1998). Mathematical procedures in data recording and processing of pupillary fatigue waves. *Vision research* 38, 2889-2896.
- Luebke JI, Greene RW, Semba K, Kamondi A, McCarley RW & Reiner PB. (1992). Serotonin hyperpolarizes cholinergic low-threshold burst neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89, 743-747.
- Luminet O, Rime B, Bagby RM & Taylor GJ. (2004). A multimodal investigation of emotional responding in alexithymia. *Cogn Emot*, 741-766.
- Lumley MA, Neely LC & Burger AJ. (2007). The assessment of alexithymia in medical settings: implications for understanding and treating health problems. *Journal of personality assessment* 89, 230-246.
- Lumley MA, Stettner L & Wehmer F. (1996). How are alexithymia and physical illness linked? A review and critique of pathways. *Journal of psychosomatic research* 41, 505-518.
- Luque JM, Malherbe P & Richards JG. (1994). Localization of GABAA receptor subunit mRNAs in the rat locus coeruleus. *Brain Res Mol Brain Res* 24, 219-226.

Luschei ES & Fuchs AF. (1972). Activity of brain stem neurons during eye movements of alert monkeys. *Journal of neurophysiology* 35, 445-461.

Lydic R & Baghdoyan HA. (1992). Cholinergic pontine mechanisms causing state-dependent respiratory depression. *News in Physiological Science* 7, 220-224.

Lydic R & Baghdoyan HA. (1993). Pedunculo-pontine stimulation alters respiration and increases ACh release in the pontine reticular formation. *The American journal of physiology* 264, R544-554.

Lydic R, Baghdoyan HA & Lorinc Z. (1991). Microdialysis of cat pons reveals enhanced acetylcholine release during state-dependent respiratory depression. *The American journal of physiology* 261, R766-770.

Lydic R, McCarley RW & Hobson JA. (1983). The time-course of dorsal raphe discharge, PGO waves, and muscle tone averaged across multiple sleep cycles. *Brain research* 274, 365-370.

Lydic R, McCarley RW & Hobson JA. (1985). Timing function of the dorsal raphe nucleus and the temporal organization of the ultradian sleep cycle. *Experimental Brain Research Supplement* 12, 125-144.

Lydic R & Orem J. (1979). Respiratory neurons of the pneumotaxic center during sleep and wakefulness. *Neuroscience letters* 15, 187-192.

Macadar AW, Chalupa LM & Lindsley DB. (1974). Differentiation of brain stem loci which affect hippocampal and neocortical electrical activity. *Experimental neurology* 43, 499-514.

MacDonald M, Fang J, Pittman SD, White DP & Malhotra A. (2008). The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *J Clin Sleep Med* 4, 38-42.

Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL & Harper RM. (2008). Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep* 31, 967-977.

Maciewicz RJ, Kaneko CR, Highstein SM & Eagen K. (1977). Vestibular and medullary brain stem afferents to the abducens nucleus in the cat. *Brain research* 123, 229-240.

Mackworth JF. (1970). *Vigilance and Attention*. Penguin, Baltimore.

Magistretti PJ. (1986b). Intercellular communication mediated by VIP in the cerebral cortex. *Peptides* 7 Suppl 1, 169-173.

Magistretti PJ. (1986a). [Regulation of energy metabolism in the cerebral cortex by VIP (vasoactive intestinal peptide) neurons: an example of peptidergic neural transmission]. *Neuro-Chirurgie* 32, 324-331.

Magistretti PJ & Morrison JH. (1988). Noradrenaline- and vasoactive intestinal peptide-containing neuronal systems in neocortex: functional convergence with contrasting morphology. *Neuroscience* 24, 367-378.

Magistretti PJ & Schorderet M. (1984). VIP and noradrenaline act synergistically to increase cyclic AMP in cerebral cortex. *Nature* 308, 280-282.

Magoun HW & Rhines R. (1946). An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. *Journal of neurophysiology* 9, 165-171.

Makeig S & Inlow M. (1993). Lapses in alertness: coherence of fluctuations in performance and EEG spectrum. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 86, 23-35.

Makeig S & Jung TP. (1996). Tonic, phasic, and transient EEG correlates of auditory awareness in drowsiness. *Brain Res Cogn Brain Res* 4, 15-25.

Malhotra A, Berry RB & White DP. (2004). Central sleep apnea. In *Clinical sleep disorders*, ed. Carney PR, Berry RB & Geyer JD, pp. 331-346. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.

Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, Loring SH & White DP. (2002). The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *American journal of respiratory and critical care medicine* 166, 1388-1395.

Mallick BN & Alam MN. (1992). Different types of norepinephrinergetic receptors are involved in preoptic area mediated independent modulation of sleep-wakefulness and body temperature. *Brain research* 591, 8-19.

Mallis MM, Maislin G & Powell JW. (1999). Perclos predicts both PVT lapse frequency and cumulative lapse duration. *Sleep* 22, S149.

Maloney KJ, Mainville L & Jones BE. (2002). c-Fos expression in dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery. *The European journal of neuroscience* 15, 774-778.

Mancia G & Zanchetti A. (1980). Cardiovascular regulation during sleep. In *Physiology in Sleep*, ed. Orem J & Barnes CD, pp. 1-55. Academic Press, New York.

Manley LD, Kuczenski R, Segal DS, Young SJ & Groves PM. (1992). Effects of frequency and pattern of medial forebrain bundle stimulation on caudate dialysate dopamine and serotonin. *Journal of neurochemistry* 58, 1491-1498.

Manohar S, Noda H & Adey WR. (1972). Behavior of mesencephalic reticular neurons in sleep and wakefulness. *Experimental neurology* 34, 140-157.

Mantani T, Okamoto Y, Shirao N, Okada G & Yamawaki S. (2005). Reduced activation of posterior cingulate cortex during imagery in subjects with high degrees of alexithymia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry* 57, 982-990.

Mao ZM, Arnsten AF & Li BM. (1999). Local infusion of an alpha-1 adrenergic agonist into the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in monkeys. *Biological psychiatry* 46, 1259-1265.

Maquet P. (1999). Brain mechanisms of sleep: contribution of neuroimaging techniques. *Journal of psychopharmacology* 13, S25-28.

Maquet P, Dive D, Salmon E, Sadzot B, Franco G, Poirrier R, von Frenckell R & Franck G. (1990). Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain research* 513, 136-143.

Maquet P, Lejeune H, Pouthas V, Bonnet M, Casini L, Macar F, Timsit-Berthier M, Vidal F, Ferrara A, Degueldre C, Quaglia L, Delfiore G, Luxen A, Woods R, Mazziotta JC & Comar D. (1996). Brain activation induced by estimation of duration: a PET study. *NeuroImage* 3, 119-126.

Marchesi C, Fonto S, Balista C, Cimmino C & Maggini C. (2005). Relationship between alexithymia and panic disorder: a longitudinal study to answer an open question. *Psychotherapy and psychosomatics* 74, 56-60.

Marinissen MJ & Gutkind JS. (2001). G-protein-coupled receptors and signaling networks: emerging paradigms. *Trends in pharmacological sciences* 22, 368-376.

Marks GA & Birabil CG. (1998). Enhancement of rapid eye movement sleep in the rat by cholinergic and adenosinergic agonists infused into the pontine reticular formation. *Neuroscience* 86, 29-37.

Marshall L, Derad I, Strasburger CJ, Fehm HL & Born J. (1999). A determinant factor in the efficacy of GHRH administration in promoting sleep: high

peak concentration versus recurrent increasing slopes. *Psychoneuroendocrinology* 24, 363-370.

Marson L. (1997). Identification of central nervous system neurons that innervate the bladder body, bladder base, or external urethral sphincter of female rats: a transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *The Journal of comparative neurology* 389, 584-602.

Mason A & Larkman A. (1990). Correlations between morphology and electrophysiology of pyramidal neurons in slices of rat visual cortex. II. Electrophysiology. *J Neurosci* 10, 1415-1428.

Mason O, Tyson M, Jones C & Potts S. (2005). Alexithymia: its prevalence and correlates in a British undergraduate sample. *Psychology and psychotherapy* 78, 113-125.

Mason P. (2001). Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. *Annual review of neuroscience* 24, 737-777.

Mason P. (2005). Ventromedial medulla: pain modulation and beyond. *The Journal of comparative neurology* 493, 2-8.

Mason ST & Fibiger HC. (1979). Regional topography within noradrenergic locus coeruleus as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. *The Journal of comparative neurology* 187, 703-724.

Matsumura H, Nakajima T, Osaka T, Satoh S, Kawase K, Kubo E, Kantha SS, Kasahara K & Hayaishi O. (1994). Prostaglandin D<sub>2</sub>-sensitive, sleep-promoting zone defined in the ventral surface of the rostral basal forebrain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91, 11998-12002.

Matsumura H, Takahata R & Hayaishi O. (1991). Inhibition of sleep in rats by inorganic selenium compounds, inhibitors of prostaglandin D synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88, 9046-9050.

Matsuzaki M. (1969). Differential effects of sodium butyrate and physostigmine upon the activities of para-sleep in acute brain stem preparations. *Brain research* 13, 247-265.

Maxwell DJ & Riddell JS. (1999). Axoaxonic synapses on terminals of group II muscle spindle afferent axons in the spinal cord of the cat. *The European journal of neuroscience* 11, 2151-2159.

Mayo KE, Godfrey PA, Suhr ST, Kulik DJ & Rahal JO. (1995). Growth hormone-releasing hormone: synthesis and signaling. *Recent progress in hormone research* 50, 35-73.

Mazza S, Pepin JL, Naegele B, Plante J, Deschaux C & Levy P. (2005). Most obstructive sleep apnoea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests. *Eur Respir J* 25, 75-80.

McBride RL & Sutin J. (1976). Projections of the locus coeruleus and adjacent pontine tegmentum in the cat. *The Journal of comparative neurology* 165, 265-284.

McCarley RW, Benoit O & Barrionuevo G. (1983). Lateral geniculate nucleus unitary discharge in sleep and waking: state- and rate-specific aspects. *Journal of neurophysiology* 50, 798-818.

McCarley RW & Hobson JA. (1975b). Discharge patterns of cat pontine brain stem neurons during desynchronized sleep. *Journal of neurophysiology* 38, 751-766.

McCarley RW & Hobson JA. (1975a). Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* 189, 58-60.

McCarley RW, Nelson JP & Hobson JA. (1978). Ponto-geniculo-occipital (PGO) burst neurons: correlative evidence for neuronal generators of PGO waves. *Science* 201, 269-272.

McCormick DA. (1989). Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. *Trends in neurosciences* 12, 215-221.

McCormick DA & Bal T. (1997). Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annual review of neuroscience* 20, 185-215.

McCormick DA, Pape HC & Williamson A. (1991). Actions of norepinephrine in the cerebral cortex and thalamus: implications for function of the central noradrenergic system. *Progress in brain research* 88, 293-305.

McCormick DA & Prince DA. (1985). Two types of muscarinic response to acetylcholine in mammalian cortical neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 82, 6344-6348.

McCormick DA & Prince DA. (1986). Acetylcholine induces burst firing in thalamic reticular neurones by activating a potassium conductance. *Nature* 319, 402-405.

McCormick DA & Prince DA. (1988). Noradrenergic modulation of firing pattern in guinea pig and cat thalamic neurons, in vitro. *Journal of neurophysiology* 59, 978-996.



McCune SK, Voigt MM & Hill JM. (1993). Expression of multiple alpha adrenergic receptor subtype messenger RNAs in the adult rat brain. *Neuroscience* 57, 143-151.

McDougall J. (1982). Alexithymia: a psychoanalytic viewpoint. *Psychotherapy and psychosomatics* 38, 81-90.

McGinty D & Szymusiak R. (1990). Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. *Trends in neurosciences* 13, 480-487.

McGinty D & Szymusiak R. (2000). The sleep-wake switch: A neuronal alarm clock. *Nature medicine* 6, 510-511.

McGinty DJ. (1969). Somnolence, recovery and hyposomnia following ventro-medial diencephalic lesions in the rat. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 26, 70-79.

McGinty DJ & Harper RM. (1976). Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain research* 101, 569-575.

McGinty DJ & Serman MB. (1968). Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. *Science* 160, 1253-1255.

Mehta MA, Sahakian BJ & Robbins TW. (2001). Comparative psychopharmacology of methylphenidate and related drugs in human volunteers, patients with ADHD, and experimental animals. In *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience*, ed. Solanto MV, Arnsten AFT & Castellanos FX, pp. 303-331. Oxford University Press, New York.

Meibach RC & Siegel A. (1977). Efferent connections of the septal area in the rat: an analysis utilizing retrograde and anterograde transport methods. *Brain research* 119, 1-20.

Melander T, Hokfelt T & Rokaeus A. (1986). Distribution of galaninlike immunoreactivity in the rat central nervous system. *The Journal of comparative neurology* 248, 475-517.

Melia KR & Duman RS. (1991). Involvement of corticotropin-releasing factor in chronic stress regulation of the brain noradrenergic system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88, 8382-8386.

Mendelson WB. (2001). The sleep-inducing effect of ethanol microinjection into the medial preoptic area is blocked by flumazenil. *Brain research* 892, 118-121.

Mendelson WB, Bergmann BM & Tung A. (2003). Baseline and post-deprivation recovery sleep in SCN-lesioned rats. *Brain research* 980, 185-190.

Mendelson WB & Martin JV. (1992). Characterization of the hypnotic effects of triazolam microinjections into the medial preoptic area. *Life sciences* 50, 1117-1128.

Merchenthaler I, Lopez FJ, Lennard DE & Negro-Vilar A. (1991). Sexual differences in the distribution of neurons coexpressing galanin and luteinizing hormone-releasing hormone in the rat brain. *Endocrinology* 129, 1977-1986.

Merchenthaler I, Vigh S, Petrusz P & Schally AV. (1982). Immunocytochemical localization of corticotropin-releasing factor (CRF) in the rat brain. *The American journal of anatomy* 165, 385-396.

Merchenthaler I, Vigh S, Schally AV & Petrusz P. (1984). Immunocytochemical localization of growth hormone-releasing factor in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 114, 1082-1085.

Mergner T & Pompeiano O. (1978). Single unit firing patterns in the vestibular nuclei related to saccadic eye movement in the decerebrate cat. *Archives italiennes de biologie* 116, 91-119.

Merritt SL, Schnyders HC, Hu Y & Clark G. (2000). Pupillary unrest and EEG sleepiness. *Sleep* 23 (suppl 2), A367.

Merritt SL, Schnyders HC, Mercer P & Zhou X. (1998). The sensitivity of pupillography to circadian aspects of sleepiness. *Journal of sleep research* 7(Sup 2), 176.

Merritt SL, Schnyders HC, Patel M, Basner RC & O'Neill W. (2004). Pupil staging and EEG measurement of sleepiness. *Int J Psychophysiol* 52, 97-112.

Mesulam MM, Geula C, Bothwell MA & Hersh LB. (1989). Human reticular formation: cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochemical comparisons to forebrain cholinergic neurons. *The Journal of comparative neurology* 283, 611-633.

Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI & Wainer BH. (1983). Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology* 214, 170-197.

Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI & Wainer BH. (1984). Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on

monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Neuroscience* 12, 669-686.

Metherate R & Ashe JH. (1993). Nucleus basalis stimulation facilitates thalamocortical synaptic transmission in the rat auditory cortex. *Synapse* 14, 132-143.

Metherate R, Cox CL & Ashe JH. (1992). Cellular bases of neocortical activation: modulation of neural oscillations by the nucleus basalis and endogenous acetylcholine. *J Neurosci* 12, 4701-4711.

Methippara MM, Alam MN, Szymusiak R & McGinty D. (2000). Effects of lateral preoptic area application of orexin-A on sleep-wakefulness. *Neuroreport* 11, 3423-3426.

Methippara MM, Alam MN, Szymusiak R & McGinty D. (2003). Preoptic area warming inhibits wake-active neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *Brain research* 960, 165-173.

Meza S, Mendez M, Ostrowski M & Younes M. (1998). Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* 85, 1929-1940.

Mezzanotte WS, Tangel DJ & White DP. (1992). Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *The Journal of clinical investigation* 89, 1571-1579.

Mezzanotte WS, Tangel DJ & White DP. (1996). Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *American journal of respiratory and critical care medicine* 153, 1880-1887.

Michaelis EK. (1998). Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Progress in neurobiology* 54, 369-415.

Mignot E. (2001). A commentary on the neurobiology of the hypocretin/orexin system. *Neuropsychopharmacology* 25, S5-13.

Mignot E, Nishino S, Guilleminault C & Dement WC. (1994). Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep* 17, 436-437.

Miller NR. (1991). *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. Williams and Wilkins Company, Baltimore.

Mirenowicz J & Schultz W. (1996). Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 379, 449-451.

Mistlberger RE. (2005). Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Brain Res Rev* 49, 429-454.

Mistlberger RE, Bergmann BM, Waldenar W & Rechtschaffen A. (1983). Recovery sleep following sleep deprivation in intact and suprachiasmatic nuclei-lesioned rats. *Sleep* 6, 217-233.

Mitani A, Ito K, Hallanger AE, Wainer BH, Kataoka K & McCarley RW. (1988). Cholinergic projections from the laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei to the pontine gigantocellular tegmental field in the cat. *Brain research* 451, 397-402.

Mitler MM. (1990). Two-peak 24-hour patterns in sleep, mortality and error. *Sleep Research* 19, 399.

Mitler MM & Dement WC. (1974). Cataplectic-like behavior in cats after micro-injections of carbachol in pontine reticular formation. *Brain research* 68, 335-343.

Mitler MM, Gujavarty KS & Browman CP. (1982b). Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 53, 658-661.

Mitler MM, Gujavarty KS, Sampson MG & Browman CP. (1982a). Multiple daytime nap approaches to evaluating the sleepy patient. *Sleep* 5 Suppl 2, S119-127.

Mitler MM, Hajdukovic R, Erman M & Koziol JA. (1990). Narcolepsy. *J Clin Neurophysiol* 7, 93-118.

Mitler MM & Miller JC. (1996). Methods of testing for sleepiness [corrected]. *Behavioral medicine* 21, 171-183.

Mitler MM, Seidel WF, van den Hoed J, Greenblatt DJ & Dement WC. (1984). Comparative hypnotic effects of flurazepam, triazolam, and placebo: a long-term simultaneous nighttime and daytime study. *Journal of clinical psychopharmacology* 4, 2-13.

Mitler MM, Van den Hoed J, Carskadon MA, Richardson G, Park R, Guilleminault C & Dement WC. (1979). REM sleep episodes during the Multiple Sleep Latency Test in narcoleptic patients. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 46, 479-481.

Miura M & Reis DJ. (1969). Cerebellum: a pressor response elicited from the fastigial nucleus and its efferent pathway in brainstem. *Brain research* 13, 595-599.

Mizukawa K, McGeer PL, Tago H, Peng JH, McGeer EG & Kimura H. (1986). The cholinergic system of the human hindbrain studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Brain research* 379, 39-55.

Mochizuki T, Yamatodani A, Okakura K, Horii A, Inagaki N & Wada H. (1992). Circadian rhythm of histamine release from the hypothalamus of freely moving rats. *Physiology & behavior* 51, 391-394.

Mody I, De Koninck Y, Otis TS & Soltesz I. (1994). Bridging the cleft at GABA synapses in the brain. *Trends in neurosciences* 17, 517-525.

Mogilnicka E. (1986). Increase in beta- and alpha 1-adrenoceptor binding sites in the rat brain and in the alpha 1-adrenoceptor functional sensitivity after the DSP-4-induced noradrenergic denervation. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 25, 743-746.

Moldofsky H, Broughton RJ & Hill JD. (2000). A randomized trial of the long-term, continued efficacy and safety of modafinil in narcolepsy. *Sleep medicine* 1, 109-116.

Moldofsky H, Lue FA, Eisen J, Keystone E & Gorczynski RM. (1986). The relationship of interleukin-1 and immune functions to sleep in humans. *Psychosomatic medicine* 48, 309-318.

Monnikes H, Schmidt BG, Tebbe J, Bauer C & Tache Y. (1994). Microinfusion of corticotropin releasing factor into the locus coeruleus/subcoeruleus nuclei stimulates colonic motor function in rats. *Brain research* 644, 101-108.

Monnikes H, Tebbe J, Bauer C, Lauer G & Arnold R. (1996). Microinfusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus/subcoeruleus nuclei inhibits gastric acid secretion via spinal pathways in the rat. *Brain research* 728, 157-165.

Monti JM, Fernandez M & Jantos H. (1990). Sleep during acute dopamine D1 agonist SKF 38393 or D1 antagonist SCH 23390 administration in rats. *Neuropsychopharmacology* 3, 153-162.

Monti JM & Jantos H. (1992). Dose-dependent effects of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-OH-DPAT on sleep and wakefulness in the rat. *Journal of sleep research* 1, 169-175.

Monti JM, Pellejero T & Jantos H. (1986). Effects of H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-histamine receptor agonists and antagonists on sleep and wakefulness in the rat. *J Neural Transm* 66, 1-11.

Moon Edley S & Graybiel AM. (1983). The afferent and efferent connections of the feline nucleus tegmenti pedunculopontinus, pars compacta. *The Journal of comparative neurology* 217, 187-215.

Moore RY & Eichler VB. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain research* 42, 201-206.

Moore RY & Gustafson EL. (1989). The distribution of dopamine-beta-hydroxylase, neuropeptide Y and galanin in locus coeruleus neurons. *Journal of chemical neuroanatomy* 2, 95-106.

Morad Y, Lemberg H, Yofe N & Dagan Y. (2000). Pupillography as an objective indicator of fatigue. *Current eye research* 21, 535-542.

Morgane PJ. (1979). Historical and modern concepts of hypothalamic organization and function. In *Anatomy of the Hypothalamus*, ed. Morgane PJ, pp. 1-64. Marcel Dekker, New York.

Morgane PJ, Galler JR & Mokler DJ. (2005). A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Progress in neurobiology* 75, 143-160.

Morgane PJ & Panksepp J, ed. (1980). *Behavioral studies of the hypothalamus. Handbook of the hypothalamus vol. 3A*. Marcel Dekker, New York.

Morin LP, Goodless-Sanchez N, Smale L & Moore RY. (1994). Projections of the suprachiasmatic nuclei, subparaventricular zone and retrochiasmatic area in the golden hamster. *Neuroscience* 61, 391-410.

Morris JL. (1976). Motor innervation of the toad iris (*Bufo marinus*). *The American journal of physiology* 231, 1272-1278.

Morris RG, Ahmed S, Syed GM & Toone BK. (1993). Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London test. *Neuropsychologia* 31, 1367-1378.

Morrison AR. (1979). Relationships between phenomena of paradoxical sleep and their counterparts in wakefulness. *Acta neurobiologiae experimentalis* 39, 567-583.

Morrison AR & Pompeiano O. (1966). Vestibular influences during sleep. IV. Functional relations between vestibular nuclei and lateral geniculate nucleus during desynchronized sleep. *Archives italiennes de biologie* 104, 425-458.

Morrison JH & Foote SL. (1986). Noradrenergic and serotonergic innervation of cortical, thalamic, and tectal visual structures in Old and New World monkeys. *The Journal of comparative neurology* 243, 117-138.

Morrison JH, Magistretti PJ, Benoit R & Bloom FE. (1984). The distribution and morphological characteristics of the intracortical VIP-positive cell: an immunohistochemical analysis. *Brain research* 292, 269-282.

Moruzzi G. (1972). The sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie* 64, 1-165.

Moruzzi G & Magoun HW. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1, 455-473.

Mosko S & Moore RY. (1979). Retinohypothalamic tract development: alteration by suprachiasmatic lesions in the neonatal rat. *Brain research* 164, 1-15.

Mountcastle VB, Andersen RA & Motter BC. (1981). The influence of attentive fixation upon the excitability of the light-sensitive neurons of the posterior parietal cortex. *J Neurosci* 1, 1218-1225.

Mraovitch S, Kumada M & Reis DJ. (1982). Role of the nucleus parabrachialis in cardiovascular regulation in cat. *Brain research* 232, 57-75.

Mugnaini E & Oertel WH. (1985). An atlas of the distribution of GABAergic neurons and terminals in the rat CNS. In *Handbook of Chemical Neuroanatomy: GABA and neuropeptides in the CNS*, ed. Bjorklund A & Hokfelt T, pp. 436-608. Elsevier, Amsterdam.

Muir JL, Everitt BJ & Robbins TW. (1994). AMPA-induced excitotoxic lesions of the basal forebrain: a significant role for the cortical cholinergic system in attentional function. *J Neurosci* 14, 2313-2326.

Mukhametov LM, Rizzolatti G & Tradardi V. (1970). Spontaneous activity of neurones of nucleus reticularis thalami in freely moving cats. *The Journal of physiology* 210, 651-667.

Munk MH, Roelfsema PR, Konig P, Engel AK & Singer W. (1996). Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization. *Science* 272, 271-274.

Murakami N. (1973). Effects of iontophoretic application of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and acetylcholine upon hypothalamic temperature-sensitive neurones in rats. *The Japanese journal of physiology* 23, 435-446.

Murck H, Struttmann T, Czisch M, Wetter T, Steiger A & Auer DP. (2002). Increase in amino acids in the pons after sleep deprivation: a pilot study using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychobiology* 45, 120-123.

Murugaiah KD & O'Donnell JM. (1994). Clenbuterol increases norepinephrine release from rat brain slices by a calcium- and receptor-independent mechanism. *Research communications in molecular pathology and pharmacology* 86, 311-324.

Murugaiah KD & O'Donnell JM. (1995). Beta adrenergic receptors facilitate norepinephrine release from rat hypothalamic and hippocampal slices. *Research communications in molecular pathology and pharmacology* 90, 179-190.

Naegele B, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Pellat J & Feuerstein C. (1998). Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep* 21, 392-397.

Nagai T, McGeer PL & McGeer EG. (1983). Distribution of GABA-T-intensive neurons in the rat forebrain and midbrain. *The Journal of comparative neurology* 218, 220-238.

Naito K, Osama H, Ueno R, Hayaishi O, Honda K & Inoue S. (1988). Suppression of sleep by prostaglandin synthesis inhibitors in unrestrained rats. *Brain research* 453, 329-336.

Nakao M, Nishiyama H, McGinty D, Szymusiak R & Yamamoto M. (1999). A model-based interpretation of the biphasic daily pattern of sleepiness. *Biological cybernetics* 81, 403-414.

Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M & Goto K. (1999). Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain research* 827, 243-260.

Nanopoulos D, Belin MF, Maitre M, Vincendon G & Pujol JF. (1982). Immunocytochemical evidence for the existence of GABAergic neurons in the nucleus raphe dorsalis. Possible existence of neurons containing serotonin and GABA. *Brain research* 232, 375-389.

Nauta WJ. (1972). Neural associations of the frontal cortex. *Acta neurobiologiae experimentalis* 32, 125-140.

Nauta WJH. (1946). Hypothalamic regulation of sleep in rats. *Journal of neurophysiology* 9, 285-316.



Naylor E, Bergmann BM, Krauski K, Zee PC, Takahashi JS, Vitaterna MH & Turek FW. (2000). The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. *J Neurosci* 20, 8138-8143.

Nelson JP, McCarley RW & Hobson JA. (1983). REM sleep burst neurons, PGO waves, and eye movement information. *Journal of neurophysiology* 50, 784-797.

Nelson LE, Guo TZ, Lu J, Saper CB, Franks NP & Maze M. (2002). The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. *Nature neuroscience* 5, 979-984.

Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP & Maze M. (2003). The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 98, 428-436.

Nemiah JC, Freyberger H & Sifneos PE. (1976). Alexithymia: A view of the psychosomatic process. In *Modern trends in psychosomatic research Vol 3*, ed. Hill OW, pp. 430-439. Butterworth, London.

Newman J, Broughton R & Duncan DW. (1989). Pupillometric assessment of excessive daytime sleepiness (EDS) in narcolepsy-cataplexy. *Sleep Res* 18, 276.

Newman SD, Carpenter PA, Varma S & Just MA. (2003). Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia* 41, 1668-1682.

Nguyen KT, Deak T, Owens SM, Kohno T, Fleshner M, Watkins LR & Maier SF. (1998). Exposure to acute stress induces brain interleukin-1beta protein in the rat. *J Neurosci* 18, 2239-2246.

Nicholas AP, Pieribone V & Hokfelt T. (1993a). Distributions of mRNAs for alpha-2 adrenergic receptor subtypes in rat brain: an in situ hybridization study. *The Journal of comparative neurology* 328, 575-594.

Nicholas AP, Pieribone VA & Hokfelt T. (1993b). Cellular localization of messenger RNA for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in rat brain: an in situ hybridization study. *Neuroscience* 56, 1023-1039.

Nielsen-Bohlman L & Knight RT. (1995). Prefrontal alterations during memory processing in aging. *Cereb Cortex* 5, 541-549.

Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD & Pickering TG. (2000). Association of sleep-

disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama* 283, 1829-1836.

Nikolaou A, Schiza SE, Giakoumaki SG, Roussos P, Siafakas N & Bitsios P. (2008). The 5-min pupillary alertness test is sensitive to modafinil: a placebo controlled study in patients with sleep apnea. *Psychopharmacology* 196, 167-175.

Nisenbaum LK, Zigmond MJ, Sved AF & Abercrombie ED. (1991). Prior exposure to chronic stress results in enhanced synthesis and release of hippocampal norepinephrine in response to a novel stressor. *J Neurosci* 11, 1478-1484.

Nistico G, De Sarro GB & Langer SZ. (1987). Behavioural and electrocortical power spectrum effects of 5-methoxytryptoline and other analogs after intraventricular administration in rats. *European journal of pharmacology* 142, 121-128.

Nistico G, DeSarro G & Rotiroti D, ed. (1992). *Behavioral and Electrocortical Spectrum Power Changes of Interleukins and Tumor Necrosis Factor after Microinjection into Different Areas of the Brain*. Masson, Milan.

Nitz D & Siegel J. (1997b). GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. *The American journal of physiology* 273, R451-455.

Nitz D & Siegel JM. (1997a). GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. *Neuroscience* 78, 795-801.

Nunez A. (1996). Unit activity of rat basal forebrain neurons: relationship to cortical activity. *Neuroscience* 72, 757-766.

O'Brien JA & Berger AJ. (1999). Cotransmission of GABA and glycine to brain stem motoneurons. *Journal of neurophysiology* 82, 1638-1641.

O'Donnell JM. (1993). Effect of the beta-2 adrenergic agonist zinterol on norepinephrine turnover. *Research communications in chemical pathology and pharmacology* 80, 113-116.

O'Neal HA, Van Hoomissen JD, Holmes PV & Dishman RK. (2001). Preprogalanin messenger RNA levels are increased in rat locus coeruleus after treadmill exercise training. *Neuroscience letters* 299, 69-72.

O'Neil WD, Oroujeh AM, Keegan AP & Merritt SL. (1996). Neurological pupillary noise in narcolepsy. *Journal of sleep research* 5, 265-271.

O'Neill WD, Oroujeh AM & Merritt SL. (1998). Pupil noise is a discriminator between narcoleptics and controls. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 45, 314-322.

Obal F, Jr., Alfoldi P, Cady AB, Johannsen L, Sary G & Krueger JM. (1988). Growth hormone-releasing factor enhances sleep in rats and rabbits. *The American journal of physiology* 255, R310-316.

Obal F, Jr., Alt J, Taishi P, Gardi J & Krueger JM. (2003). Sleep in mice with nonfunctional growth hormone-releasing hormone receptors. *American journal of physiology* 284, R131-139.

Obal F, Jr., Fang J, Taishi P, Kacsoh B, Gardi J & Krueger JM. (2001). Deficiency of growth hormone-releasing hormone signaling is associated with sleep alterations in the dwarf rat. *J Neurosci* 21, 2912-2918.

Obal F, Jr., Floyd R, Kapas L, Bodosi B & Krueger JM. (1996). Effects of systemic GHRH on sleep in intact and hypophysectomized rats. *The American journal of physiology* 270, E230-237.

Obal F, Jr. & Krueger JM. (2003). Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. *Front Biosci* 8, d520-550.

Obal F, Jr. & Krueger JM. (2004). GHRH and sleep. *Sleep medicine reviews* 8, 367-377.

Obal F, Jr., Payne L, Kapas L, Opp M & Krueger JM. (1991). Inhibition of growth hormone-releasing factor suppresses both sleep and growth hormone secretion in the rat. *Brain research* 557, 149-153.

Obal F, Jr., Payne L, Opp M, Alfoldi P, Kapas L & Krueger JM. (1992). Growth hormone-releasing hormone antibodies suppress sleep and prevent enhancement of sleep after sleep deprivation. *The American journal of physiology* 263, R1078-1085.

Offenbacher H, Korner E, Reinhart B, Wolf R, Fritsch G, Logar C & Lechner H. (1986). Mobile long-term EEG monitoring in generalized seizure disorders of different etiology. *European neurology* 25 Suppl 2, 146-153.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ & Flegal KM. (2006). Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama* 295, 1549-1555.

Oke AF & Adams RN. (1978). Selective attention dysfunctions in adult rats neonatally treated with 6-hydroxydopamine. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 9, 429-432.

Olpe HR & Steinmann M. (1991). Responses of locus coeruleus neurons to neuropeptides. *Progress in brain research* 88, 241-248.

Onal E & Lopata M. (1982). Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *The American review of respiratory disease* 126, 676-680.

Onal E, Lopata M & O'Connor TD. (1981b). Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to CO<sub>2</sub> rebreathing in humans. *J Appl Physiol* 50, 1052-1055.

Onal E, Lopata M & O'Connor TD. (1981a). Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to isocapnic hypoxia in humans. *The American review of respiratory disease* 124, 215-217.

Onoe H, Ueno R, Fujita I, Nishino H, Oomura Y & Hayaishi O. (1988). Prostaglandin D<sub>2</sub>, a cerebral sleep-inducing substance in monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85, 4082-4086.

O'Rourke MF, Blaxall HS, Iversen LJ & Bylund DB. (1994). Characterization of [3H]RX821002 binding to alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 268, 1362-1367.

Oomura Y. (1980). Input-output organization in the hypothalamus relating to food intake behavior. . In *Handbook of the Hypothalamus*, ed. Morgane PJ & Panksepp J. Marcel Dekker, New York.

Oomura Y & Takigawa M. (1976). Input-output organization between the frontal cortex and the lateral hypothalamus. In *Mechanisms in Transmission of Signals for Conscious Behaviour*, ed. Desiraju T, pp. 163-192. Elsevier, Amsterdam.

Opp MR & Krueger JM. (1994a). Anti-interleukin-1 beta reduces sleep and sleep rebound after sleep deprivation in rats. *The American journal of physiology* 266, R688-695.

Opp MR & Krueger JM. (1994b). Interleukin-1 is involved in responses to sleep deprivation in the rabbit. *Brain research* 639, 57-65.

Opp MR, Obal F, Jr. & Krueger JM. (1991). Interleukin 1 alters rat sleep: temporal and dose-related effects. *The American journal of physiology* 260, R52-58.

Orem J. (1990). The nature of the wakefulness stimulus for breathing. *Progress in clinical and biological research* 345, 23-30; discussion 31.

Orem J, Netick A & Dement WC. (1977). Breathing during sleep and wakefulness in the cat. *Respiration physiology* 30, 265-289.

Owen AM, Downes JJ, Sahakian BJ, Polkey CE & Robbins TW. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 28, 1021-1034.

Owen AM, Morris RG, Sahakian BJ, Polkey CE & Robbins TW. (1996). Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Brain 119 ( Pt 5)*, 1597-1615.

Owen AM, Sahakian BJ, Semple J, Polkey CE & Robbins TW. (1995). Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia 33*, 1-24.

Pace-Schott EF & Hobson JA. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature reviews 3*, 591-605.

Pack AI, Black JE, Schwartz JR & Matheson JK. (2001). Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine 164*, 1675-1681.

Page ME & Abercrombie ED. (1999). Discrete local application of corticotropin-releasing factor increases locus coeruleus discharge and extracellular norepinephrine in rat hippocampus. *Synapse 33*, 304-313.

Page ME, Akaoka H, Aston-Jones G & Valentino RJ. (1992). Bladder distention activates noradrenergic locus coeruleus neurons by an excitatory amino acid mechanism. *Neuroscience 51*, 555-563.

Page ME, Berridge CW, Foote SL & Valentino RJ. (1993). Corticotropin-releasing factor in the locus coeruleus mediates EEG activation associated with hypotensive stress. *Neuroscience letters 164*, 81-84.

Page ME & Valentino RJ. (1994). Locus coeruleus activation by physiological challenges. *Brain research bulletin 35*, 557-560.

Palamarchouk VS, Zhang J, Zhou G, Swiergiel AH & Dunn AJ. (2000). Hippocampal norepinephrine-like voltammetric responses following infusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus. *Brain research bulletin 51*, 319-326.

Παναγής Γ. (2002). *Νευροεπιστήμη της Συμπεριφοράς : Βασικές αρχές, μέθοδοι, τεχνικές και εργαστηριακές ασκήσεις*. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα.

Pandya DN & Yeterian EH. (1996). Comparison of prefrontal architecture and connections. *Philosophical transactions of the Royal Society of London 351*, 1423-1432.

- Panula P, Pirvola U, Auvinen S & Airaksinen MS. (1989). Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat brain. *Neuroscience* 28, 585-610.
- Papas S & Bourque CW. (1997). Galanin inhibits continuous and phasic firing in rat hypothalamic magnocellular neurosecretory cells. *J Neurosci* 17, 6048-6056.
- Pape HC & McCormick DA. (1989). Noradrenaline and serotonin selectively modulate thalamic burst firing by enhancing a hyperpolarization-activated cation current. *Nature* 340, 715-718.
- Parasuraman R. (1984). The psychobiology of sustained attention. . In *Sustained Attention in Human Performance*, ed. Warm JS, pp. 61-101. John Wiley & Sons, New York.
- Parent A, Descarries L & Beaudet A. (1981). Organization of ascending serotonin systems in the adult rat brain. A radioautographic study after intraventricular administration of [3H]5-hydroxytryptamine. *Neuroscience* 6, 115-138.
- Parker PD, Prkachin KM & Prkachin GC. (2005). Processing of facial expressions of negative emotion in alexithymia: the influence of temporal constraint. *Journal of personality* 73, 1087-1107.
- Parmeggiani PL. (1980). Behavioral phenomenology of sleep (somatic and vegetative). *Experientia* 36, 6-11.
- Parmeggiani PL & Rabini C. (1967). Shivering and panting during sleep. *Brain research* 6, 789-791.
- Parmeggiani PL & Rabini C. (1970). Sleep and environmental temperature. *Archives italiennes de biologie* 108, 369-387.
- Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z, Valatx JL, Watanabe T & Lin JS. (2002). Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J Neurosci* 22, 7695-7711.
- Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR & Smith PL. (2007b). Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol* 102, 547-556.
- Patil SP, Schneider H, Schwartz AR & Smith PL. (2007a). Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 132, 325-337.

Paul S. (1995). GABA and glycine. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, ed. Bloom F & Kupfer D, pp. 87-94. Raven Press Ltd., New York.

Pavcovich LA, Cancela LM, Volosin M, Molina VA & Ramirez OA. (1990). Chronic stress-induced changes in locus coeruleus neuronal activity. *Brain research bulletin* 24, 293-296.

Petitjean F, Buda C, Janin M, Touret M, Salvert D, Jouvet M & Bobillier P. (1978). [Sleep and monoamines: differential radioautography of central neurons after systematic injection of tritiated 5-hydroxytryptophane (5 HTP 3H) or of dihydroxyphenylalanine (DOPA 3H)]. *Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des sciences* 287, 1135-1139.

Petitjean F, Sakai K, Blondaux C & Jouvet M. (1975). [Hypersomnia by isthmic lesion in cat. II. Neurophysiological and pharmacological study]. *Brain research* 88, 439-453.

Petrides M & Pandya DN. (2002). Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *The European journal of neuroscience* 16, 291-310.

Petrides M & Pandya DN. (2006). Efferent association pathways originating in the caudal prefrontal cortex in the macaque monkey. *The Journal of comparative neurology* 498, 227-251.

Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, Nevsimalova S, Aldrich M, Reynolds D, Albin R, Li R, Hungs M, Pedrazzoli M, Padigaru M, Kucherlapati M, Fan J, Maki R, Lammers GJ, Bouras C, Kucherlapati R, Nishino S & Mignot E. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature medicine* 6, 991-997.

Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG & Kilduff TS. (1998). Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 18, 9996-10015.

Pfingst BE, O'Connor TA & Miller JM. (1977). Response plasticity of neurons in auditory cortex of the rhesus monkey. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 29, 393-404.

Phillips MA, Bitsios P, Szabadi E & Bradshaw CM. (2000). Comparison of the antidepressants reboxetine, fluvoxamine and amitriptyline upon spontaneous pupillary fluctuations in healthy human volunteers. *Psychopharmacology* 149, 72-76.

Phillipson EA. (1978). Control of breathing during sleep. *The American review of respiratory disease* 118, 909-939.

Phillis JW. (1968). Acetylcholine release from the cerebral cortex: its role in cortical arousal. *Brain research* 7, 378-389.

Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ & Schmechel DE. (1997). Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Experimental neurology* 147, 103-114.

Pickel VM, Joh TH & Reis DJ. (1977). A serotonergic innervation of noradrenergic neurons in nucleus locus coeruleus: demonstration by immunocytochemical localization of the transmitter specific enzymes tyrosine and tryptophan hydroxylase. *Brain research* 131, 197-214.

Pierce ET, Foote WE & Hobson JA. (1976). The efferent connection of the nucleus raphe dorsalis. *Brain research* 107, 137-144.

Pieribone VA, Nicholas AP, Dagerlind A & Hokfelt T. (1994). Distribution of alpha 1 adrenoceptors in rat brain revealed by in situ hybridization experiments utilizing subtype-specific probes. *J Neurosci* 14, 4252-4268.

Pieribone VA, Xu ZQ, Zhang X, Grillner S, Bartfai T & Hokfelt T. (1995). Galanin induces a hyperpolarization of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in the brainstem slice. *Neuroscience* 64, 861-874.

Pigeau R, Naitoh P, Buguet A, McCann C, Baranski J, Taylor M, Thompson M & Mac KII. (1995). Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. I. Effects on mood, fatigue, cognitive performance and body temperature. *Journal of sleep research* 4, 212-228.

Pilcher JJ & Huffcutt AI. (1996). Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep* 19, 318-326.

Pilley SF & Thompson HS. (1975). Pupillary "dilatation lag" in Horner's syndrome. *The British journal of ophthalmology* 59, 731-735.

Pineda JA, Foote SL & Neville HJ. (1987). The effects of locus coeruleus lesions on a squirrel monkey late positive component: a preliminary study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 40, 481-486.



Pineda JA, Foote SL & Neville HJ. (1989b). Effects of locus coeruleus lesions on auditory, long-latency, event-related potentials in monkey. *J Neurosci* 9, 81-93.

Pineda JA, Holmes TC, Swick D & Foote SL. (1989a). Brain-stem auditory evoked potentials in squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 73, 532-543.

Piper DC, Upton N, Smith MI & Hunter AJ. (2000). The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *The European journal of neuroscience* 12, 726-730.

Pirch JH. (1993). Basal forebrain and frontal cortex neuron responses during visual discrimination in the rat. *Brain research bulletin* 31, 73-83.

Platt JE & Stone EA. (1982). Chronic restraint stress elicits a positive antidepressant response on the forced swim test. *European journal of pharmacology* 82, 179-181.

Poceta JS, Timms RM, Jeong DU, Ho SL, Erman MK & Mitler MM. (1992). Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 101, 893-897.

Pollak CP, Perlick D, Linsner JP, Wenston J & Hsieh F. (1990). Sleep problems in the community elderly as predictors of death and nursing home placement. *Journal of community health* 15, 123-135.

Pollak CP, Tryon WW, Nagaraja H & Dzwonczyk R. (2001). How accurately does wrist actigraphy identify the states of sleep and wakefulness? *Sleep* 24, 957-965.

Pollak CP, Wagner DR, Moline ML & Monk TH. (1992). Cognitive and motor performance of narcoleptic and normal subjects living in temporal isolation. *Sleep* 15, 202-211.

Pompeiano O & Morrison AR. (1965). Vestibular influences during sleep. I. Abolition of the rapid eye movements of desynchronized sleep following vestibular lesions. *Archives italiennes de biologie* 103, 569-595.

Ponzoni A, Monti JM & Jantos H. (1993). The effects of selective activation of the 5-HT<sub>3</sub> receptor with m-chlorophenylbiguanide on sleep and wakefulness in the rat. *European journal of pharmacology* 249, 259-264.

Porcu S, Ferrara M, Urbani L, Bellatreccia A & Casagrande M. (1998). Smooth pursuit and saccadic eye movements as possible indicators of nighttime sleepiness. *Physiology & behavior* 65, 437-443.

Porkka-Heiskanen T, Strecker RE & McCarley RW. (2000). Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience* 99, 507-517.

Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW & McCarley RW. (1997). Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 276, 1265-1268.

Portas CM, Thakkar M, Rainnie D & McCarley RW. (1996). Microdialysis perfusion of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) in the dorsal raphe nucleus decreases serotonin release and increases rapid eye movement sleep in the freely moving cat. *J Neurosci* 16, 2820-2828.

Prosser RA & Gillette MU. (1989). The mammalian circadian clock in the suprachiasmatic nuclei is reset in vitro by cAMP. *J Neurosci* 9, 1073-1081.

Punjabi NM, Bandeen-Roche K, Marx JJ, Neubauer DN, Smith PL & Schwartz AR. (2002). The association between daytime sleepiness and sleep-disordered breathing in NREM and REM sleep. *Sleep* 25, 307-314.

Punjabi NM, O'Hearn D J, Neubauer DN, Nieto FJ, Schwartz AR, Smith PL & Bandeen-Roche K. (1999). Modeling hypersomnolence in sleep-disordered breathing. A novel approach using survival analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 159, 1703-1709.

Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R & Resnick HE. (2004). Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology* 160, 521-530.

Purves, Dale, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO & White LE. (2008). *Neuroscience 4th ed.* pp. 290-291. Sinauer Associates.

Quant JR. (1992). The effect of sleep deprivation and sustained military operations on near visual performance. *Aviation, space, and environmental medicine* 63, 172-176.

Quattrochi JJ, Mamelak AN, Binder D, Williams J & Hobson JA. (1993). Dose-related suppression of REM sleep and PGO waves by the serotonin-1 agonist eltoprazine. *Neuropsychopharmacology* 8, 7-13.

Quattrochi JJ, Mamelak AN, Madison RD, Macklis JD & Hobson JA. (1989). Mapping neuronal inputs to REM sleep induction sites with carbachol-fluorescent microspheres. *Science* 245, 984-986.

Radulovacki M. (1985). Role of adenosine in sleep in rats. *Reviews in clinical & basic pharmacology* 5, 327-339.

Radulovacki M & Carley DW. (2003). The laboratory rat as a model of sleep-related breathing disorders. In *Sleep-Related Breathing Disorders*, ed. Radulovacki M & Carley DW, pp. 265-295. Marcel Dekker, Basel, New York.

Rainbow TC & Biegon A. (1983). Quantitative autoradiography of [3H]prazosin binding sites in rat forebrain. *Neuroscience letters* 40, 221-226.

Rainbow TC, Parsons B & Wolfe BB. (1984). Quantitative autoradiography of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81, 1585-1589.

Raine A. (1991). The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophrenia bulletin* 17, 555-564.

Rajkowski J, Kubiak P & Aston-Jones G. (1994). Locus coeruleus activity in monkey: phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain research bulletin* 35, 607-616.

Ralph MR, Foster RG, Davis FC & Menaker M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 247, 975-978.

Ram A, Pandey HP, Matsumura H, Kasahara-Orita K, Nakajima T, Takahata R, Satoh S, Terao A & Hayaishi O. (1997). CSF levels of prostaglandins, especially the level of prostaglandin D2, are correlated with increasing propensity towards sleep in rats. *Brain research* 751, 81-89.

Ramesh V & Kumar VM. (1998). The role of alpha-2 receptors in the medial preoptic area in the regulation of sleep-wakefulness and body temperature. *Neuroscience* 85, 807-817.

Ramesh V, Kumar VM, John J & Mallick H. (1995). Medial preoptic alpha-2 adrenoceptors in the regulation of sleep-wakefulness. *Physiology & behavior* 57, 171-175.

Ramos BP, Birnbaum SG, Lindenmayer I, Newton SS, Duman RS & Arnsten AF. (2003). Dysregulation of protein kinase a signaling in the aged prefrontal cortex: new strategy for treating age-related cognitive decline. *Neuron* 40, 835-845.

Randall DC, Fleck NL, Shneerson JM & File SE. (2004). The cognitive-enhancing properties of modafinil are limited in non-sleep-deprived middle-aged volunteers. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 77, 547-555.

Randazzo AC, Muehlbach MJ, Schweitzer PK & Walsh JK. (1998). Cognitive function following acute sleep restriction in children ages 10-14. *Sleep* 21, 861-868.

Ranson SW. (1939). Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. *Archives of Neurology and Psychiatry* 41, 1-23.

Ranzijn R & Lack L. (1997). The pupillary light reflex cannot be used to measure sleepiness. *Psychophysiology* 34, 17-22.

Rapaport MH, Clary C, Fayyad R & Endicott J. (2005). Quality-of-life impairment in depressive and anxiety disorders. *The American journal of psychiatry* 162, 1171-1178.

Rasmussen K, Heym J & Jacobs BL. (1984). Activity of serotonin-containing neurons in nucleus centralis superior of freely moving cats. *Experimental neurology* 83, 302-317.

Reader TA, Masse P & de Champlain J. (1979). The intracortical distribution of norepinephrine, dopamine and serotonin in the cerebral cortex of the cat. *Brain research* 177, 499-513.

Rector DM, Topchiy IA, Carter KM & Rojas MJ. (2005). Local functional state differences between rat cortical columns. *Brain research* 1047, 45-55.

Redline S, Kapur VK, Sanders MH, Quan SF, Gottlieb DJ, Rapoport DM, Bonekat WH, Smith PL, Kiley JP & Iber C. (2000). Effects of varying approaches for identifying respiratory disturbances on sleep apnea assessment. *American journal of respiratory and critical care medicine* 161, 369-374.

Redmond DE, Jr. & Huang YH. (1979). Current concepts. II. New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life sciences* 25, 2149-2162.

Reichardt RM & al. (2000). The effects of prolonged sleep deprivation on verbal fluency. *Sleep* 23 (Suppl. 2), A255.

Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB & Young T. (2005). Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 172, 1590-1595.

Reid K & Dawson D. (1999). Correlation between wrist activity monitor and electrophysiological measures of sleep in a simulated shiftwork environment for younger and older subjects. *Sleep* 22, 378-385.

Remmers JE, Bartlett D, Jr. & Putnam MD. (1976). Changes in the respiratory cycle associated with sleep. *Respiration physiology* 28, 227-238.

Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK & Anch AM. (1978). Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 44, 931-938.

Reppert SM & Weaver DR. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418, 935-941.

Reti IM, Reddy R, Worley PF & Baraban JM. (2002). Selective expression of Narx, a secreted neuronal pentraxin, in orexin neurons. *Journal of neurochemistry* 82, 1561-1565.

Reyner LA & Horne JA. (1998). Falling asleep whilst driving: are drivers aware of prior sleepiness? *International journal of legal medicine* 111, 120-123.

Reynolds DV. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 164, 444-445.

Richardson GS, Carskadon MA, Flagg W, Van den Hoed J, Dement WC & Mitler MM. (1978). Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 45, 621-627.

Richardson GS, Carskadon MA, Orav EJ & Dement WC. (1982). Circadian variation of sleep tendency in elderly and young adult subjects. *Sleep* 5 Suppl 2, S82-94.

Richardson RT & DeLong MR. (1990). Context-dependent responses of primate nucleus basalis neurons in a go/no-go task. *J Neurosci* 10, 2528-2540.

Richter J, Brandstrom S & Przybeck T. (1999). Assessing personality: the Temperament and Character Inventory in a cross-cultural comparison between Germany, Sweden, and the USA. *Psychological reports* 84, 1315-1330.

Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A & Sauer H. (1998). On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 31, 160-168.

Robbins MJ, Calver AR, Filippov AK, Hirst WD, Russell RB, Wood MD, Nasir S, Couve A, Brown DA, Moss SJ & Pangalos MN. (2001). GABA(B2) is essential for g-protein coupling of the GABA(B) receptor heterodimer. *J Neurosci* 21, 8043-8052.

Robbins TW. (1984). Cortical noradrenaline, attention and arousal. *Psychological medicine* 14, 13-21.

Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, Lawrence AD, McInnes L & Rabbitt PM. (1998). A study of performance on tests from the CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) battery sensitive to frontal lobe

dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc* 4, 474-490.

Roberts DC, Zis AP & Fibiger HC. (1975). Ascending catecholamine pathways and amphetamine-induced locomotor activity: importance of dopamine and apparent non-involvement of norepinephrine. *Brain research* 93, 441-454.

Roberts E. (1986). GABA: the road to neurotransmitter status. In *Benzodiazepine/GABA Receptors and Chloride Channels: Structural and Functional Properties*, ed. R. O & Venter C, pp. 1-39. Alan R Liss, New York.

Robertson P, Jr. & Hellriegel ET. (2003). Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clinical pharmacokinetics* 42, 123-137.

Robinson TE, Castaneda E & Whishaw IQ. (1990). Compensatory changes in striatal dopamine neurons following recovery from injury induced by 6-OHDA or methamphetamine: a review of evidence from microdialysis studies. *Canadian journal of psychology* 44, 253-275.

Robinson TE, Mocsary Z, Camp DM & Whishaw IQ. (1994). Time course of recovery of extracellular dopamine following partial damage to the nigrostriatal dopamine system. *J Neurosci* 14, 2687-2696.

Robinson TE & Vanderwolf CH. (1978). Electrical stimulation of the brain stem in freely moving rats: II. Effects on hippocampal and neocortical electrical activity, and relations to behavior. *Experimental neurology* 61, 485-515.

Robinson TE, Vanderwolf CH & Pappas BA. (1977). Are the dorsal noradrenergic bundle projections from the locus coeruleus important for neocortical or hippocampal activation? *Brain research* 138, 75-98.

Robinson TE & Whishaw IQ. (1988). Normalization of extracellular dopamine in striatum following recovery from a partial unilateral 6-OHDA lesion of the substantia nigra: a microdialysis study in freely moving rats. *Brain research* 450, 209-224.

Rodriguez-Pallares J, Caruncho HJ, Lopez-Real A, Wojcik S, Guerra MJ & Labandeira-Garcia JL. (2001). Rat brain cholinergic, dopaminergic, noradrenergic and serotonergic neurons express GABAA receptors derived from the alpha3 subunit. *Receptors & channels* 7, 471-478.

Rolls ET. (1996). *The orbitofrontal cortex*. Philos Trans R Soc London 351, 1433-1443.

- Roport N & Steriade M. (1981). Input-output organization of midbrain reticular core. *Journal of neurophysiology* 46, 17-31.
- Rowe JB, Owen AM, Johnsrude IS & Passingham RE. (2001). Imaging the mental components of a planning task. *Neuropsychologia* 39, 315-327.
- Rusak B. (1979). Neural mechanisms for entrainment and generation of mammalian circadian rhythms. *Federation proceedings* 38, 2589-2595.
- Russier M, Kopysova IL, Ankri N, Ferrand N & Debanne D. (2002). GABA and glycine co-release optimizes functional inhibition in rat brainstem motoneurons in vitro. *The Journal of physiology* 541, 123-137.
- Rust J. (1988). The Rust Inventory of Schizotypal Cognitions (RISC). *Schizophrenia bulletin* 14, 317-322.
- Ryan CM & Bradley TD. (2005). Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 99, 2440-2450.
- Rye DB, Lee HJ, Saper CB & Wainer BH. (1988). Medullary and spinal efferents of the pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent mesopontine tegmentum in the rat. *The Journal of comparative neurology* 269, 315-341.
- Rye DB, Saper CB, Lee HJ & Wainer BH. (1987). Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. *The Journal of comparative neurology* 259, 483-528.
- Saarijarvi S, Salminen JK & Toikka T. (2006). Temporal stability of alexithymia over a five-year period in outpatients with major depression. *Psychotherapy and psychosomatics* 75, 107-112.
- Sacks O. (1974). *Awakenings*. Doubleday, Garden City, New York.
- Sahakian BJ & Owen AM. (1992). Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine* 85, 399-402.
- Sahgal A. (1987). Some limitations of indices derived from signal detection theory: evaluation of an alternative index for measuring bias in memory tasks. *Psychopharmacology* 91, 517-520.
- Saito H, Sakai K & Jouvet M. (1977). Discharge patterns of the nucleus parabrachialis lateralis neurons of the cat during sleep and waking. *Brain research* 134, 59-72.

Sakai K. (1980). Some anatomical and physiological properties of ponto-mesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In *The Reticular Formation Revisited*, ed. Hobson JA & Brazier MB, pp. 427-447. Raven Press, New York.

Sakai K & Crochet S. (2000). Serotonergic dorsal raphe neurons cease firing by disfacilitation during paradoxical sleep. *Neuroreport* 11, 3237-3241.

Sakai K & Crochet S. (2001). Role of dorsal raphe neurons in paradoxical sleep generation in the cat: no evidence for a serotonergic mechanism. *The European journal of neuroscience* 13, 103-112.

Sakai K & Crochet S. (2003). A neural mechanism of sleep and wakefulness. *Sleep and Biological Rhythms* 1, 29-42.

Sakai K & Jouvet M. (1980). Brain stem PGO-on cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain research* 194, 500-505.

Sakai K, Sastre JP, Kanamori N & Jouvet M. (1981). State-specific neurons in the ponto-medullary reticular formation with special reference to the postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In *Brain Mechanisms and Perceptual Awareness*, ed. Pompeiano O & Ajmone-Marsan C, pp. 405-429. Raven Press, New York.

Sakai K, Vanni-Mercier G & Jouvet M. (1983). Evidence for the presence of PS-OFF neurons in the ventromedial medulla oblongata of freely moving cats. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 49, 311-314.

Sakai K, Yoshimoto Y, Luppi PH, Fort P, el Mansari M, Salvert D & Jouvet M. (1990). Lower brainstem afferents to the cat posterior hypothalamus: a double-labeling study. *Brain research bulletin* 24, 437-455.

Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ & Yanagisawa M. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92, 573-585.

Sallanon M, Denoyer M, Kitahama K, Aubert C, Gay N & Jouvet M. (1989). Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. *Neuroscience* 32, 669-683.



Samuels ER, Hou RH, Langley RW, Szabadi E & Bradshaw CM. (2006). Comparison of pramipexole and modafinil on arousal, autonomic, and endocrine functions in healthy volunteers. *Journal of psychopharmacology* 20, 756-770.

Samuels ER, Hou RH, Langley RW, Szabadi E & Bradshaw CM. (2007). Modulation of the acoustic startle response by the level of arousal: comparison of clonidine and modafinil in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 32, 2405-2421.

Sanders AF, Wijnen JL & van Arkel AE. (1982). An additive factor analysis of the effects of sleep loss on reaction processes. *Acta psychologica* 51, 41-59.

Sanford LD, Morrison AR, Mann GL, Harris JS, Yoo L & Ross RJ. (1994). Sleep patterning and behaviour in cats with pontine lesions creating REM without atonia. *Journal of sleep research* 3, 233-240.

Sangal RB, Thomas L & Mitler MM. (1992a). Disorders of excessive sleepiness. Treatment improves ability to stay awake but does not reduce sleepiness. *Chest* 102, 699-703.

Sangal RB, Thomas L & Mitler MM. (1992b). Maintenance of wakefulness test and multiple sleep latency test. Measurement of different abilities in patients with sleep disorders. *Chest* 101, 898-902.

Saper CB, Chou TC & Scammell TE. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences* 24, 726-731.

Saper CB, Scammell TE & Lu J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437, 1257-1263.

Sarter M & Bruno JP. (1997). Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Res Brain Res Rev* 23, 28-46.

Sastre JP, Buda C, Kitahama K & Jouvet M. (1996). Importance of the ventrolateral region of the periaqueductal gray and adjacent tegmentum in the control of paradoxical sleep as studied by muscimol microinjections in the cat. *Neuroscience* 74, 415-426.

Sastre JP & Jouvet M. (1979). [Oneiric behavior in cats]. *Physiology & behavior* 22, 979-989.

Sastre JP, Sakai K & Jouvet M. (1978). Bilateral lesions of the dorsolateral pontine tegmentum, II. Effects on muscle atonia. *Sleep Research* 7, 44.

Sastre JP, Sakai K & Jouvet M. (1981). Are the gigantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep? *Brain research* 229, 147-161.

Satoh K & Fibiger HC. (1985a). Distribution of central cholinergic neurons in the baboon (*Papio papio*). I. General morphology. *The Journal of comparative neurology* 236, 197-214.

Satoh K & Fibiger HC. (1985b). Distribution of central cholinergic neurons in the baboon (*Papio papio*). II. A topographic atlas correlated with catecholamine neurons. *The Journal of comparative neurology* 236, 215-233.

Sauter C, Asenbaum S, Popovic R, Bauer H, Lamm C, Klosch G & Zeitlhofer J. (2000). Excessive daytime sleepiness in patients suffering from different levels of obstructive sleep apnoea syndrome. *Journal of sleep research* 9, 293-301.

Sawaguchi T. (1998). Attenuation of delay-period activity of monkey prefrontal neurons by an alpha2-adrenergic antagonist during an oculomotor delayed-response task. *Journal of neurophysiology* 80, 2200-2205.

Sawchenko PE, Swanson LW, Grzanna R, Howe PR, Bloom SR & Polak JM. (1985). Colocalization of neuropeptide Y immunoreactivity in brainstem catecholaminergic neurons that project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *The Journal of comparative neurology* 241, 138-153.

Schaefer KE, Clegg BR, Carey CR, Dougherty JH, Jr. & Weybrew BB. (1967). Effect of isolation in a constant environment on periodicity of physiological functions and performance levels. *Aerospace medicine* 38, 1002-1018.

Schmid R, Wilhelm B & Wilhelm H. (2000). Naso-temporal asymmetry and contraction anisocoria in the pupillomotor system. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 238, 123-128.

Schmidt HS. (1982). Pupillometric assessment of disorders of arousal. *Sleep* 5 Suppl 2, S157-164.

Schneider JS & Kovelowski CJ, 2nd. (1990). Chronic exposure to low doses of MPTP. I. Cognitive deficits in motor asymptomatic monkeys. *Brain research* 519, 122-128.

Schnitzler EM, Baumeister M & Kohnen T. (2000). Scotopic measurement of normal pupils: Colvard versus Video Vision Analyzer infrared pupillometer. *Journal of cataract and refractive surgery* 26, 859-866.

Schuerger RJ & Balaban CD. (1993). Immunohistochemical demonstration of regionally selective projections from locus coeruleus to the vestibular nuclei in rats. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 92, 351-359.

Schuerger RJ & Balaban CD. (1999). Organization of the coeruleo-vestibular pathway in rats, rabbits, and monkeys. *Brain Res Brain Res Rev* 30, 189-217.

Schussler P, Yassouridis A, Uhr M, Kluge M, Weikel J, Holsboer F & Steiger A. (2006). Growth hormone-releasing hormone and corticotropin-releasing hormone enhance non-rapid-eye-movement sleep after sleep deprivation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291, E549-556.

Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA & Pack AI. (1995). Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *American journal of respiratory and critical care medicine* 152, 1673-1689.

Schwierin B, Borbely AA & Tobler I. (1996). Effects of N6-cyclopentyladenosine and caffeine on sleep regulation in the rat. *European journal of pharmacology* 300, 163-171.

Scinto LF, Daffner KR, Dressler D, Ransil BI, Rentz D, Weintraub S, Mesulam M & Potter H. (1994). A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 266, 1051-1054.

Segal M, Markram H & Richter-Levin G. (1991). Actions of norepinephrine in the rat hippocampus. *Progress in brain research* 88, 323-330.

Selden NR, Everitt BJ & Robbins TW. (1991). Telencephalic but not diencephalic noradrenaline depletion enhances behavioural but not endocrine measures of fear conditioning to contextual stimuli. *Behavioural brain research* 43, 139-154.

Selden NR, Robbins TW & Everitt BJ. (1990). Enhanced behavioral conditioning to context and impaired behavioral and neuroendocrine responses to conditioned stimuli following ceruleocortical noradrenergic lesions: support for an attentional hypothesis of central noradrenergic function. *J Neurosci* 10, 531-539.

Semba K. (1993). Aminergic and cholinergic afferents to REM sleep induction regions of the pontine reticular formation in the rat. *The Journal of comparative neurology* 330, 543-556.

Semba K & Fibiger HC. (1992). Afferent connections of the laterodorsal and the pedunculopontine tegmental nuclei in the rat: a retro- and antero-grade transport and immunohistochemical study. *The Journal of comparative neurology* 323, 387-410.

- Sessler FM, Grady SM, Waterhouse BD & Moises HC. (1991). Electrophysiological actions of VIP in rat somatosensory cortex. *Peptides* 12, 715-721.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE & Samet JM. (2001). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 163, 19-25.
- Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, Szuba MP, Van Dongen HP & Dinges DF. (2001). Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *The Journal of allergy and clinical immunology* 107, 165-170.
- Sheehan DV. (1983). *The anxiety disease*. Charles Scribner and Sons, New York.
- Sheehan DV, Harnett-Sheehan K & Raj BA. (1996). The measurement of disability. *International clinical psychopharmacology* 11 Suppl 3, 89-95.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R & Dunbar GC. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F & Saper CB. (1998). Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci* 18, 4705-4721.
- Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW & Saper CB. (1996). Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 271, 216-219.
- Shibley MT, Fu L, Ennis M, Liu WL & Aston-Jones G. (1996). Dendrites of locus coeruleus neurons extend preferentially into two pericoerulear zones. *The Journal of comparative neurology* 365, 56-68.
- Shiromani PJ, Armstrong DM & Gillin JC. (1988). Cholinergic neurons from the dorsolateral pons project to the medial pons: a WGA-HRP and choline acetyltransferase immunohistochemical study. *Neuroscience letters* 95, 19-23.
- Shiromani PJ & Fishbein W. (1986). Continuous pontine cholinergic microinfusion via mini-pump induces sustained alterations in rapid eye movement (REM) sleep. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 25, 1253-1261.

- Shiromani PJ, Kilduff TS, Bloom FE & McCarley RW. (1992). Cholinergically induced REM sleep triggers Fos-like immunoreactivity in dorsolateral pontine regions associated with REM sleep. *Brain research* 580, 351-357.
- Shiromani PJ & McGinty DJ. (1986). Pontine neuronal response to local cholinergic infusion: relation to REM sleep. *Brain research* 386, 20-31.
- Shoham S, Davenne D, Cady AB, Dinarello CA & Krueger JM. (1987). Recombinant tumor necrosis factor and interleukin 1 enhance slow-wave sleep. *The American journal of physiology* 253, R142-149.
- Sibley DR, Strasser RH, Benovic JL, Daniel K & Lefkowitz RJ. (1986). Phosphorylation/dephosphorylation of the beta-adrenergic receptor regulates its functional coupling to adenylate cyclase and subcellular distribution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83, 9408-9412.
- Sieck GC & Harper RM. (1980). Discharge of neurons in the parabrachial pons related to the cardiac cycle: changes during different sleep-waking states. *Brain research* 199, 385-399.
- Siegel JM & Tomaszewski KS. (1983). Behavioral organization of reticular formation: studies in the unrestrained cat. I. Cells related to axial, limb, eye, and other movements. *Journal of neurophysiology* 50, 696-716.
- Sifneos PE. (1973). The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy and psychosomatics* 22, 255-262.
- Simon H. (1981). [Dopaminergic A10 neurons and frontal system (author's transl)]. *Journal de physiologie* 77, 81-95.
- Simon RP, Gershon MD & Brooks DC. (1973). The role of the raphe nuclei in the regulation of ponto-geniculo-occipital wave activity. *Brain research* 58, 313-330.
- Simpson KL, Altman DW, Wang L, Kirifides ML, Lin RC & Waterhouse BD. (1997). Lateralization and functional organization of the locus coeruleus projection to the trigeminal somatosensory pathway in rat. *The Journal of comparative neurology* 385, 135-147.
- Simpson KL, Waterhouse BD & Lin RC. (1999). Origin, distribution, and morphology of galaninergic fibers in the rodent trigeminal system. *The Journal of comparative neurology* 411, 524-534.
- Sirvio J, Riekkinen P, Jr., Vajanto I, Koivisto E & Riekkinen PJ. (1991). The effects of guanfacine, alpha-2 agonist, on the performance of young and aged rats in spatial navigation task. *Behavioral and neural biology* 56, 101-107.

- Sivilotti L & Nistri A. (1991). GABA receptor mechanisms in the central nervous system. *Progress in neurobiology* 36, 35-92.
- Siwek DF & Pandya DN. (1991). Prefrontal projections to the mediodorsal nucleus of the thalamus in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology* 312, 509-524.
- Skatrud JB & Dempsey JA. (1983). Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 55, 813-822.
- Skatrud JB, Dempsey JA, Badr S & Begle RL. (1988). Effect of airway impedance on CO<sub>2</sub> retention and respiratory muscle activity during NREM sleep. *J Appl Physiol* 65, 1676-1685.
- Skinner JE. (1970). Electrocortical desynchronization during functional blockade of the mesencephalic reticular formation. *Brain research* 22, 254-258.
- Skinner RD & Garcia-Rill E. (1984). The mesencephalic locomotor region (MLR) in the rat. *Brain research* 323, 385-389.
- Skofitsch G & Jacobowitz DM. (1985). Immunohistochemical mapping of galanin-like neurons in the rat central nervous system. *Peptides* 6, 509-546.
- Skolnick P, Stalvey LP, Daly JW, Hoyle E & Davis JN. (1978). Binding of alpha- and beta-adrenergic ligands to cerebral cortical membranes: effect of 6-hydroxydopamine treatment and relationship to the responsiveness of cyclic amp-generating systems in two rat strains. *European journal of pharmacology* 47, 201-210.
- Sleep Apnea Evaluation Specifications. *Federal Aviation Administration Specification Letter Dated October 6, 1992*. US Dept of Transportation. (1992).
- Sluka KA & Westlund KN. (1992). Spinal projections of the locus coeruleus and the nucleus subcoeruleus in the Harlan and the Sasco Sprague-Dawley rat. *Brain research* 579, 67-73.
- Sly JD, Colvill L, McKinley JM & Oldfield JB. (1999). Identification of neural projections from the forebrain to the kidney, using the virus pseudorabies. *Journal of the autonomic nervous system* 77, 73-82.
- Smagin GN, Swiergiel AH & Dunn AJ. (1995). Corticotropin-releasing factor administered into the locus coeruleus, but not the parabrachial nucleus, stimulates norepinephrine release in the prefrontal cortex. *Brain research bulletin* 36, 71-76.
- Smeraski CA, Sollars PJ, Ogilvie MD, Enquist LW & Pickard GE. (2004). Suprachiasmatic nucleus input to autonomic circuits identified by retrograde

transsynaptic transport of pseudorabies virus from the eye. *The Journal of comparative neurology* 471, 298-313.

Smith AD, Olson RJ & Justice JB, Jr. (1992). Quantitative microdialysis of dopamine in the striatum: effect of circadian variation. *Journal of neuroscience methods* 44, 33-41.

Smith CA, Chenuel BJ, Henderson KS & Dempsey JA. (2007). The apneic threshold during non-REM sleep in dogs: sensitivity of carotid body vs. central chemoreceptors. *J Appl Physiol* 103, 578-586.

Smith SA. (1992). Pupil function: tests and disorders. In *Autonomic failure, 3rd edition*, ed. Bannister R & Mathias CJ, pp. 393-412. Oxford University Press, Oxford.

Smith SA & Dewhirst RR. (1986). A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med* 3, 38-41.

Smith SA & Smith SE. (1999). Bilateral Horner's syndrome: detection and occurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66(1), 48-51.

Smith SE, Smith SA, Brown PM, Fox C & Sonksen PH. (1978). Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy. *British medical journal* 2, 924-927.

Smythe JW, Cristie BR, Colom LV, Lawson VH & Bland BH. (1991). Hippocampal theta field activity and theta-on/theta-off cell discharges are controlled by an ascending hypothalamo-septal pathway. *J Neurosci* 11, 2241-2248.

Snyder F, Hobson JA, Morrison DF & Goldfrank F. (1964). Changes in Respiration, Heart Rate, and Systolic Blood Pressure in Human Sleep. *J Appl Physiol* 19, 417-422.

Soja PJ, Lopez-Rodriguez F, Morales FR & Chase MH. (1991). The postsynaptic inhibitory control of lumbar motoneurons during the atonia of active sleep: effect of strychnine on motoneuron properties. *J Neurosci* 11, 2804-2811.

Sood S, Dhawan JK, Ramesh V, John J, Gopinath G & Kumar VM. (1997). Role of medial preoptic area beta adrenoceptors in the regulation of sleep-wakefulness. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 57, 1-5.

Soulier V, Cottet-Emard JM, Pequignot J, Hanchin F, Peyrin L & Pequignot JM. (1992). Differential effects of long-term hypoxia on norepinephrine turnover in brain stem cell groups. *J Appl Physiol* 73, 1810-1814.

Spencer RF, Wenthold RJ & Baker R. (1989). Evidence for glycine as an inhibitory neurotransmitter of vestibular, reticular, and prepositus hypoglossi neurons that project to the cat abducens nucleus. *J Neurosci* 9, 2718-2736.

Sporn JR, Wolfe BB, Harden TK & Molinoff PB. (1977). Supersensitivity in rat cerebral cortex: pre- and postsynaptic effects of 6-hydroxydopamine at noradrenergic synapses. *Molecular pharmacology* 13, 1170-1180.

Spreng LF, Johnson LC & Lubin A. (1968). Autonomic correlates of eye movement bursts during stage REM sleep. *Psychophysiology* 4, 311-323.

Spriggs DR, Deutsch S & Kufe DW. (1992). Genomic structure, induction, and production of TNF-alpha. *Immunology series* 56, 3-34.

Sprouse JS & Aghajanian GK. (1987). Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT1A and 5-HT1B agonists. *Synapse* 1, 3-9.

Srividya R, Mallick HN & Kumar VM. (2006). Differences in the effects of medial and lateral preoptic lesions on thermoregulation and sleep in rats. *Neuroscience* 139, 853-864.

Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K & White DP. (2003). The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 26, 851-856.

Stanton PK & Sarvey JM. (1985). Depletion of norepinephrine, but not serotonin, reduces long-term potentiation in the dentate gyrus of rat hippocampal slices. *J Neurosci* 5, 2169-2176.

Stanton PK & Sarvey JM. (1987). Norepinephrine regulates long-term potentiation of both the population spike and dendritic EPSP in hippocampal dentate gyrus. *Brain research bulletin* 18, 115-119.

Steele JC & Arnsten AF. (1997). The alpha-2A noradrenergic receptor agonist guanfacine improves visual object discrimination reversal performance in aged rhesus monkeys. *Behavioral neuroscience* 111, 883-891.

Steiger A, Guldner J, Hemmeter U, Rothe B, Wiedemann K & Holsboer F. (1992). Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. *Neuroendocrinology* 56, 566-573.

Steinbusch HW. (1981). Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. *Neuroscience* 6, 557-618.



Steinbusch HW & Nieuwenhuys R. (1983). The raphe nuclei of the rat brainstem: a cytoarchitecture and immunohistochemical study. In *Chemical Neuroanatomy*, ed. Emson PC, pp. 131-207. Raven Press, New York.

Steinbusch HW, van der Kooy D, Verhofstad AA & Pellegrino A. (1980). Serotonergic and non-serotonergic projections from the nucleus raphe dorsalis to the caudate-putamen complex in the rat, studied by a combined immunofluorescence and fluorescent retrograde axonal labeling technique. *Neuroscience letters* 19, 137-142.

Steindler DA. (1981). Locus coeruleus neurons have axons that branch to the forebrain and cerebellum. *Brain research* 223, 367-373.

Steinfels GF, Heym J, Strecker RE & Jacobs BL. (1983). Behavioral correlates of dopaminergic unit activity in freely moving cats. *Brain research* 258, 217-228.

Steinhauer SR & Hakerem G. (1992). The pupillary response in cognitive psychophysiology and schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 658, 182-204.

Steininger TL, Alam MN, Gong H, Szymusiak R & McGinty D. (1999). Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat. *Brain research* 840, 138-147.

Steininger TL, Gong H, McGinty D & Szymusiak R. (2001). Subregional organization of preoptic area/anterior hypothalamic projections to arousal-related monoaminergic cell groups. *The Journal of comparative neurology* 429, 638-653.

Steininger TL, Rye DB & Wainer BH. (1992). Afferent projections to the cholinergic pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent midbrain extrapyramidal area in the albino rat. I. Retrograde tracing studies. *The Journal of comparative neurology* 321, 515-543.

Stepanski E, Zorick F, Roehrs T, Young D & Roth T. (1988). Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* 11, 54-60.

Stephan FK, Berkley KJ & Moss RL. (1981). Efferent connections of the rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience* 6, 2625-2641.

Stephan FK & Zucker I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 69, 1583-1586.

Steriade M. (1969). Alterations of evoked neuronal discharges in motor and somesthetic cortices during the sleep-wakefulness cycles in the monkey.

*Electroencephalography and clinical neurophysiology* 27, 678.

Steriade M & Buzsáki G. (1990). Parallel activation of thalamic and cortical neurons by brainstem and basal forebrain cholinergic systems. . In *Brain Cholinergic Systems*, ed. Steriade M & Biesold D, pp. 3-62. Oxford University Press, New York.

Steriade M, Datta S, Pare D, Oakson G & Curro Dossi RC. (1990b). Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci* 10, 2541-2559.

Steriade M, Domich L & Oakson G. (1986). Reticularis thalami neurons revisited: activity changes during shifts in states of vigilance. *J Neurosci* 6, 68-81.

Steriade M & McCarley RW. (1990). *Brainstem Control of Wakefulness and Sleep*. Plenum Press, New York.

Steriade M, Oakson G & Ropert N. (1982). Firing rates and patterns of midbrain reticular neurons during steady and transitional states of the sleep-waking cycle. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 46, 37-51.

Steriade M, Pare D, Datta S, Oakson G & Curro Dossi R. (1990a). Different cellular types in mesopontine cholinergic nuclei related to ponto-geniculo-occipital waves. *J Neurosci* 10, 2560-2579.

Steriade M, Sakai K & Jouvet M. (1984). Bulbo-thalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 54, 463-475.

Sterman MB & Clemente CD. (1962). Forebrain inhibitory mechanisms: cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. *Experimental neurology* 6, 91-102.

Stern WC, Forbes WB & Morgane PJ. (1974). Absence of ponto-geniculo-occipital (PGO) spikes in rats. *Physiology & behavior* 12, 293-295.

Stern WC, Jalowiec JE, Shabshelowitz H & Morgane PJ. (1975). Effects of growth hormone on sleep-waking patterns in cats. *Hormones and behavior* 6, 189-196.

Stewart DJ, MacFabe DF & Vanderwolf CH. (1984). Cholinergic activation of the electrocorticogram: role of the substantia innominata and effects of atropine and quinuclidinyl benzilate. *Brain research* 322, 219-232.

- Stipanuk M. (2000). *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Stone EA. (1973). Accumulation and metabolism of norepinephrine in rat hypothalamus after exhaustive stress. *Journal of neurochemistry* 21, 589-601.
- Stone EA. (1975). Neurochemical and behavioral effects of severe stress. *Psychopharmacology bulletin* 11, 71-72.
- Stone EA. (1979). Reduction by stress of norepinephrine-stimulated accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Journal of neurochemistry* 32, 1335-1337.
- Stone EA. (1981). Mechanism of stress-induced subsensitivity to norepinephrine. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 14, 719-723.
- Stone EA. (1983a). Adaptation to stress and brain noradrenergic receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 7, 503-509.
- Stone EA. (1983b). Problems with current catecholamine hypotheses of antidepressant agents: Speculations leading to a new hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences* 6, 535-577.
- Stone EA. (1987). Central cyclic-AMP-linked noradrenergic receptors: new findings on properties as related to the actions of stress. *Neurosci Biobehav Rev* 11, 391-398.
- Stone EA & Ariano MA. (1989). Are glial cells targets of the central noradrenergic system? A review of the evidence. *Brain Res Brain Res Rev* 14, 297-309.
- Stone EA, Freedman LS & Morgano LE. (1978). Brain and adrenal tyrosine hydroxylase activity after chronic footshock stress. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 9, 551-553.
- Stone EA & John SM. (1991). Further evidence for a glial localization of rat cortical beta-adrenoceptors: studies of in vivo cyclic AMP responses to catecholamines. *Brain research* 549, 78-82.
- Stone EA, Platt JE, Herrera AS & Kirk KL. (1986). Effect of repeated restraint stress, desmethylimipramine or adrenocorticotropin on the alpha and beta adrenergic components of the cyclic AMP response to norepinephrine in rat brain slices. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 237, 702-707.

Stone EA, Platt JE, Trullas R & Slucky AV. (1984). Reduction of the cAMP response to norepinephrine in rat cerebral cortex following repeated restraint stress. *Psychopharmacology* 82, 403-405.

Stone EA & Quartermain D. (1999). Alpha-1-noradrenergic neurotransmission, corticosterone, and behavioral depression. *Biological psychiatry* 46, 1287-1300.

Stone EA, Sessler FM & Liu WM. (1990). Glial localization of adenylate-cyclase-coupled beta-adrenoceptors in rat forebrain slices. *Brain research* 530, 295-300.

Stone EA, Slucky AV, Platt JE & Trullas R. (1985). Reduction of the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate response to catecholamines in rat brain slices after repeated restraint stress. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 233, 382-388.

Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, Porkka-Heiskanen T, Basheer R, Dauphin LJ, Rainnie DG, Portas CM, Greene RW & McCarley RW. (2000). Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behavioural brain research* 115, 183-204.

Stuss DT & Knight RT. (2002). *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford University Press, New York.

Sullivan CE. (1980). Bilateral carotid body resection in asthma: vulnerability to hypoxic death in sleep. *Chest* 78, 354.

Sulser F. (1978). Functional aspects of the norepinephrine receptor coupled adenylate cyclase system in the limbic forebrain and its modification by drugs which precipitate or alleviate depression: molecular approaches to an understanding of affective disorders. *Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie* 11, 43-52.

Sulser F, Vetulani J & Mobley PL. (1978). Mode of action of antidepressant drugs. *Biochemical pharmacology* 27, 257-261.

Suntsova N, Szymusiak R, Alam MN, Guzman-Marin R & McGinty D. (2002). Sleep-waking discharge patterns of median preoptic nucleus neurons in rats. *The Journal of physiology* 543, 665-677.

Swanson LW. (1976). The locus coeruleus: a cytoarchitectonic, Golgi and immunohistochemical study in the albino rat. *Brain research* 110, 39-56.

Swanson LW & Cowan WM. (1977). An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *The Journal of comparative neurology* 172, 49-84.

Swanson LW & Cowan WM. (1979). The connections of the septal region in the rat. *The Journal of comparative neurology* 186, 621-655.

Swanson LW & Hartman BK. (1975). The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-beta-hydroxylase as a marker. *The Journal of comparative neurology* 163, 467-505.

Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J & Vale WW. (1983). Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* 36, 165-186.

Swets JA. (1996). *Signal Detection Theory and ROC Analysis in Psychology and Diagnosis*. LEA, Hove.

Swett CP & Hobson JA. (1968). The effects of posterior hypothalamic lesions on behavioral and electrographic manifestations of sleep and waking in cats. *Archives italiennes de biologie* 106, 283-293.

Swick D, Pineda JA & Foote SL. (1994). Effects of systemic clonidine on auditory event-related potentials in squirrel monkeys. *Brain research bulletin* 33, 79-86.

Swiergiel AH, Takahashi LK, Rubin WW & Kalin NH. (1992). Antagonism of corticotropin-releasing factor receptors in the locus coeruleus attenuates shock-induced freezing in rats. *Brain research* 587, 263-268.

Szabadi E. (2006). Drugs for sleep disorders: mechanisms and therapeutic prospects. *British journal of clinical pharmacology* 61, 761-766.

Szabadi E & Bradshaw CM. (1996). Autonomic pharmacology of  $\alpha_2$ -adrenoreceptors. *Journal of psychopharmacology* 10(Suppl 3), 6-18.

Szabadi E, Langley RW & Bradshaw CM. (2002). Comparison of single doses of noradrenergic drugs on pupillary fatigue waves in a patient with excessive daytime sleepiness. *J Sleep Res* 11 (Suppl 1), 220.

Szymusiak R, Alam N, Steininger TL & McGinty D. (1998). Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain research* 803, 178-188.

Szymusiak R & McGinty D. (1986). Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats. *Brain research* 370, 82-92.

Szymusiak R & McGinty D. (1989). Sleep-waking discharge of basal forebrain projection neurons in cats. *Brain research bulletin* 22, 423-430.

Taal W & Holstege JC. (1994). GABA and glycine frequently colocalize in terminals on cat spinal motoneurons. *Neuroreport* 5, 2225-2228.

Taepavaraprak N, McErlane SA & Soja PJ. (2002). State-related inhibition by GABA and glycine of transmission in Clarke's column. *J Neurosci* 22, 5777-5788.

Taheri S, Mahmoodi M, Opacka-Juffry J, Ghatei MA & Bloom SR. (1999). Distribution and quantification of immunoreactive orexin A in rat tissues. *FEBS letters* 457, 157-161.

Tahishi P, Gardi J, Chen Z, Fang J & Krueger JM. (1999). Sleep deprivation increases the expression of TNF alpha mRNA and TNF 55 kD receptor mRNA in the rat brain. *The Physiologist* 42.

Taishi P, Bredow S, Guha-Thakurta N, Obal F, Jr. & Krueger JM. (1997). Diurnal variations of interleukin-1 beta mRNA and beta-actin mRNA in rat brain. *Journal of neuroimmunology* 75, 69-74.

Takahashi K, Koyama Y, Kayama Y & Yamamoto M. (2002). Effects of orexin on the laterodorsal tegmental neurones. *Psychiatry and clinical neurosciences* 56, 335-336.

Takahashi K, Lin JS & Sakai K. (2006). Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake-sleep states in the mouse. *J Neurosci* 26, 10292-10298.

Takahashi K, Sasaki T, Mammoto A, Hotta I, Takaishi K, Imamura H, Nakano K, Kodama A & Takai Y. (1998). Interaction of radixin with Rho small G protein GDP/GTP exchange protein Dbl. *Oncogene* 16, 3279-3284.

Takahashi S, Kapas L, Fang J & Krueger JM. (1995). An anti-tumor necrosis factor antibody suppresses sleep in rats and rabbits. *Brain research* 690, 241-244.

Takahashi S, Kapas L, Fang J, Seyer JM, Wang Y & Krueger JM. (1996a). An interleukin-1 receptor fragment inhibits spontaneous sleep and muramyl dipeptide-induced sleep in rabbits. *The American journal of physiology* 271, R101-108.

Takahashi S, Kapas L, Seyer JM, Wang Y & Krueger JM. (1996b). Inhibition of tumor necrosis factor attenuates physiological sleep in rabbits. *Neuroreport* 7, 642-646.

- Taneja I, Diedrich A, Black BK, Byrne DW, Paranjape SY & Robertson D. (2005). Modafinil elicits sympathomedullary activation. *Hypertension* 45, 612-618.
- Tanila H, Rama P & Carlson S. (1996). The effects of prefrontal intracortical microinjections of an alpha-2 agonist, alpha-2 antagonist and lidocaine on the delayed alternation performance of aged rats. *Brain research bulletin* 40, 117-119.
- Tavernor SJ, Abduljawad KA, Langley RW, Bradshaw CM & Szabadi E. (2000). Effects of pentagastrin and the cold pressor test on the acoustic startle response and pupillary function in man. *Journal of psychopharmacology* 14, 387-394.
- Taylor GJ & Bagby RM. (2004). New trends in alexithymia research. *Psychotherapy and psychosomatics* 73, 68-77.
- Taylor GJ, Bagby RM & Parker JDA. (1997). *Disorders of affect regulation: Alexithymia in medical and psychiatric illness*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Taylor GJ & Parker JDA. (1997). *Affect dysregulation and alexithymia*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Terao A, Matsumura H, Yoneda H & Saito M. (1998). Enhancement of slow-wave sleep by tumor necrosis factor-alpha is mediated by cyclooxygenase-2 in rats. *Neuroreport* 9, 3791-3796.
- Thakkar MM, Ramesh V, Strecker RE & McCarley RW. (2001). Microdialysis perfusion of orexin-A in the basal forebrain increases wakefulness in freely behaving rats. *Archives italiennes de biologie* 139, 313-328.
- Thakkar MM, Strecker RE & McCarley RW. (1998). Behavioral state control through differential serotonergic inhibition in the mesopontine cholinergic nuclei: a simultaneous unit recording and microdialysis study. *J Neurosci* 18, 5490-5497.
- Thakkar MM, Strecker RE & McCarley RW. (2002). Phasic but not tonic REM-selective discharge of periaqueductal gray neurons in freely behaving animals: relevance to postulates of GABAergic inhibition of monoaminergic neurons. *Brain research* 945, 276-280.
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M & Siegel JM. (2000). Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 27, 469-474.
- Thierry AM, Javoy F, Glowinski J & Kety SS. (1968). Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system

of the rat. I. Modifications of norepinephrine turnover. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 163, 163-171.

Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, Wagner H, Thorne D, Popp K, Rowland L, Welsh A, Balwinski S & Redmond D. (2000). Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *Journal of sleep research* 9, 335-352.

Thomas ML & al. (1993). Cerebral glucose utilization during task performance and prolonged sleep loss. *J Cerebral Blood Flow Metabolism* 13 (Suppl. 1), S531.

Thomas ML & al. (1998). PET imaging studies of sleep deprivation and sleep: implications for behavior and sleep function. *J Sleep Res* 7 (Suppl. 2), 274.

Thompson SM. (1994). Modulation of inhibitory synaptic transmission in the hippocampus. *Progress in neurobiology* 42, 575-609.

Thorpy MJ. (1992). The clinical use of the Multiple Sleep Latency Test. The Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 15, 268-276.

Ticho SR & Radulovacki M. (1991). Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 40, 33-40.

Tilley A & Brown S. (1992). Sleep deprivation. In *Handbook of Human Performance, Vol 3, Trait and State*, ed. Smith A & Jones D. Academic, London.

Timo-Iaria C, Negro N, Schmidek WR, Hoshino K, Lobato de Menezes CE & Leme da Rocha T. (1970). Phases and states of sleep in the rat. *Physiology & behavior* 5, 1057-1062.

Tobler I, Borbely AA & Groos G. (1983). The effect of sleep deprivation on sleep in rats with suprachiasmatic lesions. *Neuroscience letters* 42, 49-54.

Tobler I, Borbely AA, Schwyzer M & Fontana A. (1984). Interleukin-1 derived from astrocytes enhances slow wave activity in sleep EEG of the rat. *European journal of pharmacology* 104, 191-192.

Toppila J, Alanko L, Asikainen M, Tobler I, Stenberg D & Porkka-Heiskanen T. (1997). Sleep deprivation increases somatostatin and growth hormone-releasing hormone messenger RNA in the rat hypothalamus. *Journal of sleep research* 6, 171-



- Tork I. (1990). Anatomy of the serotonergic system. *Annals of the New York Academy of Sciences* 600, 9-34; discussion 34-35.
- Tornros J. (1998). Driving behavior in a real and a simulated road tunnel--a validation study. *Accident; analysis and prevention* 30, 497-503.
- Torsvall L & Akerstedt T. (1988). Extreme sleepiness: quantification of EOG and spectral EEG parameters. *The International journal of neuroscience* 38, 435-441.
- Torsvall L, Akerstedt T, Gillander K & Knutsson A. (1989). Sleep on the night shift: 24-hour EEG monitoring of spontaneous sleep/wake behavior. *Psychophysiology* 26, 352-358.
- Trampus M, Ferri N, Monopoli A & Ongini E. (1991). The dopamine D1 receptor is involved in the regulation of REM sleep in the rat. *European journal of pharmacology* 194, 189-194.
- Trampus M & Ongini E. (1990). The D1 dopamine receptor antagonist SCH 23390 enhances REM sleep in the rat. *Neuropharmacology* 29, 889-893.
- Trulson ME. (1985). Simultaneous recording of substantia nigra neurons and voltammetric release of dopamine in the caudate of behaving cats. *Brain research bulletin* 15, 221-223.
- Trulson ME & Jacobs BL. (1979). Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal. *Brain research* 163, 135-150.
- Trulson ME & Preussler DW. (1984). Dopamine-containing ventral tegmental area neurons in freely moving cats: activity during the sleep-waking cycle and effects of stress. *Experimental neurology* 83, 367-377.
- Trulson ME, Preussler DW & Howell GA. (1981). Activity of substantia nigra units across the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Neuroscience letters* 26, 183-188.
- Tryon WW. (1975). Pupillometry: a survey of sources of variation. *Psychophysiology* 12, 90-93.
- Tseng JY, Kolb PE, Raskind MA & Miller MA. (1997). Estrogen regulates galanin but not tyrosine hydroxylase gene expression in the rat locus ceruleus. *Brain Res Mol Brain Res* 50, 100-106.
- Tung A, Bluhm B & Mendelson WB. (2001). The hypnotic effect of propofol in the medial preoptic area of the rat. *Life sciences* 69, 855-862.
- Tung A & Mendelson WB. (2004). Anesthesia and sleep. *Sleep medicine reviews* 8, 213-225.

Ulloor J, Mavanji V, Saha S, Siwek DF & Datta S. (2004). Spontaneous REM sleep is modulated by the activation of the pedunculopontine tegmental GABA<sub>B</sub> receptors in the freely moving rat. *Journal of neurophysiology* 91, 1822-1831.

Urade Y, Fujimoto N & Hayaishi O. (1985). Purification and characterization of rat brain prostaglandin D synthetase. *The Journal of biological chemistry* 260, 12410-12415.

Urade Y, Fujimoto N, Kaneko T, Konishi A, Mizuno N & Hayaishi O. (1987). Postnatal changes in the localization of prostaglandin D synthetase from neurons to oligodendrocytes in the rat brain. *The Journal of biological chemistry* 262, 15132-15136.

Urade Y, Kitahama K, Ohishi H, Kaneko T, Mizuno N & Hayaishi O. (1993). Dominant expression of mRNA for prostaglandin D synthase in leptomeninges, choroid plexus, and oligodendrocytes of the adult rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90, 9070-9074.

Urbain N, Creamer K & Debonnel G. (2006). Electrophysiological diversity of the dorsal raphe cells across the sleep-wake cycle of the rat. *The Journal of physiology* 573, 679-695.

Urbain N, Vautrelle N, Dahan L, Savasta M & Chouvet G. (2004). Glutamatergic-receptors blockade does not regularize the slow wave sleep bursty pattern of subthalamic neurons. *The European journal of neuroscience* 20, 392-402.

Ursin R. (1976). The effects of 5-hydroxytryptophan and L-tryptophan on wakefulness and sleep patterns in the cat. *Brain research* 106, 105-115.

Usher M, Cohen JD, Servan-Schreiber D, Rajkowski J & Aston-Jones G. (1999). The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science* 283, 549-554.

Valentino RJ & Aston-Jones G. (1995). Physiological determinants of locus coeruleus discharge. . In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, ed. Bloom FE & Kupfer DJ, pp. 373-385. Raven Press, New York.

Valentino RJ & Foote SL. (1987). Corticotropin-releasing factor disrupts sensory responses of brain noradrenergic neurons. *Neuroendocrinology* 45, 28-36.

Valentino RJ & Foote SL. (1988). Corticotropin-releasing hormone increases tonic but not sensory-evoked activity of noradrenergic locus coeruleus neurons in unanesthetized rats. *J Neurosci* 8, 1016-1025.

Valentino RJ, Foote SL & Aston-Jones G. (1983). Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain research* 270, 363-367.

Valentino RJ, Page M, Van Bockstaele E & Aston-Jones G. (1992). Corticotropin-releasing factor innervation of the locus coeruleus region: distribution of fibers and sources of input. *Neuroscience* 48, 689-705.

Valentino RJ, Page ME & Curtis AL. (1991). Activation of noradrenergic locus coeruleus neurons by hemodynamic stress is due to local release of corticotropin-releasing factor. *Brain research* 555, 25-34.

Valentino RJ & Wehby RG. (1988). Corticotropin-releasing factor: evidence for a neurotransmitter role in the locus coeruleus during hemodynamic stress. *Neuroendocrinology* 48, 674-677.

Van Bockstaele EJ, Bajic D, Proudfit H & Valentino RJ. (2001). Topographic architecture of stress-related pathways targeting the noradrenergic locus coeruleus. *Physiology & behavior* 73, 273-283.

Van Bockstaele EJ, Colago EE & Aicher S. (1998b). Light and electron microscopic evidence for topographic and monosynaptic projections from neurons in the ventral medulla to noradrenergic dendrites in the rat locus coeruleus. *Brain research* 784, 123-138.

Van Bockstaele EJ, Colago EE, Cheng P, Moriwaki A, Uhl GR & Pickel VM. (1996a). Ultrastructural evidence for prominent distribution of the mu-opioid receptor at extrasynaptic sites on noradrenergic dendrites in the rat nucleus locus coeruleus. *J Neurosci* 16, 5037-5048.

Van Bockstaele EJ, Colago EE & Valentino RJ. (1996b). Corticotropin-releasing factor-containing axon terminals synapse onto catecholamine dendrites and may presynaptically modulate other afferents in the rostral pole of the nucleus locus coeruleus in the rat brain. *The Journal of comparative neurology* 364, 523-534.

Van Bockstaele EJ, Colago EE & Valentino RJ. (1998a). Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus coeruleus dendrites: substrate for the coordination of emotional and cognitive limbs of the stress response. *Journal of neuroendocrinology* 10, 743-757.

Van Bockstaele EJ, Peoples J & Telegan P. (1999a). Efferent projections of the nucleus of the solitary tract to peri-locus coeruleus dendrites in rat brain: evidence for a monosynaptic pathway. *The Journal of comparative neurology* 412, 410-428.

Van Bockstaele EJ, Peoples J & Valentino RJ. (1999b). A.E. Bennett Research Award. Anatomic basis for differential regulation of the rostralateral peri-locus coeruleus region by limbic afferents. *Biological psychiatry* 46, 1352-1363.

Van de Graaff WB. (1988). Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* 65, 2124-2131.

Vanderwolf CH. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 26, 407-418.

Vanderwolf CH & Robinson TE. (1981). Reticulo-cortical activity and behavior: A critique of the arousal theory and a new synthesis. *Behavioral and Brain Sciences* 4, 459-514.

Vankov A, Herve-Minvielle A & Sara SJ. (1995). Response to novelty and its rapid habituation in locus coeruleus neurons of the freely exploring rat. *The European journal of neuroscience* 7, 1180-1187.

Vanni-Mercier G, Sakai K & Jouvet M. (1984). [Specific neurons for wakefulness in the posterior hypothalamus in the cat]. *Comptes rendus de l'Academie des sciences* 298, 195-200.

Vanni-Mercier G, Sakai K, Lin JS & Jouvet M. (1989). Mapping of cholinceptive brainstem structures responsible for the generation of paradoxical sleep in the cat. *Archives italiennes de biologie* 127, 133-164.

Varga V, Szekely AD, Csillag A, Sharp T & Hajos M. (2001). Evidence for a role of GABA interneurons in the cortical modulation of midbrain 5-hydroxytryptamine neurons. *Neuroscience* 106, 783-792.

Veasey SC. (2006). Obstructive sleep apnea: re-evaluating our index of severity. *Sleep medicine* 7, 5-6.

Velazquez-Moctezuma J, Gillin JC & Shiromani PJ. (1989). Effect of specific M1, M2 muscarinic receptor agonists on REM sleep generation. *Brain research* 503, 128-131.

Velazquez-Moctezuma J, Shalauta M, Gillin JC & Shiromani PJ. (1991). Cholinergic antagonists and REM sleep generation. *Brain research* 543, 175-179.

Vergheze J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M & Buschke H. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *The New England journal of medicine* 348, 2508-2516.

Vermeulen N, Luminet O & Corneille O. (2006). Alexithymia and the automatic processing of affective information: Evidence from the affective priming paradigm. *Cogn Emot* 20, 64-91.

Verstraeten E & Cluydts R. (2004). Executive control of attention in sleep apnea patients: theoretical concepts and methodological considerations. *Sleep medicine reviews* 8, 257-267.

Vertes RP. (1977). Selective firing of rat pontine gigantocellular neurons during movement and REM sleep. *Brain research* 128, 146-152.

Vertes RP. (1979). Brain stem gigantocellular neurons: patterns of activity during behavior and sleep in the freely moving rat. *Journal of neurophysiology* 42, 214-228.

Vertes RP. (1980). Brain stem activation of the hippocampus: a role for the magnocellular reticular formation and the MLF. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 50, 48-58.

Vertes RP. (1981). An analysis of ascending brain stem systems involved in hippocampal synchronization and desynchronization. *Journal of neurophysiology* 46, 1140-1159.

Vertes RP. (1982). Brain stem generation of the hippocampal EEG. *Progress in neurobiology* 19, 159-186.

Vertes RP. (1984). Brainstem control of the events of REM sleep. *Progress in neurobiology* 22, 241-288.

Vertes RP. (1991). A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *The Journal of comparative neurology* 313, 643-668.

Vertes RP. (2005). Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory. *Hippocampus* 15, 923-935.

Vertes RP. (2006). Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience* 142, 1-20.

Vertes RP, Colom LV, Fortin WJ & Bland BH. (1993). Brainstem sites for the carbachol elicitation of the hippocampal theta rhythm in the rat. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 96, 419-429.

Vertes RP & Crane AM. (1997). Distribution, quantification, and morphological characteristics of serotonin-immunoreactive cells of the supralemniscal

nucleus (B9) and pontomesencephalic reticular formation in the rat. *The Journal of comparative neurology* 378, 411-424.

Vertes RP, Fortin WJ & Crane AM. (1999). Projections of the median raphe nucleus in the rat. *The Journal of comparative neurology* 407, 555-582.

Vertes RP, Hoover WB & Viana Di Prisco G. (2004). Theta rhythm of the hippocampus: subcortical control and functional significance. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews* 3, 173-200.

Vertes RP & Kocsis B. (1994). Projections of the dorsal raphe nucleus to the brainstem: PHA-L analysis in the rat. *The Journal of comparative neurology* 340, 11-26.

Vertes RP & Kocsis B. (1997). Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience* 81, 893-926.

Vertes RP & Martin GF. (1988). Autoradiographic analysis of ascending projections from the pontine and mesencephalic reticular formation and the median raphe nucleus in the rat. *The Journal of comparative neurology* 275, 511-541.

Vetulani J, Stawarz RJ, Dingell JV & Sulser F. (1976). A possible common mechanism of action of antidepressant treatments: reduction in the sensitivity of the noradrenergic cyclic AMP generating system in the rat limbic forebrain. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 293, 109-114.

Vigers GP, Caffes P, Evans RJ, Thompson RC, Eisenberg SP & Brandhuber BJ. (1994). X-ray structure of interleukin-1 receptor antagonist at 2.0-Å resolution. *The Journal of biological chemistry* 269, 12874-12879.

Villablanca J. (1966). Behavioral and polygraphic study of "sleep" and "wakefulness" in chronic decerebrate cats. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 21, 562-577.

Vincent SR & Reiner PB. (1987). The immunohistochemical localization of choline acetyltransferase in the cat brain. *Brain research bulletin* 18, 371-415.

Vincent SR, Satoh K, Armstrong DM & Fibiger HC. (1983). NADPH-diaphorase: a selective histochemical marker for the cholinergic neurons of the pontine reticular formation. *Neuroscience letters* 43, 31-36.

Vincent SR, Satoh K, Armstrong DM, Panula P, Vale W & Fibiger HC. (1986). Neuropeptides and NADPH-diaphorase activity in the ascending cholinergic reticular system of the rat. *Neuroscience* 17, 167-182.

- Vitkovic L, Bockaert J & Jacque C. (2000). "Inflammatory" cytokines: neuromodulators in normal brain? *Journal of neurochemistry* 74, 457-471.
- Vizzard MA, Erickson VL, Card JP, Roppolo JR & de Groat WC. (1995). Transneuronal labeling of neurons in the adult rat brainstem and spinal cord after injection of pseudorabies virus into the urethra. *The Journal of comparative neurology* 355, 629-640.
- von Economo C. (1930). Sleep as a problem of localization. *Journal of Nervous and Mental Disease* 71, 249-259.
- Walaas I & Fonnum F. (1980). Biochemical evidence for glutamate as a transmitter in hippocampal efferents to the basal forebrain and hypothalamus in the rat brain. *Neuroscience* 5, 1691-1698.
- Walmsley B, Wieniawa-Narkiewicz E & Nicol MJ. (1987). Ultrastructural evidence related to presynaptic inhibition of primary muscle afferents in Clarke's column of the cat. *J Neurosci* 7, 236-243.
- Waltreit R, Dammermann B, Wulff P, Scafidi J, Staubli U, Kauselmann G, Bundman M & Kuhl D. (2001). Arg3.1/Arc mRNA induction by Ca<sup>2+</sup> and cAMP requires protein kinase A and mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated kinase activation. *J Neurosci* 21, 5484-5493.
- Wang LY, Taverna FA, Huang XP, MacDonald JF & Hampson DR. (1993). Phosphorylation and modulation of a kainate receptor (GluR6) by cAMP-dependent protein kinase. *Science* 259, 1173-1175.
- Wang QP, Ochiai H & Nakai Y. (1992). GABAergic innervation of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of the rat studied by electron microscopy double immunostaining. *Brain research bulletin* 29, 943-948.
- Ward DG & Gunn CG. (1976). Locus coeruleus complex: differential modulation of depressor mechanisms. *Brain research* 107, 407-411.
- Ware JE. (1994.). *SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual*. New England Medical Center Hospital. Health Institute, Boston.
- Ware JE, Jr., Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH & Raczek A. (1995). Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Medical care* 33, AS264-279.

Warm JS & Jerison HJ. (1984). The psychophysics of vigilance. In *Sustained Attention in Human Performance*, ed. Warm JS, pp. 15-59. John Wiley & Sons, New York.

Waterhouse BD, Border B, Wahl L & Mihailoff GA. (1993). Topographic organization of rat locus coeruleus and dorsal raphe nuclei: distribution of cells projecting to visual system structures. *The Journal of comparative neurology* 336, 345-361.

Waterhouse BD, Lin CS, Burne RA & Woodward DJ. (1983). The distribution of neocortical projection neurons in the locus coeruleus. *The Journal of comparative neurology* 217, 418-431.

Waterhouse BD, Stowe ZN, Jimenez-Rivera CA, Sessler FM & Woodward DJ. (1991). Cocaine actions in a central noradrenergic circuit: enhancement of cerebellar Purkinje neuron responses to iontophoretically applied GABA. *Brain research* 546, 297-309.

Waterman A, Livingston A & Bouchenafa O. (1988). Analgesic effects of intrathecally-applied alpha 2-adrenoceptor agonists in conscious, unrestrained sheep. *Neuropharmacology* 27, 213-216.

Watson AH & Bazzaz AA. (2001). GABA and glycine-like immunoreactivity at axoaxonic synapses on 1a muscle afferent terminals in the spinal cord of the rat. *The Journal of comparative neurology* 433, 335-348.

Watts AG. (1991). The efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: anatomical insights into the control of circadian rhythms. . In *The Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*, ed. Klein DC, Moore RY & Reppert SM, pp. 77-106. Oxford University Press, New York.

Webb WB & Agnew HW, Jr. (1975). Sleep efficiency for sleep-wake cycles of varied length. *Psychophysiology* 12, 637-641.

Weiss JM, Bailey WH, Pohorecky LA, Korzeniowski D & Grillione G. (1980). Stress-induced depression of motor activity correlates with regional changes in brain norepinephrine but not in dopamine. *Neurochemical research* 5, 9-22.

Weiss JM & Glazer HI. (1975). Effects of acute exposure to stressors on subsequent avoidance-escape behavior. *Psychosomatic medicine* 37, 499-521.

Weiss JM, Stone EA & Harrell N. (1970). Coping behavior and brain norepinephrine level in rats. *Journal of comparative and physiological psychology* 72, 153-160.



Weitzman ED, Nogeire C, Perlow M, Fukushima D, Sassin J, McGregor P & Hellman L. (1974). Effects of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone and body temperature in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 38, 1018-1030.

West RL. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological bulletin* 120, 272-292.

Westlund KN, Bowker RM, Ziegler MG & Coulter JD. (1981). Origins of spinal noradrenergic pathways demonstrated by retrograde transport of antibody to dopamine-beta-hydroxylase. *Neuroscience letters* 25, 243-249.

Westlund KN, Bowker RM, Ziegler MG & Coulter JD. (1983). Noradrenergic projections to the spinal cord of the rat. *Brain research* 263, 15-31.

Westlund KN, Bowker RM, Ziegler MG & Coulter JD. (1984). Origins and terminations of descending noradrenergic projections to the spinal cord of monkey. *Brain research* 292, 1-16.

Westlund KN & Coulter JD. (1980). Descending projections of the locus coeruleus and subcoeruleus/medial parabrachial nuclei in monkey: axonal transport studies and dopamine-beta-hydroxylase immunocytochemistry. *Brain research* 2, 235-264.

Whalen PJ, Kapp BS & Pascoe JP. (1994). Neuronal activity within the nucleus basalis and conditioned neocortical electroencephalographic activation. *J Neurosci* 14, 1623-1633.

White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV & Zwillich CW. (1982). Hypoxic ventilatory response during sleep in normal premenopausal women. *The American review of respiratory disease* 126, 530-533.

Wiegand L, Zwillich CW & White DP. (1988). Sleep and the ventilatory response to resistive loading in normal men. *J Appl Physiol* 64, 1186-1195.

Wierwille WW & Ellsworth LA. (1994). Evaluation of driver drowsiness by trained raters. *Accident; analysis and prevention* 26, 571-581.

Wilhelm B, Ludtke H & Wilhelm H. (1999). Spontaneous pupillary oscillations: an objective measure for the level of tonic central nervous activation. In *Pupillography: Principles, Methods and Applications*, ed. Kuhlmann J & Bottcher M. W. Zuckschwerdt Verlag, Munchen.

Wilhelm B, Luedtke H & Widmaier D. (1998b-a). Therapy control in sleep apnea patients by means of a pupillographic sleepiness test. *Sleep* 21(suppl), 266.

- Wilhelm B, Wilhelm H, Ludtke H, Streicher P & Adler M. (1998a). Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects. *Sleep* 21, 258-265.
- Wilhelm B, Wilhelm H & Wormstall H. (1997). Zur Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ mittels Pupillentest. *Nervenheilkunde* 16, 458-463.
- Wilhelm H. (1998). Neuro-ophthalmology of pupillary function--practical guidelines. *Journal of neurology* 245, 573-583.
- Wilhelm H, Ludtke H & Wilhelm B. (1998). Pupillographic sleepiness testing in hypersomniacs and normals. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 236, 725-729.
- Wilhelm H, Ludtke H & Wilhelm B. (1998b-b). Pupillary fatigue waves: objective assessment of sleepiness. *Sleep* 21 (suppl), 62.
- Wilhelm H, Wilhelm B & Lüdtker H. (1996). Pupillographie: prinzipien und anwendungsmöglichkeiten. *Z prakt Augenheilkd* 17, 327-336.
- Williams JA, Comisarow J, Day J, Fibiger HC & Reiner PB. (1994). State-dependent release of acetylcholine in rat thalamus measured by in vivo microdialysis. *J Neurosci* 14, 5236-5242.
- Williams JA & Reiner PB. (1993). Noradrenaline hyperpolarizes identified rat mesopontine cholinergic neurons in vitro. *J Neurosci* 13, 3878-3883.
- Willie JT, Renthal W, Chemelli RM, Miller MS, Scammell TE, Yanagisawa M & Sinton CM. (2005). Modafinil more effectively induces wakefulness in orexin-null mice than in wild-type littermates. *Neuroscience* 130, 983-995.
- Wilson FA & Rolls ET. (1990). Neuronal responses related to reinforcement in the primate basal forebrain. *Brain research* 509, 213-231.
- Wimmer F, Hoffmann RF, Bonato RA & Moffitt AR. (1992). The effects of sleep deprivation on divergent thinking and attention processes. *Journal of sleep research* 1, 223-230.
- Winson J. (1972). Interspecies differences in the occurrence of theta. *Behavioral biology* 7, 479-487.
- Wirtshafter D & Sheppard AC. (2001). Localization of GABA(B) receptors in midbrain monoamine containing neurons in the rat. *Brain research bulletin* 56, 1-5.

- Wise TN, Jani NN, Kass E, Sonnenschein K & Mann LS. (1988). Alexithymia: relationship to severity of medical illness and depression. *Psychotherapy and psychosomatics* 50, 68-71.
- Wisor JP, O'Hara BF, Terao A, Selby CP, Kilduff TS, Sancar A, Edgar DM & Franken P. (2002). A role for cryptochromes in sleep regulation. *BMC neuroscience* 3, 20.
- Witte EA & Marrocco RT. (1997). Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting. *Psychopharmacology* 132, 315-323.
- Wojcik WJ, Fornal C & Radulovacki M. (1980). Effect of tryptophan on sleep in the rat. *Neuropharmacology* 19, 163-167.
- Woods DL & Knight RT. (1986). Electrophysiologic evidence of increased distractibility after dorsolateral prefrontal lesions. *Neurology* 36, 212-216.
- Woolf NJ & Butcher LL. (1986). Cholinergic systems in the rat brain: III. Projections from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia, and basal forebrain. *Brain research bulletin* 16, 603-637.
- Woolf NJ & Butcher LL. (1989). Cholinergic systems in the rat brain: IV. Descending projections of the pontomesencephalic tegmentum. *Brain research bulletin* 23, 519-540.
- Woolf NJ, Harrison JB & Buchwald JS. (1990). Cholinergic neurons of the feline pontomesencephalon. II. Ascending anatomical projections. *Brain research* 520, 55-72.
- Worsnop C, Kay A, Pierce R, Kim Y & Trinder J. (1998). Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset. *J Appl Physiol* 85, 908-920.
- Wright N & McGown A. (2001). Vigilance on the civil flight deck: incidence of sleepiness and sleep during long-haul flights and associated changes in physiological parameters. *Ergonomics* 44, 82-106.
- Wu MF, Gulyani SA, Yau E, Mignot E, Phan B & Siegel JM. (1999). Locus coeruleus neurons: cessation of activity during cataplexy. *Neuroscience* 91, 1389-1399.
- Xia Z, Dudek H, Miranti CK & Greenberg ME. (1996). Calcium influx via the NMDA receptor induces immediate early gene transcription by a MAP kinase/ERK-dependent mechanism. *J Neurosci* 16, 5425-5436.

Xie A, Wong B, Phillipson EA, Slutsky AS & Bradley TD. (1994). Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 150, 489-495.

Xu C, Datta S, Wu M & Alreja M. (2004). Hippocampal theta rhythm is reduced by suppression of the H-current in septohippocampal GABAergic neurons. *The European journal of neuroscience* 19, 2299-2309.

Xu ZQ, Shi TJ & Hokfelt T. (1998). Galanin/GMAP- and NPY-like immunoreactivities in locus coeruleus and noradrenergic nerve terminals in the hippocampal formation and cortex with notes on the galanin-R1 and -R2 receptors. *The Journal of comparative neurology* 392, 227-251.

Yamaguchi N, Ling GM & Marczyński TJ. (1963b). The Effects of Chemical Stimulation of the Preoptic Region, Nucleus Centralis Medialis, or Brain Stem Reticular Formation with Regard to Sleep and Wakefulness. *Recent advances in biological psychiatry* 6, 9-20.

Yamaguchi N, Marczyński TJ & Ling GM. (1963a). The effects of electrical and chemical stimulation of the preoptic region and some non-specific thalamic nuclei in unrestrained, waking animals. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 15, 154.

Yamamoto K, Mamelak AN, Quattrochi JJ & Hobson JA. (1990a). A cholinceptive desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: locus of the sensitive region. *Neuroscience* 39, 279-293.

Yamamoto K, Mamelak AN, Quattrochi JJ & Hobson JA. (1990b). A cholinceptive desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: spontaneous and drug-induced neuronal activity. *Neuroscience* 39, 295-304.

Yamasu K, Shimada Y, Sakaizumi M, Soma G & Mizuno D. (1992). Activation of the systemic production of tumor necrosis factor after exposure to acute stress. *European cytokine network* 3, 391-398.

Yamuy J, Fung SJ, Xi M, Morales FR & Chase MH. (1999). Hypoglossal motoneurons are postsynaptically inhibited during carbachol-induced rapid eye movement sleep. *Neuroscience* 94, 11-15.

Yamuy J, Mancillas JR, Morales FR & Chase MH. (1993). C-fos expression in the pons and medulla of the cat during carbachol-induced active sleep. *J Neurosci* 13, 2703-2718.

Yaouhi K, Bertran F, Clochon P, Mezenge F, Denise P, Foret J, Eustache F & Desgranges B. (2009). A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *Journal of sleep research* 18, 36-48.

Yasuda T, Yoshida H, Garcia-Garcia F, Kay D & Krueger JM. (2005). Interleukin-1beta has a role in cerebral cortical state-dependent electroencephalographic slow-wave activity. *Sleep* 28, 177-184.

Yoshida H, Peterfi Z, Garcia-Garcia F, Kirkpatrick R, Yasuda T & Krueger JM. (2004). State-specific asymmetries in EEG slow wave activity induced by local application of TNFalpha. *Brain research* 1009, 129-136.

Yoshida K, McCrea R, Berthoz A & Vidal PP. (1982). Morphological and physiological characteristics of inhibitory burst neurons controlling horizontal rapid eye movements in the alert cat. *Journal of neurophysiology* 48, 761-784.

Yoss RE, Moyer NJ & Hollenhorst RW. (1970). Pupil size and spontaneous pupillary waves associated with alertness, drowsiness, and sleep. *Neurology* 20, 545-554.

Yoss RE, Moyer NJ & Ogle KN. (1969). The pupillogram and narcolepsy. A method to measure decreased levels of wakefulness. *Neurology* 19, 921-928.

Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C & Shewchuk W. (2001). Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 163, 1181-1190.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S & Badr S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine* 328, 1230-1235.

Young T, Peppard PE & Gottlieb DJ. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine* 165, 1217-1239.

Young WS, 3rd & Kuhar MJ. (1980). Noradrenergic alpha 1 and alpha 2 receptors: light microscopic autoradiographic localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 77, 1696-1700.

Zaborszky L, Carlsen J, Brashear HR & Heimer L. (1986a). Cholinergic and GABAergic afferents to the olfactory bulb in the rat with special emphasis on the projection neurons in the nucleus of the horizontal limb of the diagonal band. *The Journal of comparative neurology* 243, 488-509.

Zaborszky L, Cullinan WE & Braun A. (1991a). Afferent to basal forebrain cholinergic projection neurons: an update. In *The Basal Forebrain: Anatomy to Function*, ed. Napier TC, Kalivas PW & Hanin I, pp. 43-100. Plenum, New York.

Zaborszky L, Cullinan WE & Braun A. (1991b). Afferents to basal forebrain cholinergic projection neurons: an update. *Advances in experimental medicine and biology* 295, 43-100.

Zaborszky L, Heimer L, Eckenstein F & Leranth C. (1986b). GABAergic input to cholinergic forebrain neurons: an ultrastructural study using retrograde tracing of HRP and double immunolabeling. *The Journal of comparative neurology* 250, 282-295.

Zahm DS & Brog JS. (1992). On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 50, 751-767.

Zanchetti A. (1967). Brain stem mechanisms of sleep. *Anesthesiology* 28, 81-99.

Zardetto-Smith AM & Johnson AK. (1995). Chemical topography of efferent projections from the median preoptic nucleus to pontine monoaminergic cell groups in the rat. *Neuroscience letters* 199, 215-219.

Zeitzer JM, Buckmaster CL, Parker KJ, Hauck CM, Lyons DM & Mignot E. (2003). Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness. *J Neurosci* 23, 3555-3560.

Zemlan FP, Behbehani MM & Beckstead RM. (1984). Ascending and descending projections from nucleus reticularis magnocellularis and nucleus reticularis gigantocellularis: an autoradiographic and horseradish peroxidase study in the rat. *Brain research* 292, 207-220.

Zhang J, Chen Z, Taishi P, Obal F, Jr., Fang J & Krueger JM. (1998). Sleep deprivation increases rat hypothalamic growth hormone-releasing hormone mRNA. *The American journal of physiology* 275, R1755-1761.

Zigmond MJ & Harvey JA. (1970). Resistance to central norepinephrine depletion and decreased mortality in rats chronically exposed to electric foot shock. *Journal of neuro-visceral relations* 31, 373-381.

Zikopoulos B & Barbas H. (2006). Prefrontal projections to the thalamic reticular nucleus form a unique circuit for attentional mechanisms. *J Neurosci* 26, 7348-7361.

Zoli M, Torri C, Ferrari R, Jansson A, Zini I, Fuxe K & Agnati LF. (1998). The emergence of the volume transmission concept. *Brain Res Brain Res Rev* 26, 136-147.

Zwyghuizen-Doorenbos A, Roehrs T, Schaefer M & Roth T. (1988). Test-retest reliability of the MSLT. *Sleep* 11, 562-565.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---

### 1. Στην ελληνική γλώσσα

Σκοπός αυτής της διδακτορικής διατριβής ήταν η αξιολόγηση της 5λεπτης κορομετρικής δοκιμασίας (5-min PAT test) ως αντικειμενικού τεστ αξιολόγησης της υποκειμενικής ημερήσιας υπνηλίας. Εξετάσαμε εάν το τεστ είναι ευαίσθητο στην επίδραση της μονταφινίλης που χρησιμοποιείται ευρέως για την αποκατάσταση της εγρήγορσης σε ασθενείς με ημερήσια υπνηλία. Συγκρίθηκαν επίσης σε ομάδα ασθενών με υπνική άπνοια, τα αποτελέσματα του 5-min PAT με αυτά του ευρέως χρησιμοποιούμενου MSLT. Δείξαμε ότι το 5-min PAT είναι ευαίσθητο στους κερκαδικούς ρυθμούς, διαχωρίζει ασθενείς με άπνοια από υγιείς, είναι ευαίσθητο στην βαρύτητα της άπνοιας και στην δράση της μονταφινίλης, ενώ συσχετίζεται καλά με το gold standard MSLT. Το 5-min PAT φαίνεται ότι είναι συμπληρωματικό του MSLT με την έννοια ότι αντανακλά διαφορετικές πτυχές της εγρήγορσης απ'ότι το τελευταίο, αλλά συγχρόνως είναι φθινό, εύκολο και κυρίως γρήγορο και απλό στη χορήγησή του, εύκολα επαναλήψιμο, ανεκτό από τον ασθενή, μη απαιτητικό για το προσωπικό, και απλό στην βαθμολόγησή του. Για όλους αυτούς τους λόγους, το 5-min PAT φαίνεται πως είναι ένα πολλά υποσχόμενο κλινικό εργαλείο για την μέτρηση της ημερήσιας υπνηλίας και της βαρύτητάς της, και ίσως και για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και της ανταπόκρισής της στην θεραπεία, κάτι που πρέπει να εξετασθεί άμεσα σε μελλοντικές έρευνες.

Επιπλέον, εξετάσαμε για πρώτη φορά, τα επίπεδα της αλεξιθυμίας σε δείγμα ασθενών με υπνική άπνοια χωρίς κατάθλιψη ή άλλη ψυχική νόσο και υγιή άτομα ελέγχου. Βρήκαμε υψηλότερα επίπεδα αλεξιθυμίας στους ασθενείς ακόμη και όταν εξαιρέθηκαν αυτοί που παρουσίασαν τα υψηλότερα σκορ στην καταθλιπτική συμπτωματολογία. Προκειμένου επίσης να εξετάσουμε την πιθανότητα δομικών βλαβών στον προμετωπιαίο φλοιό, δεδομένων των επίμονων νευροψυχολογικών ελλειμμάτων σε ανοϊκούς ασθενείς ακόμα και μετά τη θεραπεία, εξετάσαμε 3 ξεχωριστές εκτελεστικές λειτουργίες που βασίζονται στον προμετωπιαίο φλοιό. Βρήκαμε ελλείμματα στην μνήμη εργασίας, στο σχεδιασμό για λήψη αποφάσεων και στο σχεδιασμό για επίλυση προβλημάτων. Τέλος αξιολογήσαμε διάφορες νευροβιολογικά θεμελιωμένες και κληρονομήσιμες διαστάσεις της προσωπικότητας



σε ασθενείς με υπνική άπνοια αλλά δεν βρήκαμε διαφορές σε σύγκριση με αντιστοιχισμένα υγιή άτομα ελέγχου, εκτός από υψηλότερη «Αποφυγή Βλάβης» του Cloninger. Αυτά τα πρωτοποριακά ευρήματα έχουν σημαντικές εφαρμογές στην διάγνωση, κλινική εκτίμηση, θεραπευτικό σχεδιασμό και παρακολούθηση της πορείας της νόσου και της θεραπείας της.

## 2. Στην αγγλική γλώσσα

The main focus of the present thesis was to evaluate a pupillometric test (the 5 minute Pupillary Alertness Test - 5-min PAT) as an objective measure of subjective daytime sleepiness (EDS). For this reason, we examined its sensitivity to modafinil, an alertness promoting drug which is commonly prescribed for the treatment of EDS. We also compared the 5-min PAT test with the gold standard MSLT in patients with obstructive sleep apnea (OSA). We showed that the test is sensitive to physiologic circadian rhythms, it distinguishes apneic patients from healthy controls, it is sensitive to OSA severity and to the alertness promoting effects of modafinil, while it correlates well with MSLT. The 5-min PAT test seems to reflect different aspects of arousal in comparison with MSLT, it is easily repeatable and it is a simple, low cost, easy and quick to administer and score. For these reasons, the 5-min PAT test is a promising clinical tool for the assessment of daytime sleepiness and its severity, and perhaps for the monitoring of the course of OSA after CPAP treatment, something that is important to be determined in future research.

We also compared for the first time the levels of alexithymia in a non-depressed, non-mentally ill sample of OSA patients with that of a control group which was one-to-one matched for age, gender, education and subjective depressive symptomatology. We found higher alexithymia levels in our OSA group even after the exclusion of all patient-control pairs at the high end of subjective depressive symptomatology (as measured with the Beck Depression Inventory - BDI-21). Additionally, as OSA is expected to impair vigilance and executive functioning owing to the sensitivity of the prefrontal cortex to the effects of sleep fragmentation and intermittent hypoxia, we examined the pattern of cognitive dysfunction using 3

separate neuropsychological tests based on prefrontal cortical function. We found deficits in working memory, planning for emotional decision making and planning for problem solving. Finally, we evaluated several neurobiologically founded and heritable personality dimensions in OSA patients but found no difference compared to matched controls, when we excluded those with the higher scores in subjective depressive symptomatology with the exception of higher “Harm Avoidance” . These original findings have important implications for diagnosis, clinical assessment and treatment plan as well as in disease and treatment monitoring.

### 3. Δημοσιεύσεις

1. Nikolaou A, Schiza SE, Giakoumaki SG, Roussos P, Siafakas N & Bitsios P. (2008). The 5-min pupillary alertness test is sensitive to modafinil: a placebo controlled study in patients with sleep apnea. *Psychopharmacology* 196, 167-175.
2. Koudas V, Nikolaou A, Hourdaki E, Giakoumaki SG, Roussos P & Bitsios P. (2009). Comparison of ketanserin, buspirone and propranolol on arousal, pupil size and autonomic function in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 205, 1-9.
3. Alexandra Nikolaou, Sofia Schiza, Leda Chatzi, Stefanos Fokos, Eleni Solidaki, , Nikolaos Siafakas, Panos Bitsios (2009). Obstructive sleep apnea is associated with alexithymia: a case control study. Submitted to : *European Psychiatry*



