



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ:
ΚΑΣΣΕΛΑΚΗ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ (Α.Μ 2339)**

ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΚΑΣΤΕΛΛΑΚΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ

Θ Ε Μ Α

**ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΥΠΝΟΥ – ΕΓΡΗΓΟΡΣΗΣ
ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ**



Ρέθυμνο 2011

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τίτλος	σελ.
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΡΥΘΜΟΙ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΡΟΛΟΓΙΑ	
1.1 Βιολογικοί ρυθμοί	3
1.2 Βιολογικά ρολόγια	5
1.2.1. Φύση του βιολογικού ρολογιού	8
1.2.1.i. Μοριακό υπόστρωμα	8
1.2.1.ii. Ο μοριακός μηχανισμός περιοδικότητας	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΠΝΟΣ ΚΑΙ ΕΓΡΗΓΟΡΣΗ	
2.1. Τι είναι ο ύπνος και η εγρήγορση	13
2.2. Λειτουργίες του ύπνου	13
2.3. Η φύση και τα στάδια του ύπνου	16
2.4. Νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί ρύθμισης ύπνου και εγρήγορσης	19
2.5. Λειτουργικός διαχωρισμός κατά τη διάρκεια του ύπνου	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΥΠΝΟΥ - ΕΓΡΗΓΟΡΣΗΣ	
3.1. Μηχανισμοί ρύθμισης του κύκλου ύπνου εγρήγορσης	32
3.2. Η ομοιοστατική διαδικασία (διαδικασία S)	33
3.3. Η κιρκάδια διαδικασία (διαδικασία C)	36
3.3.1. Μηχανισμός λειτουργίας του κιρκάδιου συστήματος	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΥΠΝΟΥ – ΕΓΡΗΓΟΡΣΗΣ	
4.1. Αιτίες διαταραχών κιρκάδιου ρυθμού	55
4.1.1. Ψυχολογικοί παράγοντες	55
4.1.2. Ψυχοπαθολογία	55
4.1.3. Κακές συνθήκες ύπνου	56
4.1.4. Ηλικία	57
4.1.5. Ιατρικοί λόγοι	57
4.1.6. Χρήση φαρμάκων	61
4.2. Είδη διαταραχών	61
4.2.1. Διαταραχή καθυστερημένης φάσης.	61
4.2.2. Σύνδρομο προηγμένης φάσης ύπνου	64
4.2.3. Διαταραχή ελεύθερης λειτουργίας	65
4.2.4. Διαταραχή ακανόνιστου ρυθμού ύπνου – εγρήγορσης	67
4.2.5. Διαταραχή κιρκάδιου ρυθμού λόγω εναλλαγής ωραρίου εργασίας	68
4.2.6. Σύνδρομο αλλαγής χρονικής ζώνης (jet lag)	69
4.2.7. Διαταραχή κιρκάδιου ρυθμού σχετιζόμενη με κύρια αϋπνία	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΕΠΑΚΟΛΟΥΘΑ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΙΡΚΑΔΙΑΝΟΥ ΡΥΘΜΟΥ.	
5.1. Επίδραση διαταραχών του κιρκάδιου ρυθμού ύπνου - εγρήγορσης στην απόδοση των γνωστικών λειτουργιών	73
5.2. Επίδραση διαταραχών του κιρκάδιου ρυθμού ύπνου - εγρήγορσης στην απόδοση των γνωστικών λειτουργιών	76
5.3. Επίδραση των διαταραχών του κιρκάδιου ρυθμού ύπνου – εγρήγορσης στην καθημερινότητα.	78
5.4. Προοπτικές	80
ΕΠΙΛΟΓΟΣ	
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο άνθρωπος συνηθίζει να μετράει τον χρόνο, εκτός ίσως από τον μυθικό και τον έσχατο χρόνο, με ρολόγια. Μηχανικά, ατομικά, ηλιακά ή βιολογικά ρολόγια προσπαθούν να ανταποκριθούν με επάρκεια στο έργο τους, να ταυτοποιήσουν δηλαδή ένα πιθανόν ανύπαρκτο μέγεθος (αφού κανένα από τα επιμέρους τμήματα του χρόνου δεν υπάρχει). Εάν όμως τα μηχανικά, τα ατομικά και τα ηλιακά ρολόγια βρίσκονται εκεί όπου τα τοποθετεί ο άνθρωπος, πού βρίσκονται τα βιολογικά ρολόγια με τα οποία οι οργανισμοί μετρούν τις δράσεις και συντονίζουν τις αντιδράσεις τους; Πληθώρα στοιχείων πείθει ότι τα βιολογικά ρολόγια δεν βρίσκονται στην αποκλειστική προνομιακή διάθεση των ζώων, πολύ περισσότερο του ανθρώπου, αλλά εξαπλώνονται παντού. Τα φυτά που ανθίζουν σε τακτά διαστήματα, ή ανοίγουν και κλείνουν τα άνθη τους παρακολουθώντας με συνέπεια ένα καθημερινό κύκλο, ακόμη και σε συνθήκες σκότους, αποδεικνύουν του λόγου το αληθές.

Ο χρόνος διαδραματίζει ένα βασικό ρόλο για όλα τα ζωντανά όντα. Η δραστηριότητα τους εξουσιάζεται από κύκλους διαφορετικής διάρκειας που καθορίζουν τη μεμονωμένη και κοινωνική συμπεριφορά τους. Μερικοί από αυτούς τους κύκλους είναι κρίσιμοι για την επιβίωσή τους. Υπάρχουν βιολογικές διαδικασίες και συγκεκριμένες ενέργειες που απαιτούν έναν ακριβή συγχρονισμό. Οι εσωτερικοί ρυθμοί των περισσότερων οργανισμών συνδέονται με την εξελικτική προσαρμογή τους στο περιβάλλον και είναι θεμελιώδεις για την επιβίωση των ειδών. Επιτρέπουν το συγχρονισμό τους με την εναλλαγή ημέρας νύχτας, την πρόσληψη τροφής και ελέγχουν την εγρήγορση του οργανισμού για δραστηριότητες όπως το κυνήγι ή η άμυνα. Σε ό,τι αφορά το ανθρώπινο είδος, οι βιολογικοί ρυθμοί μάς επιτρέπουν να αξιοποιήσουμε στο μέγιστο φυσικές πηγές ενέργειας, όπως την ηλιακή, ενώ ελέγχουν και τη θερμοκρασία του σώματός μας. Κυριότερος εξωτερικός χρονοδότης για την ρύθμιση των ρολογιών αυτών φαίνεται να είναι το εξωτερικό φως. Για παράδειγμα, οι ρυθμοί των φυτών ακολουθούν τον κύκλο φωτός-σκότους. Τα φύλλα τους στρέφονται προς το φως, χάρη σε μια σειρά από φωτοευαίσθητα κύτταρα που διαθέτουν.

Αφού ξεπεράστηκε η Φρουδική αυθεντία, από τη δεκαετία του '20 έως τη δεκαετία του '50, οι νέες επικρατούσες ψυχολογικές θεωρίες, απέδιδαν σχεδόν όλη τη συμπεριφορά σε αντιδράσεις από περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Συνεπώς και οι κύκλοι της εγρήγορσης και του ύπνου, έπρεπε να εξαρτώνται από τον κύκλο του εξωτερικού

περιβάλλοντος, τους κύκλους δηλαδή της ανατολής και της δύσης του ηλίου, τις διακυμάνσεις της θερμοκρασίας ή κάτι άλλο. Σταδιακά έγιναν πιο ισχυρά και τελικά αδιάσειστα τα στοιχεία που υποστήριζαν ότι τα ζώα δημιουργούν κύκλους ύπνου και εγρήγορσης περίπου 24 ωρών, ακόμη και σε περιβάλλοντα στα οποία η θερμοκρασία, το φως, ο θόρυβος και οποιαδήποτε άλλη μεταβλητή παραμένουν σταθερά. Έτσι τουλάχιστον προκλήθηκε το ενδιαφέρον των ερευνητών ότι μέρος των κινήτρων της συμπεριφοράς προέρχονται από το ίδιο το σώμα. Αυτή η αντίληψη του ύπνου και της εγρήγορσης, ήταν μια σημαντική ανακάλυψη για την ψυχολογία και ένα σημαντικό βήμα προς μία θεώρηση του οργανισμού ως ενεργή οντότητα που παράγει συμπεριφορά και όχι μόνο ως δέκτη που ανταποκρίνεται σε εξωτερικά ερεθίσματα (Kalat, 2003, σελ.332).

Η ρύθμιση των επιμέρους συστημάτων συντελείται χάρη στην ύπαρξη εσωτερικών ρολογιών, συντονιστής των οποίων στον ανθρώπινο οργανισμό είναι το κεντρικό βιολογικό ρολόι, ο υπερχιασματικός πυρήνας. Το ερώτημα που αυτονόητα προκύπτει είναι κατά πόσον η ρυθμικότητα των βιολογικών αυτών ρυθμών παραμένει σταθερή στο πέρασμα του χρόνου, ποιοί παράγοντες μπορούν ενδεχομένως να την αποσυγχρονίσουν καθώς και τι αυτό μπορεί να συνεπάγεται σε επίπεδο συμπτωματολογίας. Ο συνεχής αποσυγχρονισμός του βιολογικού αυτού ρολογιού, όπως έχει αποδειχθεί οδηγεί σε ανάπτυξη διαφόρων σοβαρών συμπτωμάτων οπότε πρέπει να αποφεύγεται με κάθε τρόπο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΡΥΘΜΟΙ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΡΟΛΟΓΙΑ

1.1. Βιολογικοί ρυθμοί

Όλα τα βιολογικά φαινόμενα παρουσιάζουν κάποιας μορφής περιοδικότητα, σκοπός της οποίας φαίνεται να είναι η εξελικτική προσαρμογή των οργανισμών στους ρυθμούς του περιβάλλοντος. Από το 400 π.Χ, γίνεται η πρώτη σαφής καταγραφή παρατηρήσεων των ρυθμικών κινήσεων των φύλλων του δέντρου *Tamarindus indica* από τον Ανδροσθένη της Θάσου και μετέπειτα ο Ιπποκράτης καταγράφει τις παρατηρήσεις του όσον αφορά στην περιοδικότητα εμφάνισης πυρετικών κυμάτων. Επίσης τον 4ο αιώνα π.Χ. ο Μέγας Αλέξανδρος παρατήρησε πως τα άνθη κάποιων φυτών άνοιγαν στη διάρκεια της ημέρας και έκλειναν τη νύχτα, γεγονός που τον είχε

εντυπωσιάσει. Ο Σουηδός Κάρολος Λινναίος (1707-1779) φύτεψε διάφορες ποικιλίες λουλουδιών που άνοιγαν και έκλειναν στη διάρκεια του 24ώρου και κατάφερε να υπολογίζει την ώρα ρίχνοντας μια ματιά στον κήπο του. Πολύ αργότερα, το 1950, ο Gustav Kramer και ο Klaus Huffman αποδεικνύουν την ύπαρξη εσωτερικού βιολογικού ρολογιού σε πουλιά που χρησιμοποιούσαν τον ήλιο σαν πυξίδα προκειμένου να αποδημήσουν παρόλο που ο ίδιος ο ήλιος μετακινείται κατά την διάρκεια της ημέρας¹.

Έτσι και στον άνθρωπο, μεταβάλλοντας κάποιες συνθήκες του εξωτερικού περιβάλλοντος, αλλάζει και η ρύθμιση των επιμέρους συστημάτων που απαρτίζουν τον ανθρώπινο οργανισμό, προκειμένου σε δεύτερο χρόνο να προσαρμοστεί και να ανταπεξέλθει στις νέες εξωτερικές συνθήκες.

Οι ενδογενείς ρυθμοί οι οποίοι ελέγχουν ή εκκινούν διάφορες βιολογικές διεργασίες και που σχετίζονται με τη ρυθμική εναλλαγή των ημερών και των εποχών λόγω της τροχιάς της γης γύρω από τον άξονά της και την περιφορά της, γύρω από τον ήλιο ονομάζονται βιολογικοί ρυθμοί ή βιορυθμοί. Οι βιολογικοί ρυθμοί καθορίζουν τη λειτουργία του οργανισμού και παίζουν σπουδαίο ρόλο στην εξασφάλιση μιας υγιούς ζωής.

Καθώς η γη περιστρέφεται γύρω από τον ήλιο, οι τροπικές περιοχές που βρίσκονται κοντά στον ισημερινό υπόκεινται σε περιορισμένες εποχιακές αλλαγές. Οι εποχιακές και οι ημερήσιες αλλαγές μπορεί να επιδρούν συνδυαστικά στους οργανισμούς καθώς οι αλλαγές στο ξεκίνημα και στη διάρκεια της ημέρας εξαρτώνται από την εποχή και το γεωγραφικό πλάτος. Έτσι εξαιτίας διαφορών αυτών στις πολικές περιοχές και στις περιοχές του ισημερινού, τα ζώα που ζουν κοντά στους πόλους επηρεάζονται σχετικά πιο πολύ από τις εποχιακές αλλαγές σε αντίθεση με αυτά που ζουν πιο κοντά στον ισημερινό. Οι άνθρωποι είμαστε ισημερινά ζώα, καθώς η συμπεριφορά μας ρυθμίζεται περισσότερο από τους ημερήσιους παρά από τους εποχιακούς κύκλους. Η συμπεριφορά μας κυριαρχείται από έναν έντονο ρυθμό δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας και από τον ύπνο κατά τη διάρκεια της νύκτας. Δεν έχει ημερήσιο κύκλο μόνο η ανθρώπινη συμπεριφορά της εγρήγορσης και του ύπνου, αλλά και η πίεση του αίματος, η θερμοκρασία του σώματος, ο ρυθμός διαίρεσης των κυττάρων, ο αριθμός των κυττάρων του αίματος, η σύσταση των

¹ διαθέσιμα στον διαδικτυακό τόπο <http://learn.genetics.utah.edu/content/begin/DNA/clockgenes/> τελευταία πρόσβαση στις 11-10-2010

ούρων, ο ρυθμός του μεταβολισμού, η απόκριση σε φάρμακα και άλλα (Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 526).

Οι βιολογικοί ρυθμοί δεν εμφανίζονται αποκλειστικά στα ζώα. Τα φυτά για παράδειγμα επιδεικνύουν επίσης ρυθμική συμπεριφορά. Υπάρχουν είδη στα οποία τα φύλλα ή τα λουλούδια τους ανοίγουν κατά τη διάρκεια της ημέρας και κλείνουν κατά τη διάρκεια της νύκτας. Ακόμα και μονοκύτταροι οργανισμοί όπως οι μύκητες ή κάποια φύκια επιδεικνύουν ρυθμικές συμπεριφορές που σχετίζονται με το πέρασμα της ημέρας.

Ο χρόνος που απαιτείται για να προκύψει ένας ολοκληρωμένος κύκλος δραστηριότητας ονομάζεται περίοδος. Τα ζώα έχουν έναν μεγάλο αριθμό βιολογικών ρυθμών με χαρακτηριστικούς τους κάτωθι:

i) Κιρκάνιος ρυθμός. Ο κιρκάνιος ρυθμός είναι ο ενδογενής ρυθμός των 365 ημερών και ονομάζεται έτσι από το λατινικό «circannual». Παράδειγμα κιρκάνιου ρυθμού είναι ο μεταναστευτικός κύκλος των πτηνών.

ii) Κιρκάδιος (ή κιρκαδιανός) ρυθμός. Ως κιρκάδιος ρυθμός αναφέρεται κατά προσέγγιση ένας 24-ωρος κύκλος στις φυσιολογικές διεργασίες των ζωντανών οργανισμών. Ονομάζεται έτσι από τους όρους «circa» όπου στα λατινικά σημαίνει κύκλος και «dies» το οποίο σημαίνει ημέρα.

iii) Ινφράδιος ρυθμός, ο οποίος έχει περίοδο που διαρκεί περισσότερο από μια ημέρα. Έλαβε το όνομά του από το λατινικό «infra» το οποίο σημαίνει “πέραν της ημέρας” με βασικό παράδειγμα τον έμμηνο κύκλο των γυναικών ο οποίος έχει μια περίοδο 28 ημερών περίπου.

iv) Ουλτραδιανός ρυθμός, Είναι εκείνος ο οποίος έχει περίοδο μικρότερη από μια ημέρα, όπως η συμπεριφορά λήψης τροφής. Έτσι ένας ουλτραδιανός ρυθμός είναι ενσωματωμένος σε έναν κιρκάδιο.

1.2. Βιολογικά ρολόγια

Αν η συμπεριφορά ενός ζώου αποτελείτο αποκλειστικά από αντιδράσεις σε τρέχοντα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, το ζώο αυτό θα βρισκόταν σε σοβαρά μειονεκτική θέση. Σε πολλές περιπτώσεις τα ζώα πρέπει να προετοιμάζονται για τις αλλαγές του φωτός ή της θερμοκρασίας προτού αυτές συμβούν. Για παράδειγμα, τα περισσότερα αποδημητικά πτηνά ξεκινούν το ταξίδι προς το χειμερινό τόπο διαμονής τους, όσο ακόμα ο καιρός στον καλοκαιρινό τόπο κατοικίας τους είναι ακόμα αρκετά

ζεστός. Αν ένα πτηνό περίμενε τα πρώτα κρύα, θα αντιμετώπιζε σοβαρό πρόβλημα. Παρομοίως οι σκίουροι, προετοιμαζόμενοι για το χειμώνα, αρχίζουν να αποθηκεύουν τροφή και να αυξάνουν το στρώμα του λίπους τους πριν η τροφή γίνει δυσεύρετη. Τα ζώα επίσης που ζευγαρώνουν μόνο μια περίοδο το χρόνο υφίσταται εκτεταμένες αλλαγές τόσο στη φυσιολογία όσο και στη συμπεριφορά τους, καθώς πλησιάζει η περίοδος της αναπαραγωγής. Εάν η συμπεριφορά των οργανισμών επηρεαζόταν μόνο από τις εποχιακές και τις ημερήσιες αλλαγές, τότε θα ήταν πιο εύκολο να μελετηθούν οι νευρωνικοί μηχανισμοί οι οποίοι ερμηνεύουν τις αλλαγές στη συμπεριφορά. Δηλαδή η συμπεριφορά θα καθοριζόταν από περιβαλλοντικά στοιχεία, τα οποία θα ήταν εύκολο να προσδιοριστούν κι επομένως οι νευρωνικές διεργασίες που ανταποκρίνονται σε αυτά τα στοιχεία θα ήταν πιο εύκολο να προσδιοριστούν.

Όμως δεν είναι μόνο οι περιβαλλοντικές αλλαγές οι οποίες επηρεάζουν τη βιολογική συμπεριφορά. Προφανώς κάποιος μηχανισμός τα προετοιμάζει για τις εποχιακές αλλαγές. Το γεγονός αυτό αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στα 1729 από τον Γάλλο γεωλόγο Jean Jacques D' Ortous de Mairan (Raven et al., 1992, όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 529).

Σε ένα πείραμα ο de Mairan απομόνωσε ένα φυτό από τις όποιες επιδράσεις αλλαγής φωτισμού και θερμοκρασίας και παρατήρησε ότι οι ρυθμικές κινήσεις των φύλλων του συνεχίστηκαν. Αυτό που απασχόλησε τους συνεχιστές του Mairan ήταν η πιθανότητα κάποια εξωτερικά περιβαλλοντικά στοιχεία, τα οποία δε μπορούν να γίνουν αντιληπτά να διεγείρουν τη ρυθμική συμπεριφορά του φυτού. Αυτά τα πειράματα φανέρωσαν ότι οι περισσότεροι οργανισμοί έχουν ένα εσωτερικό βιολογικό ρολόι που ταιριάζει με τη χρονική διάρκεια μιας πραγματικής μέρας.

Το βιολογικό ρολόι είναι ο εσωτερικός μηχανισμός που σχετίζεται με τον έλεγχο μιας συμπεριφοράς που χαρακτηρίζεται από κανονικότητα, όπως η αποδημία ή ο ύπνος. Τα ζώα όπως προαναφέρθηκε και τα φυτά, ανέπτυξαν εσωτερικά (βιολογικά) ρολόγια μέσω της φυσικής επιλογής προκειμένου να μην μπερδεύονται και να επιδεικνύουν δυσπροσαρμοστική συμπεριφορά. Οι βολβοί των φυτών που αρχίζουν να αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια μιας βελτίωσης του καιρού τον Ιανουάριο μόνο για να καταστραφούν από ένα επακόλουθο ψυχρό κύμα, αποτελούν παράδειγμα τέτοιας δυσπροσαρμοστικής συμπεριφοράς

Στον άνθρωπο για να καθορίσουν εάν ένας ρυθμός παράγεται από ένα βιολογικό ρολόι, οι ερευνητές πρέπει να σχεδιάσουν μια δοκιμασία στην οποία θα απομακρύνουν όλα τα περιβαλλοντικά εξωτερικά στοιχεία. Η ύπαρξη ενός

εσωτερικού ρολογιού αποδείχθηκε πρώτα από τους Jurgen Aschoff και Rutger Weber, που επέτρεψαν στα υποκείμενα να επιλέξουν τον κύκλο τους για το φως και το σκοτάδι. Οι πειραματιστές τοποθέτησαν μεμονωμένα υποκείμενα σε μια υπόγεια αποθήκη στην οποία δεν υπήρχαν καθόλου ενδείξεις που να σηματοδοτούν πότε αρχίζει ή πότε τελειώνει η μέρα. Αυτό που βρήκαν είναι ότι τα υποκείμενα συνέχιζαν να επιδεικνύουν ημερήσιους ρυθμούς εγρήγορσης και ύπνου, το οποίο εύρημα καταδεικνύει ότι οι άνθρωποι έχουν ένα ενδογενές βιολογικό ρολόι που καθοδηγεί τη συμπεριφορά του ύπνου και της εγρήγορσης. Βέβαια παρόλο που η περίοδος του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης πλησίαζε σε μια φυσιολογική περίοδο των 24 ωρών πριν και μετά τη δοκιμασία, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας προοδευτικά παρέκλινε από τον ωρολογιακό χρόνο (Kleitman, 1965, όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 530).

Άλλοι ερευνητές επίσης προσπάθησαν να εκπαιδεύσουν ανθρώπους ή πειραματόζωα να ακολουθήσουν κύκλο που διέφερε από αυτόν των 24 ωρών. Κατά κανόνα η προσαρμογή είναι πιο επιτυχημένη όταν η διάρκεια του κύκλου που επιβάλλεται είναι κοντά στις 24 ώρες. Σε ένα πείραμα, μια ομάδα 12 νέων ανθρώπων έζησε για 3 εβδομάδες σε περιβάλλον παρόμοιο με περιβάλλον σπηλαίου, χωρίς φυσικό φως και άλλες χρονικές ενδείξεις. Συμφώνησαν να πηγαίνουν για ύπνο όταν το ρολόι θα έλεγε 11.45 μ.μ. και να ξυπνούν όταν θα έλεγε 7.45 π.μ. Παρ' ότι δεν το ήξεραν, το ρολόι αρχικά λειτουργούσε κανονικά και στη συνέχεια σταδιακά πήγαινε πιο γρήγορα, μέχρις ότου έφτασε να συμπληρώνει μια ημέρα μόνο σε 22 ώρες. Όταν το ρολόι συμπλήρωνε μια ημέρα σε 23 ώρες τα υποκείμενα ήταν σε εγρήγορση κατά τη διάρκεια των περιόδων που έμεναν ξύπνια και δεν ανέφεραν προβλήματα στην αφύπνιση ή στον ύπνο, σύμφωνα με το πρόγραμμα. Στο πρόγραμμα των 22 ωρών όμως, μόνο ένα υποκείμενο παρέμεινε συγχρονισμένο με το ρολόι. Στα υπόλοιπα υποκείμενα η εγρήγορση αυξανόταν και μειωνόταν σε έναν ελεύθερο κύκλο 24 ωρών που γρήγορα κατέληξε να βρίσκεται σε ασυμφωνία με το πρόγραμμα ύπνου-εγρήγορσης (Folkard et al., 1985, όπως αναφέρεται στο J., W., Kalat, 2003, σελ. 335).

Σταδιακά έγιναν πιο ισχυρά και αδιάσειστα τα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι τα ζώα όπως και ο άνθρωπος, δημιουργούν κύκλους ύπνου και εγρήγορσης περίπου 24 ωρών, ακόμη και σε περιβάλλοντα όπου η θερμοκρασία, ο θόρυβος και οτιδήποτε άλλη μεταβλητή μπορεί να φανταστεί κανείς υπόκειται σε αλλαγές. Έτσι τουλάχιστον μέρος των κινήτρων της συμπεριφοράς προέρχεται από το ίδιο το σώμα. Αυτή η αντίληψη ήταν μια σημαντική ανακάλυψη για την ψυχολογία και ένα σημαντικό

βήμα προς μια θεώρηση του οργανισμού ως ενεργή οντότητα που παράγει συμπεριφορά και όχι μόνο ως δέκτη που ανταποκρίνεται σε ερεθίσματα.

Ο Curt Richter το 1967 (όπως αναφέρεται στο J., W., Kalat, 2003 σελ. 337) ανακάλυψε ότι το βιολογικό ρολόι παραμένει ανεπηρέαστο από τα περισσότερα είδη επιδράσεων. Ο κιρκάδιος ρυθμός εγρήγορσης και ύπνου ενός ζώου παραμένει ανέπαφος ύστερα από τύφλωση ή κώφωση, παρ' ότι μπορεί να βρεθεί εκτός φάσης με τον πραγματικό κόσμο. Επίσης δεν τροποποιείται καθόλου από διαδικασίες που αλλάζουν σημαντικά το συνολικό επίπεδο δραστηριότητας, συμπεριλαμβανομένων της στέρησης τροφής ή νερό, των ακτινών X των ηρεμιστικών, του LSD, του οινόπνευματος, της αναισθησίας, της έλλειψης οξυγόνου, της καταναγκαστικής δραστηριότητας, των περισσότερων ειδών εγκεφαλικής βλάβης, ή της αφαίρεσης κάποιου από τους ενδοκρινείς αδένες.

Τα ρολόγια του εγκεφάλου προσφέρουν στον οργανισμό την ευεργετική δυνατότητα προσαρμογής στις χωροχρονικές παραμέτρους του γεωφυσικού περιβάλλοντος. Επιτρέπουν, επίσης, στον ίδιο τον εγκέφαλο να μπορεί να ελέγχει και να συντονίζει πάρα πολλές δραστηριότητες επιμέρους κυτταρικών συστημάτων έτσι ώστε ο οργανισμός να λειτουργεί ως ένα αρμονικό και αποτελεσματικό σύνολο. Η κοινή ανθρώπινη εμπειρία της ομιλίας βεβαιώνει στον καθένα μας, ότι ο εγκέφαλος έχει την ικανότητα να προγραμματίζει και να ανταποκρίνεται σε λεκτικές διατυπώσεις οι οποίες προϋποθέτουν ακρίβεια κλάσματος δευτερολέπτου στη διάρκεια τόσο της φώνησης των φωνηέντων και των συμφώνων, όσο και των μεταξύ τους διαστημάτων. Χωρίς αυτή τη δυνατότητα χρονισμού νευρικών δράσεων και παύσεων δεν θα ήταν δυνατή ούτε η εκφορά, ούτε η κατανόηση του λόγου. Και φυσικά ο κόσμος μας θα ήταν άλλος.

1.2.1 Φύση του βιολογικού ρολογιού

i) Μοριακό υπόστρωμα

Κατά τη διάρκεια της περασμένης δεκαετίας, αρκετές μελέτες διερεύνησαν τους κιρκάδιους ρυθμούς σε μοριακό επίπεδο. Οι πρώτες ενδείξεις ότι οι κιρκάδιοι ρυθμοί ελέγχονται μέσω γονιδίων παρουσιάστηκαν από τον Lowrey, ο οποίος με τους συνεργάτες του μετά από μία σειρά γενετικών ελέγχων οδηγήθηκαν στην ανακάλυψη γονιδίων στη φρουτόμυγα *Drosophila melanogaster* τα οποία σχετίζονται με την κιρκάδια περιοδικότητα. Αναλύοντας μεταλλαγμένες μύγες και ακολούθως επιπρόσθετα κιρκάδια γονίδια τα οποία ταυτοποιήθηκαν, παρατήρησαν ότι η

μετάλλαξη αυτών των γονιδίων μπορεί είτε να επιταχύνει, είτε να επιβραδύνει τη διάρκεια της περιοδικότητας της κερκάδιας ρυθμικότητας, ή ακόμη και να εξαλείψει πλήρως την ικανότητα της μύγας να επιδεικνύει ρυθμικότητα. Σήμερα πιστεύεται, ότι τα κερκάδια γονίδια είναι η «μηχανή» του κερκάδιου μηχανισμού και η ρύθμιση των κερκάδιων ρυθμών σε μοριακό επίπεδο μεσολαβείται μέσω αντιγραφής και μετάφρασης αυτορυθμιζόμενων βρόγχων. Αυτοί οι βρόγχοι παλίνδρομης ρύθμισης (feedback loops) απαρτίζονται από θετικές και αρνητικές συνιστώσες, ώστε να επιτυγχάνεται μια περιοδική μεταβολή (ταλάντωση). Ο ρόλος των θετικών συνιστωσών είναι να ενεργοποιείται η μεταγραφή των κερκάδιων γονιδίων και οι προκύπτουσες μεταφρασμένες πρωτεΐνες να δρουν ως αρνητικές συνιστώσες που αναστέλλουν τη δράση των θετικών συνιστωσών. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί δώδεκα πυρηνικά κερκάδια γονίδια (clock genes), τα οποία είναι: Clock, Per 1, Per 2, Per 3, Cry 1, Cry 2, Bmal/Mop3, Bmal2/Mop9, Npas2/Mop4, Tim, CKIε και Rev-Erba. Τα πρωτεϊνικά προϊόντα αυτών των γονιδίων σχηματίζουν τον πρωτογενή κερκάδιο, περιοδικά μεταβαλλόμενο, μοριακό μηχανισμό (Lowrey et al., 2000).

Ειδικότερα η λειτουργία τους έχει ως εξής:

Period genes (Per1, Per2, Per3). Και τα τρία αυτά γονίδια είναι μέλη της πρωτεϊνικής οικογένειας PAX: πρόκειται για τομείς αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών με πρωτεΐνες οι οποίες μεσολαβούν για το σχηματισμό ετεροδιμερών. Μετά από μελέτες των Bae και των συνεργατών του (2001) πάνω στην επίδραση των πρωτεϊνικών προϊόντων των παραπάνω γονιδίων στον κερκάδιο ρυθμό ποντικών, απέδειξε ότι τα μεταφρασμένα πρωτεϊνικά προϊόντα τους δρουν ως αρνητικές συνιστώσες που ρυθμίζουν τη μεταγραφή των ίδιων τους των γονιδίων. Οι φορείς μηδενικών μεταλλάξεων (null mutants) του Per1 εμφανίζουν κερκάδιο φαινότυπο περίπου 1 ώρα βραχύτερο και απώλεια της ρυθμικότητας μετά από τουλάχιστον δύο εβδομάδες. Οι ομοζυγώτες της μετάλλαξης Per2 εμφανίζουν έναν ουσιαστικό κερκάδιο φαινότυπο με περίοδο εγρήγορσης (freerunning period) βραχύτερη κατά 1,5 ώρες. Οι φορείς της μετάλλαξης Per3 έχουν ελαφρά μικρότερη περιοδικότητα, όμως η απουσία της πρωτεΐνης Per3 δεν συνδυάστηκε με σημαντικές διαφορές όσον αφορά στη κερκάδια συμπεριφορά και ως εκ τούτου, δεν θεωρείται σημαντική συνιστώσα του μηχανισμού του κερκάδιου ρολογιού.

Cryptochrome genes (Cry1, Cry2). Τα γονίδια Cry1, Cry2 είναι μέλη της οικογένειας των φλαβοπρωτεϊνών, που κωδικοποιούν συνιστώσες με αρνητική δράση στον κερκάδιο μοριακό ρυθμό. Οι φορείς μηδενικών μεταλλάξεων για το Cry1

επιδεικνύουν περίοδο εγρήγορσης βραχύτερη περίπου κατά μία ώρα, ενώ οι φορείς μηδενικών μεταλλάξεων για το Cry2 επιδεικνύουν περίοδο μεγαλύτερη περίπου κατά μία ώρα. Τα γονίδια Cry1 και Cry2 χαρακτηρίζονται, κατά συνέπεια, ως δύο αντίθετης δράσης ταλαντωτές (Muijtjens et al., 1999).

Clock gene. Το γονίδιο Clock κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη η οποία είναι μέλος της οικογένειας των μεταγραφικών παραγόντων (bHLH)-PAX. Και οι ομοζυγώτες και οι ετεροζυγώτες φορείς Clock μεταλλάξεων 22 παρουσίασαν δραματική αύξηση της κirkάδιας περιοδικότητας κα-τά περίπου 4 ώρες, ακολουθούμενη μετά από μία βραδεία κirkάδια ρυθμικότητα και τελικά από πλήρη απώλεια της ρυθμικότητας σε ομοζυγώτες της μετάλλαξης (Dunlap, 1999).

Bmal1/Mop3 gene. Αυτό το γονίδιο επιδεικνύει τα ίδια χαρακτηριστικά με το Clock gene και δρα ως το ετεροδιμερές ζεύγος του. Οι φορείς μεταλλάξεων 21 Bmal1/Mop3 εμφανίζουν άμεση και πλήρη απώλεια της κirkάδιας ρυθμικότητας (Dunlap, 1999).

Bmal2/Mop9 gene. Πρόκειται για μία Bmal1/Mop3 παραλλαγή, για την οποία δεν υπάρχουν διαθέσιμοι φορείς μετάλλαξης (Dunlap, 1999).

Npas2/Mop4 gene. Αλληλεπιδρά με το Bmal1/Mop3, ενεργοποιώντας τη μεταγραφή των clock genes Per1, Per2 και Cry1. Οι φορείς μεταλλάξεων του Npas2/Mop4 έχουν λίγο βραχύτερη περίοδο εγρήγορσης, περίπου κατά 0,2 ώρες, και επιδεικνύουν τροποποιημένο ύπνο και προσαρμοστικότητα συμπεριφοράς (Dunlap, 1999).

Timeless gene (Tim). Το γονίδιο Tim μπορεί να χαρακτηριστεί ως συνιστώσα διευκόλυνσης, η οποία μπορεί να αλληλεπιδρά με τα γονίδια Per σε μία ενδοκυττάρια παλίνδρομη ρύθμιση μεταγραφής/μετάφρασης, η οποία είναι ο κεντρικός μηχανισμός του ρολογιού, στα θηλαστικά (Dunlap, 1999).

Casein kinase I, epsilon (CKIε). Η CKIε είναι το μόνο ένζυμο που έχει αναγνωριστεί έως σήμερα ανάμεσα στα πυρηνικά clock genes. Ο πιο σημαντικός ρόλος της CKIε είναι η φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών Per. Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι προάγει τη φωσφορυλίωση σε όλα τα πυρηνικά clock genes (Dunlap, 1999).

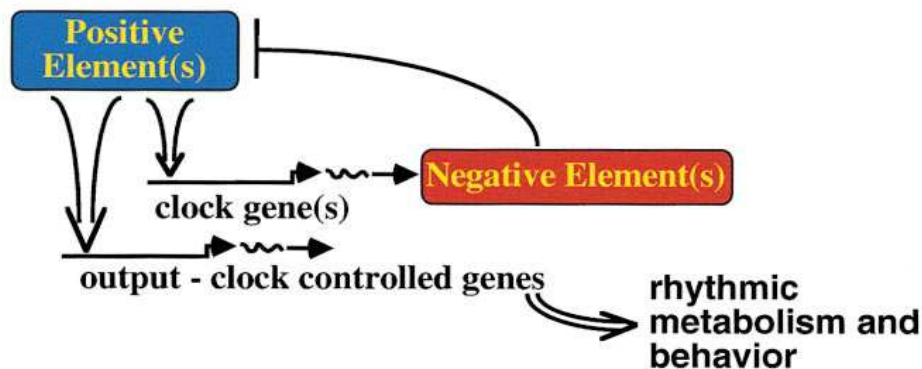
Rev-Erb-alpha gene (Rev-Erba). Το Rev-Erba κωδικοποιεί έναν μονό πυρηνικό υποδοχέα και ο ρόλος του είναι να συνδέσει το θετικό με το αρνητικό σκέλος της παλίνδρομης ρύθμισης. Επιπρόσθετα, είναι ο κύριος ρυθμιστής της κυκλικής Bmal1 μεταγραφής. Τα ζώα με μεταλλαγμένο γονίδιο Rev-Erba εμφανίζουν

μικρή βράχυνση της κερκάδιας περιόδου, έτσι το γονίδιο αυτό πέραν του παραπάνω ρόλου του δεν έχει εξακριβωθεί εάν συμμετέχει ενεργά κάπου αλλού για την παραγωγή ρυθμού (Preitner, 2002).

ii) Ο μοριακός μηχανισμός περιοδικότητας

Όπως παρουσιάζεται και στο σχήμα (εικόνα 1), η δημιουργία του 24ώρου περιοδικού μηχανισμού των θηλαστικών εξαρτάται από ένα στενά ελεγχόμενο συντονισμό και έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων.

Common Elements in the Design of Circadian Oscillators



Positive elements in circadian loops:

kai A in *Synechococcus*
 WHITE COLLAR-1 & WC-2 in *Neurospora*
 CLK & CYC in *Drosophila*
 CLOCK & BMAL1 (MOP3) in mammals

Negative elements in circadian loops:

kaiC in *Synechococcus*
 FREQUENCY in *Neurospora*
 PERIOD and TIMELESS in *Drosophila*
 PER1, PER2, PER3 (& TIMELESS?) in mammals

Εικόνα 1. Μοριακός μηχανισμός λειτουργίας του κερκάδιου ταλαντωτή (από Dunlap, 1999).

Οι πρωτεΐνες των γονιδίων αυτών συμμετέχουν στον 24ωρο κύκλο, μέσω του αρνητικού σκέλους της παλίνδρομης ρύθμισης, όπου αναστέλλουν τους εκκινητές τους. Τα βήματα του κερκάδιου κύκλου έχουν ως εξής: B: Bmal1, C: Clock, P1: Per1, P2: Per2, P3: Per3, C1: Cry1, C2: Cry2, R: Rev-Erba. Ο κύκλος ξεκινά το πρωί όπου το σύμπλοκο Bmal1/Clock μετατοπίζεται στον πυρήνα και ενεργοποιεί τη μεταγραφή των γονιδίων Per και Cry, μέσω σύνδεσης με μία ειδική ακολουθία βάσεων DNA. Η φωσφορυλίωση και η πρωτεόλυση των clock-πρωτεϊνών μπορεί να καθορίσει την κυτταρική τους εντόπιση και σταθερότητα, και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία του 24ώρου μοριακού μηχανισμού. Το βράδυ, περίπου 4 ώρες αργότερα, το σύμπλοκο Per/Cry θα μετακινηθεί στον πυρήνα. Μετά τη μετακίνηση στον πυρήνα, το σύμπλοκο Per/Cry ρυθμίζει αρνητικά τη μεταγραφική δραστηριότητα του συμπλέγματος Bmal1/Clock, ελαττώνοντας έτσι τα επίπεδα Per και Cry mRNA. Η αναστολή οδηγεί σε σταδιακή απώλεια των Per και Cry mRNA

και των PER και CRY πρωτεϊνών, που θα εξαφανιστούν πλήρως εντός των επόμενων 12 ωρών, ελευθερώνοντας έτσι την αναστολή στους μεταγραφικούς ενεργοποιητές Bmal1 και Clock, με αποτέλεσμα να ξαναρχίσει ο κύκλος (Clayton et al., 2001).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.

ΥΠΝΟΣ ΚΑΙ ΕΓΡΗΓΟΡΣΗ

2.1. Τι είναι ο ύπνος και η εγρήγορση

Στην Ελληνική μυθολογία κατά τον Ησίοδο, ο ύπνος ήταν ο υιός της Νύχτας και του Ερέβους και δίδυμος αδελφός του Θανάτου. Είχε τρεις υιούς, τον Μορφέα, τον Ίκελο και τον Φαντάσιο (οι τρεις Θεοί των ονείρων). Οι Ρωμαίοι αντίστοιχα, θεωρούσαν τον Somnus Θεό του ύπνου². Ο Ιπποκράτης είχε πει πως «τόσο ο ύπνος όσο και η εγρήγορση χωρίς μέτρο κάνουν κακό».

Οι άνθρωποι κοιμούνται σε ύπτια θέση με τα μάτια τους κλειστά. Μερικά θηλαστικά κοιμούνται με τα μάτια τους ανοικτά (π.χ. βόδι), άλλα στέκονται όρθια (π.χ. άλογα, ελέφαντες) ενώ μερικά κρέμονται από τα πόδια τους (π.χ. νυχτερίδες). Η ακινησία της κατάστασης ύπνου είναι σχετική. Τα ψάρια κολυμπούν στο χώρο, τα θηλαστικά κινούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια του ύπνου και στις διαταραχές ύπνου των ανθρώπων, ο ύπνος μπορεί να επέρχεται ενώ το άτομο βαδίζει ή ομιλεί. Ο άνθρωπος «ξοδεύει» περίπου το ένα- τρίτο της ζωής του στον ύπνο. Ο ρόλος του στη ζωή του ανθρώπου όπως και σε κάθε ζώου είναι πολύ πιο σημαντικός από το διαφανόμενο, είναι μία απαραίτητη για τη ζωή δραστηριότητα και όχι μία συνήθεια. Σύμφωνα με τη δαρβινική θεωρία, ο ύπνος αποτελεί προϊόν της φυσικής επιλογής. Τη συνήθεια του ύπνου τη συναντάμε σε πολλά ζώα, και σχεδόν σε όλα τα σπονδυλωτά. Αν και οι ακριβείς λειτουργίες του ύπνου αποτελούν ακόμα ένα μυστήριο στους επιστημονικούς κύκλους, ο κάθε άνθρωπος μπορεί εύκολα να αναλογιστεί την ευεργετικότητα αυτού και να αντιληφθεί τις αλλαγές που παρουσιάζονται στο σώμα του και στην ψυχική του κατάσταση μετά τον ύπνο. Ο άνθρωπος με τον ύπνο ξεκουράζει το σώμα του, αναζωογονεί την ψυχική του κατάσταση, ηρεμεί και αν μη τι άλλο, απολαμβάνει αυτήν την κατάσταση.

2.2. Λειτουργίες του ύπνου

Οι επιστήμονες προσπαθούν να προσδιορίσουν επακριβώς τους λόγους για τους οποίους χρειαζόμαστε τον ύπνο. Μελέτες στέρησης ύπνου έχουν δείξει χωρίς αμφιβολία ότι ο ύπνος αποτελεί μία σημαντική αναζωογονητική διαδικασία που επηρεάζει την καθημερινή λειτουργικότητα και τη σωματική και διανοητική υγεία,

² διαθέσιμο στον διαδικτυακό τόπο http://science.education.nih.gov/supplements/nih3/sleep/guide/nih_sleep_curr-supp.pdf τελευταία πρόσβαση στις 13-10-2010

ενώ είναι καίριας σημασίας για την επιβίωση του ατόμου. Ο ύπνος έχει επίδραση σε τομείς όπως:

- **Σωματική κόπωση** – Σύμφωνα με τη θεωρία της αναπλήρωσης και της ανανέωσης, η λειτουργία του ύπνου αποσκοπεί στο να δώσει στο σώμα τη δυνατότητα να επιδιορθωθεί, ύστερα από την εξάντληση της ημέρας. Πολλές μεταβολικές διεργασίες όπως η πέψη, η αποβολή άχρηστων προϊόντων και η πρωτεϊνοσύνθεση, πραγματοποιούνται και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτό συμβαίνει κυρίως στον εγκέφαλο για τον οποίο ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα είναι απαραίτητο για την αποκατάσταση της πλήρους λειτουργικότητας του εγκεφάλου.

- **Μνήμη και μάθηση** - Ο ύπνος έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παγίωση της μνήμης, τη μάθηση και τη σκέψη. Η απόδοση την οποία έχει ένα άτομο σε γνωστικές δοκιμασίες είναι σημαντικά μειωμένη όταν δεν υπάρχει επαρκής ύπνος, ενώ σε μεγάλο βαθμό επηρεάζεται και η συγκέντρωση. Κατά την διάρκεια του ύπνου εμπεδώνουμε ότι μάθαμε την προηγούμενη μέρα.

- **Ανοσοποιητικό σύστημα** - Όταν υποφέρουμε από έλλειψη ύπνου, είμαστε πιο ευάλωτοι σε λοιμώξεις και διάφορες άλλες νόσους, γεγονός που δείχνει ότι ο ύπνος παίζει σημαντικό ρόλο στην καλύτερη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η στέρηση ύπνου κάνει τον οργανισμό του ανθρώπου πιο ευάλωτο σε ασθένειες, δηλαδή στην πραγματικότητα ο ύπνος δείχνει να είναι απαραίτητος για την επιβίωση. Τα νεογνά και τα νήπια χρειάζονται πολύ ύπνο και παρουσιάζουν πολλές περιόδους ύπνου κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Καθώς ο άνθρωπος εισέρχεται στην περίοδο της εφηβείας, το μοτίβο του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης αλλάζει φυσιολογικά και απαιτούνται περίπου 9 ώρες ύπνου. Κατά την ενηλικίωση, και όσο ο άνθρωπος μεγαλώνει χρειάζεται 7-9 ώρες ύπνου. Ακόμη και αν το μοτίβο του κύκλου τροποποιηθεί, η ανάγκη για ύπνο παραμένει η ίδια (Phillips & Gelula, 2006).

- **Ενδοκρινικό σύστημα** - Ο ύπνος αποτελεί περίοδο αυξημένης νευροενδοκρινικής δραστηριότητας. Η έκκριση πολλών υποθαλαμο-υποφυσιακών ορμονών συνδέεται στενά με τον 24ωρο κύκλο ύπνου-εγρήγορσης. Αυτό βασικά οφείλεται στο γεγονός της ύπαρξης κοινών νευρωνικών λειτουργιών που ρυθμίζονται από τις βιογενείς αμίνες (σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη). Η κορτιζόλη και η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH) παρουσιάζουν εκκριτικές αιχμές κατά το τελευταίο τρίτο της νύχτας, ενώ ανάλογη συμπεριφορά έχει και η θυρεοειδοτρόπος

ορμόνη (TSH) της οποίας τα επίπεδα αυξάνονται αργά το βράδυ και αμέσως μετά την έλευση του νυχτερινού ύπνου. Αντίθετα, η αυξητική ορμόνη (GH) εκκρίνεται κυρίως κατά το διάστημα των δύο πρώτων ωρών του ύπνου και η εκκριτική της αιχμή συνδυάζεται με το πρώτο επεισόδιο ύπνου βραδέων κυμάτων. Η προλακτίνη εκκρίνεται κατά ώσεις, με υψηλότερες εκκριτικές αιχμές γύρω στις 04:00 με 06:00 το πρωί. Η έκκριση της αυξητικής ορμόνης και της προλακτίνης, εξαρτάται άμεσα από τον ύπνο και η μερική ή ολική αναστροφή του κύκλου ύπνου – εγρήγορσης συμπαράσχει την έκκριση τους στον καινούργιο κύκλο, κάτι όμως που δε συμβαίνει με την κορτιζόλη, ο ρυθμός έκκρισης της οποίας παραμένει σταθερός για πολλές ημέρες μετά την αναστροφή του κύκλου. Όσον αφορά τη μελατονίνη, η έκκρισή της γίνεται αποκλειστικά τη νύχτα, ενώ την ημέρα τα επίπεδα της στο πλάσμα του αίματος είναι μη ανιχνεύσιμα.

Ένα από τα πιο πρώιμα γεγονότα στην εφηβεία είναι η έναρξη της παλμικής έκκρισης γοναδοτροπινών από την υπόφυση κατά τη διάρκεια της REM φάσης του ύπνου. Αυτή η παλμική έκκριση γοναδοτροπινών αντανάκλα την παλμική απελευθέρωση γοναδοεκλεκτίνης (GnRH) από τον υποθάλαμο. Η ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, ακολουθεί την έναρξη της σχετιζόμενης με τον ύπνο παλμικότητας. Με την Ωρίμανση, αυτοί οι παλμοί συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ημέρας. Δεν είναι ακόμα κατανοητό γιατί η παλμική συμπεριφορά να πρέπει αρχικά να συμβαίνει μόνο κατά τη διάρκεια του REM ύπνου. Το γεγονός που είναι επίσης υπεύθυνο για την παλμική απελευθέρωση της GnRH κατά την έναρξη, είναι επίσης άγνωστο, αν και μπορεί να αντανάκλα την ωρίμανση των νευρώνων του υποθαλάμου (Boron & Boulpaeer, 2006, σελ. 1484).

• **Βελτίωση της διάθεσης και κοινωνική συμπεριφορά** - Τα άτομα που πάσχουν από στέρηση ύπνου είναι συχνά υποτονικά, με απλανές βλέμμα και απογοητεύονται εύκολα, έχουν μειωμένη διάθεση, συναισθήματα και κοινωνική λειτουργικότητα διακόπτει τη λειτουργία του κατά τη διάρκεια του ύπνου προκειμένου να διασφαλισθεί η βέλτιστη απόδοσή του κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Ο ύπνος μεταξύ άλλων συνδέεται με μια ποικιλία φυσιολογικών αλλαγών, που σχετίζονται με την αναπνοή, την καρδιακή λειτουργία, τον μυϊκό τόνο, τη θερμοκρασία, την έκκριση ορμονών και την αρτηριακή πίεση.

2.3. Η φύση και τα στάδια του ύπνου

Ο ύπνος είναι μία φυσιολογική συμπεριφοριστική κατάσταση της ζωής του κάθε ατόμου. Είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από:

- Στερεότυπη στάση
- Ελάχιστες κινήσεις
- Ελαττωμένη απαντητικότητα στα ερεθίσματα
- Αντιστρεψιμότητα
- Ειδικά επεισόδια ειδικά για το είδος, αναφορικά με το πότε συμβαίνουν και τη διάρκεια τους.

Η απαντητικότητα σε ερεθίσματα και η αντιστρεψιμότητα είναι δυο χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν σαφώς τον ύπνο από τον θάνατο, το κόμα και τη νάρκωση. Το τυπικό συνολικό χρονικό διάστημα της διάρκειας του ύπνου στο 24ωρο, ποικίλει κατά 10 φορές μεταξύ των ειδών, από περίπου 2 ώρες στην καμηλοπάρδαλη ως 20 ώρες στην νυχτερίδα, ενώ στους ανθρώπους διαρκεί περίπου 8 ώρες. Ο ύπνος φυσιολογικά επέρχεται κατά τις νυχτερινές ώρες στους ανθρώπους και σε πολλά άλλα θηλαστικά, αλλά σε μερικά άλλα θηλαστικά επέρχεται κατά την περίοδο του φωτός (π.χ. τρωκτικά). Η έλλειψη των τεχνολογικών δυνατοτήτων δεν επέτρεπε την επιστημονική διερεύνηση του ύπνου μέχρι πενήνταετίας. Η σύγχρονη επιστημονική μελέτη του, αρχίζει με την ανακάλυψη του ύπνου των ταχειών οφθαλμικών κινήσεων (από τα αρχικά rapid eye movements, REM) από τους Aserinsky, Kleitman και Dement (όπως αναφέρεται στο Gelder et al., 2008b, σελ. 1360).

Έκτοτε, πλήθος δεδομένων έχει συγκεντρωθεί σχετικά με τη φυσιολογία και την παθολογία του ύπνου. Ιδιαίτερης σημασίας για την ανάπτυξη της έρευνας του ύπνου αποτέλεσε η καθιέρωση αξιόπιστων κριτηρίων για την βαθμολόγηση του υπνογράμματος, που καταγράφεται σύμφωνα με καθορισμένο πρωτόκολλο σε ειδικευμένα εργαστήρια ύπνου.

Από άποψη συμπεριφοράς όπως προαναφέρθηκε, ο ύπνος είναι μια αναστρέψιμη κατάσταση μειωμένης συνείδησης και ανταπόκρισης στο περιβάλλον. Ο φυσιολογικός ύπνος εμφανίζει κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τα οποία τον διακρίνουν από άλλες καταστάσεις σχετικής αδράνειας. Ο ύπνος διακρίνεται σε δύο ποιοτικά διαφορετικές καταστάσεις: τον ύπνο χωρίς ταχείες κινήσεις των οφθαλμών (non rapid eye movement sleep, NREM) και τον ύπνο με ταχείες κινήσεις των

οφθαλμών (rapid eye movement sleep, REM). Τόσο ο REM όσο και ο NREM είναι ενεργές διαδικασίες. Η κατάσταση εγρήγορσης διατηρείται με τη νοραδρεναλίνη και τη ντοπαμίνη του φλοιού, καθώς και την ακετυλοχολίνη που εκκρίνεται από τις απολήξεις των νευρώνων του εγκεφαλικού στελέχους. Για να επέλθει ο ύπνος, πρέπει να ελαττωθεί η δραστηριότητα στο Ανιόν Δικτυωτό Σύστημα Ενεργοποίησης (ARAS). Επιπλέον ο NREM ύπνος εξαρτάται από τη δραστηριότητα στα βασικά συστήματα του προσθίου εγκεφάλου, ενώ κυρίως υπεύθυνη για τον έλεγχο του REM ύπνου είναι η γέφυρα.

Συμβατικά χρησιμοποιούνται προτυποποιημένα κριτήρια για την ταυτοποίηση των διαφόρων σταδίων του ύπνου, με βάση τα ιδιαίτερα φυσιολογικά τους στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ), στο ηλεκτροφθαλμογράφημα και στο ηλεκτρομυογράφημα. Ο ύπνος NREM διαιρείται σε τέσσερα στάδια αυξανόμενου βάθους. Το στάδιο I εμφανίζεται με την έναρξη του ύπνου ή ακολουθεί την άνοδο του επιπέδου συνείδησης από ένα άλλο στάδιο ύπνου. Στο HEΓ καταγράφονται χαμηλά δυναμικά με μικτές συχνότητες και ελάττωση δραστηριότητας Άλφα, σε σύγκριση με την κατάσταση εγρήγορσης. Εμφανίζονται οξύαιχμα κύματα, ενώ οι οφθαλμοί εκτελούν βραδείες περιστροφικές κινήσεις. Το στάδιο αυτό αντιπροσωπεύει το 4 με 5 % της βασικής υπνικής περιόδου. Το στάδιο II περιλαμβάνει βραδύτερη δραστηριότητα ενώ παρατηρούνται υπνικές άτρακτοι και συμπλέγματα K. Το στάδιο II αντιπροσωπεύει το 45 με 55 % του νυκτερινού ύπνου. Το στάδιο III (4 με 6 % του συνολικού χρόνου ύπνου) εμφανίζει ακόμα πιο βραδεία δραστηριότητα στο HEΓ. Το στάδιο IV χαρακτηρίζεται από τη βραδύτερη δραστηριότητα και συνιστά το 12 με 15 % του ύπνου. Ο συνδυασμός των σταδίων III και IV καλείται ύπνος βραδέων κυμάτων (slow wave sleep - SWS) ή ύπνος Δέλτα. Αυτή θεωρείται η βαθύτερη μορφή ύπνου, από την οποία η αφύπνιση θεωρείται ιδιαίτερα δύσκολη (Gelder et al., 2008b, σελ. 1361).

Κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM μειώνεται η θερμοκρασία του σώματος, μειώνεται ο ρυθμός της καρδιάς, μειώνεται η ροή του αίματος, ιδρώνουμε και χάνουμε σωματικό βάρος εξαιτίας της απώλειας νερού και αυξάνονται τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης. Ο NREM ύπνος αποτελεί επίσης το χρόνο κατά τον οποίο στριφογυρίζουμε στο κρεβάτι και επιδιόμαστε σε άλλες κινήσεις. Κατά τον NREM ύπνο μερικά άτομα μιλάνε ή κινούν κάποιο άκρο τους. Η υπνοβασία κατά την οποία κάποια άτομα σηκώνονται και περπατάνε όσο κοιμούνται, όπως και οι νυκτερινοί

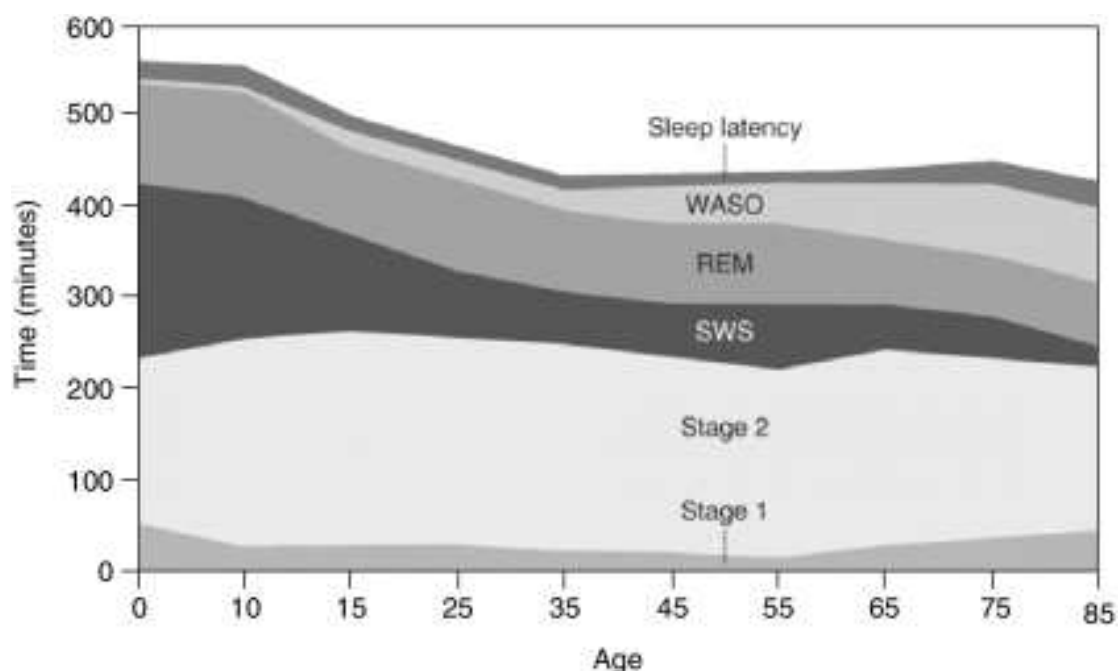
τρόμοι των παιδιών συμβαίνουν επίσης κατά τον NREM ύπνο, μια περίοδο που συχνά περιγράφεται ως ήσυχη και ανενεργή.

Κατά τη διάρκεια του ύπνου REM ή παράδοξου ύπνου, το ΗΕΓ δείχνει ακανόνιστα, χαμηλής τάσης ταχεία κύματα τα οποία υποδεικνύουν σημαντική εγκεφαλική δραστηριότητα. Ο καρδιακός παλμός και ο ρυθμός της αναπνοής είναι υψηλότεροι και πιο ασταθείς από τα στάδια II έως IV. Από αυτή την άποψη ο ύπνος REM είναι ελαφρύς. Ωστόσο κατά τη διάρκεια το REM ύπνου οι μύες που ρυθμίζουν τη στάση του σώματος όπως αυτοί που στηρίζουν το κεφάλι είναι πιο χαλαροί απ' ό,τι σε όλα τα προηγούμενα στάδια. Από αυτή την άποψη ο ύπνος REM είναι βαθύς. Εκτός από αυτά τα σταθερά χαρακτηριστικά, ο ύπνος REM έχει ορισμένα διαλείποντα χαρακτηριστικά, στα οποία συμπεριλαμβάνονται οι συσπάσεις του προσώπου και των δακτύλων και οι χαρακτηριστικές οφθαλμικές κινήσεις (Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 547).

Ο ύπνος REM χαρακτηρίζεται επίσης από καταστολή του μυϊκού τόνου, η οποία είναι ορατή στο ηλεκτρομυογράφημα, ενώ συχνά στους άντρες προκαλείται στύση. Η θερμορύθμιση (π.χ. εφίδρωση ή μυϊκός τρόμος) διακόπτεται σε μεγάλο βαθμό στα περισσότερα ζώα και η θερμοκρασία σώματος τείνει να ακολουθεί την θερμοκρασία του περιβάλλοντος, όπως συμβαίνει στα ερπετά. Οι κόρες των οφθαλμών συστέλλονται, αντανακλώντας μια επικράτηση του παρασυμπαθητικού στον έλεγχο της ίριδας. Αυτές οι αλλαγές που παρατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια του ύπνου REM έχουν ονομασθεί «τονικά» χαρακτηριστικά (Hirshkowitz & Schmidt, 2005).

Στον άνθρωπο, οι ταχείες κινήσεις των οφθαλμών συσχετίζονται σε πιο μικρό βαθμό με τις συσπάσεις των μυών του μέσου ωτός, ίδιες με εκείνες που συνοδεύουν την παραγωγή της ομιλίας και που αποτελούν μέρος της προστατευτικής ανταπόκρισης στο δυνατό θόρυβο. Και άλλοι μύες συσπώνται κατά τη διάρκεια της ταχείας κίνησης των οφθαλμών, διασπώντας για λίγο τη μυϊκή ατονία που χαρακτηρίζει τον ύπνο REM. Υπάρχουν περίοδοι σημαντικής απορύθμισης στην αναπνευστική και την καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, σε αντίθεση με τον ύπνο N-REM, κατά τη διάρκεια του οποίου οι ρυθμοί αυτοί είναι σε μεγάλο βαθμό φυσιολογικοί. Δεν έχει εντοπιστεί κάποιος ενιαίος βηματοδότης για όλη αυτή την απορυθμισμένη δραστηριότητα. Αντιθέτως, τα σημεία που προκαλούν συσπάσεις στους περιφερικούς μύες ή στους μύες του μέσου ωτός ενδέχεται να οδηγούν σε αιχμές PGO και σε ταχείες κινήσεις των οφθαλμών ή να έπονται αυτών

(De Gennaro & Ferrara, 2000). Αυτές οι αλλαγές που προκύπτουν επεισοδιακά στον ύπνο REM έχουν ονομαστεί «φασικά» (phasic) χαρακτηριστικά του.



Εικόνα 2. Στην εικόνα φαίνεται η χρονική ανάγκη για του ανθρώπου για κάθε στάδιο του ύπνου, ανάλογα με την ηλικία Από (Colten & Altevogt, 2006).

Ένα μέσο άτομο αφιερώνει περίπου το ένα τρίτο της ζωής του στον ύπνο και περίπου το ένα πέμπτο της συνολικής διάρκειας του ύπνου του σε ύπνο REM (εικόνα 2). Σε κάθε είδος τα νεογνά εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό ύπνου REM από τους ενήλικες. Η γενική αυτή τάση είναι ίδια για τα περισσότερα είδη θηλαστικών (Kalat, 2003, σελ 348).

2.4. Νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί ρύθμισης ύπνου και εγρήγορσης

Ο κύκλος ύπνου-εγρήγορσης είναι ένας ενδογενής ρυθμός, που από τα πρώτα χρόνια της ζωής σταθεροποιείται σταδιακά στον κύκλο ημέρα-νύχτα. Ενώ παλαιότερα η κυριαρχούσα άποψη ήταν η θεωρία του ανιόντος ενεργοποιητικού δικτυωτού σχηματισμού των Moruzzi και Magoun, (Moruzzi & Magoun, 1949 όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 562)³ που ελέγχει το επίπεδο εγρήγορσης του εγκεφάλου, σήμερα όλα τα ανατομικά και εργαστηριακά δεδομένα έχουν αναγνωρίσει δύο αλληλεπιδρώντα νευρωνικά συστήματα, τα οποία

³ Περισσότερα διαθέσιμα στην ιστοσελίδα <http://www.feps.org/downloads/GiuseppeMoruzzi.pdf>

συμμετέχουν στην παραγωγή και ρύθμιση του κύκλου ύπνου/εγρήγορσης καθώς και των εναλλαγών μεταξύ του ύπνου REM/NREM. Αυτά είναι:

α) ένα σύστημα ρυθμιστικό του ύπνου NREM από την κατάσταση της εγρήγορσης και

β) ένα δεύτερο που ρυθμίζει την παραγωγή του ύπνου REM.

Ο ύπνος βραδέων κυμάτων ρυθμίζεται από πολλαπλά συστήματα που βρίσκονται διάσπαρτα στο εγκεφαλικό στέλεχος, ενώ ο ύπνος REM ρυθμίζεται από ένα καλά εντοπισμένο σύστημα νευρώνων που εδράζεται στη γέφυρα του εγκεφάλου και του προμήκη.

Όσον αφορά τη νευροχημεία του ύπνου, η επικρατέστερη θεωρία για τη σήμερα είναι το μοντέλο της «αμοιβαίας αλληλεπίδρασης» των McCarley και Hobson. Όπως αναφέρει ο McCarley (2007) το μοντέλο αυτό προτείνει ότι η εγρήγορση και ο REM ύπνος βρίσκονται στα δύο αντίθετα άκρα ενός συνειδησιακού συνεχούς όπου ενδιάμεση θέση καταλαμβάνει ο NREM ύπνος. Η εναλλαγή μεταξύ τους φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα μιας λειτουργικής ισορροπίας ανάμεσα σε δύο νευροδιαβιβαστικούς μηχανισμούς. Ο ένας μηχανισμός αποτελείται από νευρώνες με νευροδιαβιβαστές τις βιογενείς αμίνες (σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη) και ο άλλος αποτελείται από χολινεργικούς νευρώνες. Η λειτουργική κατάσταση του κεντρικού νευρικού συστήματος εξαρτάται από την εκάστοτε ισορροπία. Έτσι κατά την εγρήγορση η αμινεργική δραστηριότητα είναι υψηλή και η χολινεργική χαμηλή, ενώ ο REM ύπνος εμφανίζεται όταν η χολινεργική δράση βρίσκεται στο σημείο μέγιστης αιχμής. Όταν τα δύο συστήματα βρίσκονται σε σχετική ισορροπία εμφανίζεται ο NREM ύπνος.

Αναφορικά με τους νευρομεταβιβαστές που εμπλέκονται στη ρύθμιση των διαφορετικών συνειδησιακών καταστάσεων παρατηρούμε τα εξής: Ως βασικότεροι νευροδιαβιβαστές που συμμετέχουν στην διατήρηση της εγρήγορσης θα μπορούσαν να θεωρηθούν η ακετυλοχολίνη, η νορεπινεφρίνη και η σεροτονίνη. Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και σε μικρότερο βαθμό η νορεπινεφρίνη και η σεροτονίνη αποτελούν τους ρυθμιστές του ύπνου NREM. Τέλος, ο ύπνος REM σχετίζεται στενά με χολινεργικούς μηχανισμούς. Εντούτοις πολλοί ακόμη νευροδιαβιβαστές και νευροτροποποιητές συμμετέχουν ενεργά στους παραπάνω μηχανισμούς, όπως η υποκρετίνη, η ισταμίνη, το γλουταμικό, η γαλανίνη, η ουσία P, η αδενosίνη κ.α. (Guilleminault & Brooks, 2001).

Για τα επιμέρους ρυθμιστικά τμήματα διακρίνουμε τα εξής:

α) Ένα εντυπωσιακό πείραμα και μια έξυπνη υπόθεση από τους Moruzzi και Maqoun (1949) (όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 562) οι οποίοι έδωσαν κάποιες απαντήσεις στο ερώτημα ποιες περιοχές του εγκεφάλου ρυθμίζουν τον ύπνο. Οι Moruzzi και Maqoun κατέγραψαν το φλοιικό ΗΕΓ από αναισθητοποιημένες γάτες ενώ ερέθιζαν ηλεκτρικά τα εγκεφαλικά στελέχη των γατών. Ανακάλυψαν ότι ως απόκριση στην ηλεκτρική διέγερση, το μεγάλο και αργό φλοιικό ΗΕΓ που είναι τυπικό για την κατάσταση της αναισθησίας είχε αντικατασταθεί σε δραματικό βαθμό από ένα χαμηλής ηλεκτρικής τάσης, αλλά γρήγορα ηλεκτροεγκεφαλογραφικό κύμα που είναι τυπικό της εγρήγορσης. Ευρήματα από μεταγενέστερα πειράματα από τους Moruzzi και Maqoun και από άλλους ερευνητές έδειξαν ότι το αποσυγχρονισμένο ΗΕΓ, θα μπορούσε να προκληθεί από μια μεγάλη περιοχή που διαπερνά το κέντρο του εγκεφαλικού στελέχους. Ανατομικά αυτή η περιοχή του εγκεφαλικού στελέχους απαρτίζεται από ένα σύμπλεγμα πυρήνων και ινών που σχηματίζουν ένα δίκτυο (Reticulum από τη λατινική λέξη rete που σημαίνει “δίκτυο”). Οι Moruzzi και Maqoun ονόμασαν αυτή την περιοχή του εγκεφαλικού στελέχους «Δικτυωτό Ενεργοποιητικό Σύστημα - ΔΕΣ) και πρότειναν ότι αυτή η περιοχή του εγκεφάλου είναι υπεύθυνη για τη συμπεριφορά του ύπνου και της εγρήγορσης.

Για να εξηγήσουν πως σχετίζονται μια αισθητηριακή διέγερση και το Δικτυωτό Ενεργοποιητικό Σύστημα, δηλαδή το γιατί ξυπνάμε όταν κάποιος μας ενοχλήσει ενώ κοιμόμαστε, οι Moruzzi και Maqoun εισηγήθηκαν ότι οι αισθητικές οδοί που εισέρχονται στο εγκεφαλικό στέλεχος έχουν παράπλευρους νευροάξονες οι οποίοι συνάπτονται με τους νευρώνες του Δικτυωτού Ενεργοποιητικού Συστήματος. Πρότειναν ότι η αισθητηριακή διέγερση διαβιβάζεται στους νευρώνες του ΔΕΣ από αυτούς τους παράπλευρους νευροάξονες και τότε οι νευρώνες του ΔΕΣ παράγουν το αποσυγχρονισμένο ΗΕΓ μέσω νευραξόνων που προβάλλουν στον εγκεφαλικό φλοιό. Τα αποτελέσματα μεταγενέστερων πειραμάτων με γάτες που κοιμόντουσαν, έδειξαν ότι η διέγερση θα μπορούσε να παράγει δραστηριότητα εγρήγορσης στο ΗΕΓ και συμπεριφορικό ξύπνημα στα ζώα, σαν να τους είχε δοθεί αισθητηριακή διέγερση για να τα ξυπνήσει. Οι Moruzzi και Maqoun πρότειναν περαιτέρω ότι ο φλοιός στέλνει νευροάξονες στο Δικτυωτό Ενεργοποιητικό Σύστημα.

Ακολουθώντας τα παραπάνω, όταν άλλοι ερευνητές έκαναν μια τομή στο εγκεφαλικό στέλεχος, ακριβώς πίσω από το ΔΕΣ, καταστρέφοντας με αυτό τον τρόπο

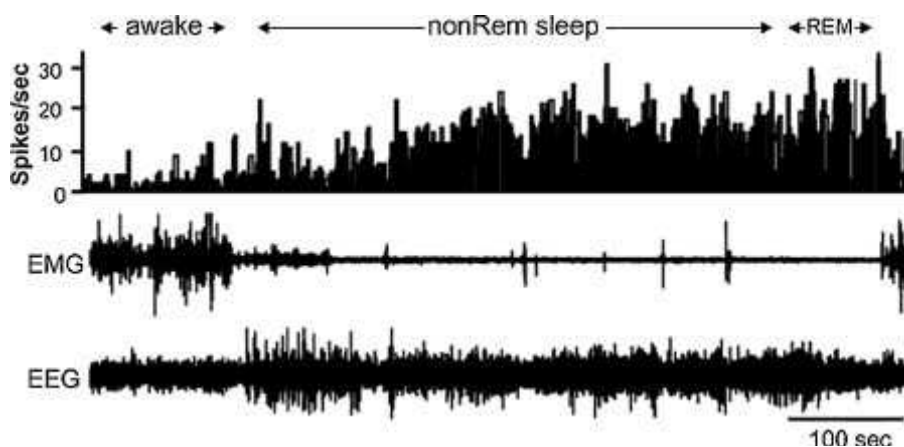
τις εισερχόμενες αισθητικές οδούς το ΔΕΣ παρήγαγε ακόμα ένα αποσυγχρονισμένο ΗΕΓ. Αυτό το αποτέλεσμα ενίσχυσε την άποψη ότι οι νευρώνες του ΔΕΣ και όχι οι αισθητικές οδοί που διέρχονται από την περιοχή είναι υπεύθυνοι για τη δημιουργία ενός αποσυγχρονισμένου ΗΕΓ. Επιπρόσθετα, εάν η τομή είχε γίνει κατά μήκος του εγκεφαλικού στελέχους, ακριβώς μπροστά από το ΔΕΣ, η αποσυγχρονισμένη δραστηριότητα του ΗΕΓ δεν εμφανίζονταν πια ως αντίδραση στην ηλεκτρική διέγερση του Δικτυωτού Ενεργοποιητικού Συστήματος. Αυτά τα πειράματα υποδηλώνουν ότι οι νευρώνες του Δικτυωτού Ενεργοποιητικού Συστήματος ενεργούν διαμέσου νευραξόνων που προβάλλουν στον εγκεφαλικό φλοιό παράγοντας το ΗΕΓ της εγρήγορσης. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι διακριτές βλάβες σε ποικίλες θέσεις μέσα στο ΔΕΣ, μπορούν να προκαλέσουν περιόδους ύπνου που διαρκούν για ημέρες, όμως με την κατάλληλη φροντίδα, ζώα στο εργαστήριο αλλά και άτομα με βλάβη στον εγκέφαλο ανάρρωσαν από αυτά τα συμπτώματα. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η συμπεριφορά ύπνου-εγρήγορσης μάλλον οφείλεται στη δραστηριότητα ενός διάχυτου δικτύου ινών και κυττάρων αντί να καθορίζεται από ένα μεμονωμένο πυρήνα (Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 563).

Μετά από τις πρώτες ενδείξεις, οι μηχανισμοί του υποθαλάμου ενεπλάκησαν για πρώτη φορά και πειραματικά στη ρύθμιση του ύπνου σε ασθενείς με ληθαργική εγκεφαλίτιδα (Sagar et al., 1988). Αυτά τα πειράματα, μετά από παθολογοανατομικές μελέτες, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βλάβη στο οπίσθιο τμήμα του υποθαλάμου οδηγούσε σε παρατεταμένη υπνηλία, ενώ η βλάβη στην πρόσθια περιοχή αυτού, οδηγούσε σε αϋπνία. Περαιτέρω στοιχεία αναφορικά με τον ρόλο των δύο αυτών περιοχών του υποθαλάμου και του παρακείμενου βασικού μετωπιαίου λοβού αποκτήθηκαν πολύ αργότερα με μελέτες διέγερσης που έγιναν και κατά τη διάρκεια πειραμάτων με αρουραίους και γάτες από τον Zepelin (2005). Βρέθηκε ότι η ηλεκτρική διέγερση του οπίσθιου τμήματος του υποθαλάμου μπορούσε ταχέως να επιφέρει ένα κατά τα φαινόμενα φυσιολογικό ύπνο. Μελέτες αναφορικά με την έκφραση της πρωτεΐνης Fos, μιας πρωτεΐνης που παράγεται από πολλούς νευρώνες κατά τη διάρκεια περιόδων μέγιστης δραστηριότητάς τους αποκάλυψαν ότι η έκφραση της Fos στους περισσότερους νευρώνες μειώνεται σημαντικά λίγο μετά από την έναρξη του ύπνου (Basheer et al., 1997). Ωστόσο, η έκφραση της Fos στην διάμεση προοπτική και κοιλιακή πλάγια προοπτική περιοχή αυξάνεται, δείχνοντας ότι η δραστηριότητα αυτών των κυττάρων αυξάνεται με την έναρξη του ύπνου.

Νεότερες έρευνες που ακολούθησαν (Saper et al., 2005), επιβεβαίωσαν το συμπέρασμα ότι οι κύριοι διαμεσολαβητές για την εμφάνιση της εγρήγορσης είναι οι χολινεργικοί και μονοαμινεργικοί πυρήνες του στελέχους και της βάσης του πρόσθιου εγκεφάλου, που αλληλεπιδρούν με κέντρα επαγωγής καταστάσεων «state-generating centers», τα οποία βρίσκονται στο θάλαμο και στον υποθάλαμο. Έχουν προσδιοριστεί δύο κύριες οδοί πρόκλησης εγρήγορσης. Η πρώτη, ξεκινώντας από το σκελαιογεφυρικό πυρήνα (Peduncle Pontine Nucleus) και την πλάγια ραχιαία καλύπτρα και προβάλλει προς το θάλαμο. Η δεύτερη οδός πρόκλησης εγρήγορσης ξεκινά πιο διάχυτα, στη βάση του πρόσθιου εγκεφάλου και στο στέλεχος, και προβάλλει προς τον υποθάλαμο. Η βάση του πρόσθιου εγκεφάλου περιέχει χολινεργικούς πυρήνες. Από το στέλεχος ξεκινούν οι μονοαμινεργικοί πυρήνες, δηλαδή ο υπομέλας τόπος που είναι νοραδενεργικός, οι ραχιαίοι και έσω πυρήνες της ραφής που είναι σεροτονινεργικοί, νευρώνες στην φαιά ουσία περίξ του υδραγωγού του Sylvius (periaqueductal gray) που είναι ντοπαμινεργικοί και ο φυματομαστοειδής πυρήνας (tuberomammillary nucleus), που περιέχει ισταμινεργικούς νευρώνες. Αυτές οι κυρίως διεγερτικές προβολές συγκλίνουν στην πλάγια υποθαλαμική περιοχή η οποία αποτελεί τη βασική θέση παραγωγής της υποκρετίνης (ονομάζεται και ορεξίνη γιατί έχει σχέση με τη πρόκληση υπνηλίας μετά το φαγητό), βασικού συστατικού του μηχανισμού εναλλαγής μεταξύ των καταστάσεων της εγρήγορσης.

Επίσης και ο Szymusiak και οι συνεργάτες του (2007), επιβεβαίωσαν τα παραπάνω δείχνοντας ότι οι διάμεσοι προοπτικοί νευρώνες που παραμένουν ενεργοί κατά τον ύπνο ελέγχουν τη μετάβαση από την εγρήγορση στο ύπνο NREM, ενώ επίσης μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο και στην υπνηλία επειδή ενεργοποιούνται κατά την εγρήγορση στα στερημένα ύπνου πειραματόζωα και η δραστηριότητά τους αυξάνεται πριν από την έναρξη του ύπνου (εικόνα 3). Είναι ανενεργοί κατά την εγρήγορση, ακόμα και στα πειραματόζωα που έχουν στερηθεί τον ύπνο τους, ενώ διατηρούν υψηλά επίπεδα δραστηριότητας καθ' όλη τη διάρκεια του ύπνου NREM. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η καταστροφή των ενεργών κατά την εγρήγορση νευρώνων του βασικού μετωπιαίου λοβού που εκκρίνουν υποκρετίνη, ισταμίνη ή ακετυλοχολίνη, δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την οργάνωση της κατάστασης του ύπνου. Αυτά τα ευρήματα, δείχνουν ότι ελάχιστα στοιχεία του Δικτυωτού Ενεργοποιητικού Συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των γλουταμινεργικών νευρώνων του μέσου εγκεφάλου και της γέφυρας, επαρκούν για τη

διατήρηση της εγρήγορσης σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από την ανάρρωση από τέτοιες αλλοιώσεις (Lu et al., 2006).



Εικόνα 3 Νευρώνας ενεργός κατά τον ύπνο που καταγράφηκε στην κοιλιακή-πλάγια προοπτική περιοχή. Στην κορυφή της εικόνας απεικονίζεται ένα ιστόγραμμα που δείχνει τον αριθμό των δυναμικών ενεργειάς σε κάθε χρονική περίοδο διάρκειας ενός δευτερολέπτου. Παρατηρούμε την αυξημένη δραστηριότητα τόσο κατά τον ύπνο μη ταχέων κινήσεων των οφθαλμών N-REM, όσο και κατά τον ύπνο φάσης REM.

EEG= ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, EMG = ηλεκτρομυογράφημα (από Szymusiak et al., 2007).

Να σημειωθεί εδώ ότι κανένα από τα δύο συστήματα δεν είναι υπεύθυνα για τη συμπεριφορά του ατόμου. Στην πραγματικότητα εάν και οι δύο δομές καταστραφούν φαρμακολογικά ή χειρουργικά, ένας επίμυς μπορεί ακόμα να στέκεται ακίνητος και να περπατάει, ωστόσο το ΗΕΓ του νεοφλοιού του μοιάζει με αυτό ενός ζώου που κοιμάται (Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 564).

Όπως θα αναμενόταν, η αναστολή των πυρήνων του υποθαλάμου που συμμετέχουν στην εγρήγορση αποτελεί μέρος της ρύθμισης του ύπνου. Οι σχετιζόμενοι με την εγρήγορση πυρήνες, δηλαδή ο φυματο-μαστοειδής πυρήνας, ο υπομέλας τόπος και οι ραχιαίοι και έσω πυρήνες της ραφής αναστέλλονται από τον κοιλιακό-πλάγιο προοπτικό πυρήνα (ventrolateral preoptic nucleus, VLPO) του υποθαλάμου, μέσω της έκκρισης των νευροδιαβιβαστών GABA και γαλανίνης (ένα νευροπεπτίδιο αποτελούμενο από 29 αμινοξέα). Αντίθετα η δραστηριότητα του VLPO για προαγωγή του ύπνου, ενεργοποιείται από την αδενοσίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι μια ενδογενής υπνωτική ουσία (Porkka et al., 2002). Εκτός από την ενεργοποίηση του VLPO, η αδενοσίνη αναστέλλει τους σχετιζόμενους με την εγρήγορση χολινεργικούς πυρήνες της βάσης του προσθιεγκεφάλου.

Η αδενοσίνη θεωρείται μία από τις ουσίες εκείνες που η αυξομείωση της συγκέντρωσής τους προκαλεί την επέλευση του ύπνου. Η συγκέντρωση της στον εγκέφαλο είναι υψηλότερη κατά την διάρκεια της εγρήγορσης σε σχέση με τις

περιόδους του ύπνου ενώ αυξάνεται ακόμη κατά τις εκτεταμένες περιόδους εγρήγορσης. Η αδενοσίνη αποτελεί προϊόν αποδόμησης του ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη) και είναι κυρίως ένα μόριο τοπικής σηματοδότησης που έχει ανασταλτικούς, αγγειοδιασταλτικούς και κυτταροπροστατευτικούς ρόλους, ενώ η δραστηριότητα αυτού του μορίου συνδέεται με το μεταβολισμό της ενέργειας στον οργανισμό (μέσω του ATP που όπως είναι γνωστό αποτελεί την ενεργειακή μονάδα των διάφορων κυτταρικών λειτουργιών). Η διαρκής δραστηριότητα του εγκεφάλου κατά την εγρήγορση έχει σαν αποτέλεσμα την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ATP και επομένως συσσώρευση της αδενοσίνης. Έτσι η ποσότητα της αδενοσίνης που βρίσκεται στον εγκέφαλο την κάθε στιγμή αντανακλά τον βαθμό δραστηριότητας των νευρικών και των νευρογλοιακών του κυττάρων (Porkka et al., 1997).

Η δέσμευση της αδενοσίνης στους υποδοχείς της αναστέλλει το ένζυμο αδενυλική κυκλάση και επομένως μειώνει την εισροή των ιόντων ασβεστίου στην προσυναπτική μεμβράνη. Δεδομένου ότι η εισροή ιόντων ασβεστίου φυσιολογικά ενισχύει την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών, θα εκκριθούν μικρές μόνο ποσότητες νευροδιαβιβαστών από νευρώνες που σχετίζονται με την εγρήγορση. Όσον αφορά στις περιοχές του εγκεφάλου που η διέγερση των νευρώνων τους προωθεί τον ύπνο, αυτό συμβαίνει με τον ίδιο μηχανισμό αλλά με υποδοχείς αδενοσίνης που προκαλούν αντίθετα αποτελέσματα. Με τον τρόπο αυτό η αδενοσίνη πιστεύεται πως ασκεί την υπναγωγή της δράση. Μια περιοχή που φαίνεται ιδιαίτερα ευαίσθητη στις συγκεντρώσεις αδενοσίνης είναι η βάση του πρόσθιου εγκεφάλου, της οποίας οι χολινεργικοί πυρήνες συμμετέχουν στην εγκεφαλική διέγερση. Οι χολινεργικοί νευρώνες της βάσης του πρόσθιου εγκεφάλου διαθέτουν υποδοχείς τύπου A1 και A2A και απαντούν στις αυξημένες συγκεντρώσεις αδενοσίνης μειώνοντας τη δραστηριότητά τους. Με αντίθετο τρόπο, ο προαγωγός του ύπνου κοιλιακός-πλάγιος προοπτικός πυρήνας του υποθαλάμου διεγείρεται από την αδενοσίνη. Επιπρόσθετα, οι συγκεντρώσεις της αδενοσίνης ποικίλουν κατά τη διάρκεια του ύπνου-εγρήγορσης, αυξανόμενες με την παρατεταμένη εγρήγορση και μειούμενες με τον ύπνο, κάτι συμβατό με την κινητική του μεταβολισμού που θα είχε ένα ενδογενές υπναγωγό (Fredholm, 2005).

β) Η Barbara Jones και οι συνεργάτες της το 1993 (όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 565), περιέγραψαν μια ομάδα χολινεργικών νευρώνων που είναι γνωστή ως Περιβραχιόνιος Περιοχή και η οποία φαίνεται ότι εμπλέκεται στον

ύπνο REM. Αυτή η περιοχή εντοπίζεται στο ραχιαίο τμήμα του εγκεφαλικού στελέχους, ακριβώς μπροστά από την παρεγκεφαλίδα. Η Jones κατέστρεψε επιλεκτικά αυτά τα κύτταρα και βρήκε ότι ο ύπνος REM στα πειραματόζωα που χρησιμοποίησε μειώθηκε δραματικά. Αυτό το αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι η Περιβραχιόνιος Περιοχή είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία του ύπνου REM και για τις συμπεριφορές που σχετίζονται με τον ύπνο REM.

Για τον εντοπισμό των περιοχών του εγκεφάλου που ενέχονται στον ύπνο REM πραγματοποιήθηκαν πλήθος μελετών οι οποίες παρουσιάζονται αναλυτικότερα:

- **Έρευνες πρόκλησης βλαβών:**

Οι πιο ριζικοί τύποι μελετών πρόκλησης βλάβης είναι εκείνοι όπου πραγματοποιείται διατομή στο στέλεχος, αποκόπτοντας τις συνδέσεις μεταξύ των ουραίων και των κεφαλικών περιοχών ως προς το επίπεδο της διατομής.

Ο Sherrington παρατήρησε ότι τα ζώα από τα οποία αφαιρείται ο πρόσθιος εγκέφαλος μετά από στεφανιαία διατομή του νευρικού άξονα στο ουραίο όριο των άνω διδυμίων παρουσίαζαν τονική διέγερση των καμπτήριων ή των εκτεινόντων μυών. Αυτή η υπερτονία ήταν ορατή αμέσως μόλις διακόπηκε η χορήγηση αναισθησίας. Οι Bard και Macht, (1958) (όπως αναφέρεται στον Siegel, 1999) ανέφεραν ότι τα ζώα με υπερτονία μετά τη διατομή θα παρουσίαζαν περιοδική χαλάρωση των άκρων. Πλέον γνωρίζουμε ότι οι Bard και Macht παρατηρούσαν την περιοδική μυϊκή ατονία του ύπνου REM. Μετά από την ανακάλυψη του ύπνου REM στη γάτα, ο Jouvet (1972) (όπως αναφέρεται στον Siegel, 1999) βρήκε ότι αυτή η κατάσταση χωρίς συγχρονισμό στο ΗΕΓ συνήθως συνοδευόταν από μυϊκή ατονία. Ο Jouvet εξέτασε στη συνέχεια το παρασκεύασμα «απεγκεφαλισμένης» (Decerebrate State) γάτας που είχαν χρησιμοποιήσει και οι Sherrington και Bard, προσθέτοντας ο ίδιος μετρήσεις του μυϊκού τόνου, της κίνησης των οφθαλμών και του ΗΕΓ. Όταν κατέγραψε τις κινήσεις στον πρόσθιο εγκέφαλο μετά από τον διαχωρισμό του από το στέλεχος στο επίπεδο του μέσου εγκεφάλου, δεν βρήκε σαφή στοιχεία ύπνου REM. Τις πρώτες ημέρες μετά από την διατομή, το ΗΕΓ στον πρόσθιο εγκέφαλο ήταν πάντα υψηλού δυναμικού, όπως είναι στον ύπνο NREM, αλλά όταν εμφανίστηκε δραστηριότητα χαμηλού δυναμικού, οι αιχμές PGO που βοηθούν στην ανίχνευση του ύπνου REM στο ζώο πριν την παρέμβαση απουσίαζαν από το έξω γονατώδες σώμα, όπου μπορούν να καταγραφούν ευκολότερα. Φάνηκε, συνεπώς ότι το απομονωμένο πρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου είχε ύπνο βραδέων κυμάτων και πιθανότατα και

αφύπνιση, αλλά δεν υπήρχαν εμφανή στοιχεία ύπνου REM. Αντιθέτως, ο μέσος εγκέφαλος και το στέλεχος πίσω από το επίπεδο διατομής έδειχναν ξεκάθαρα στοιχεία ύπνου REM. Εκδηλώθηκε μυϊκή ατονία με φυσιολογική περιοδικότητα και διάρκεια, παρόμοια με εκείνη που εμφανιζόταν κατά τον ύπνο φάσης REM της γάτας πριν από την παρέμβαση. Αυτή η ατονία συνοδευόταν από αιχμές PGO με μορφολογία παρόμοια με εκείνη που είχε παρατηρηθεί στο ζώο πριν από την παρέμβαση. Οι κόρες των οφθαλμών είχαν σε μεγάλο βαθμό συσταλεί κατά τη διάρκεια των περιόδων ατονίας, όπως και στον ύπνο REM του ζώου πριν τη διατομή.

Η εργασία αυτή δείχνει πώς όταν περιοχές της γέφυρας συνδέονται με τον προμήκη μυελό, τότε παρατηρείται ατονία, ταχείες κινήσεις των οφθαλμών και η σχετική ενδοεγκεφαλική δραστηριότητα του ύπνου φάσης REM, ενώ ο προμήκης μυελός και ο νωτιαίος μυελός, εάν αποκοπούν από τη γέφυρα ταυτόχρονα, δεν επαρκούν για να προκαλέσουν αυτές τις ενδείξεις του ύπνου REM. Όταν η γέφυρα έχει αποσυνδεθεί από τον πρόσθιο εγκέφαλο παρατηρούνται ενδείξεις του ύπνου REM στον πρόσθιο εγκέφαλο, αλλά χωρίς τη γέφυρα δεν μπορεί να δημιουργήσει ο πρόσθιος εγκέφαλος αυτές τις ενδείξεις του ύπνου REM. Οι μελέτες του Matsuzaki το 1969 (όπως αναφέρεται στον Milevskiy et al., 2000) διαπίστωσαν πως όταν πραγματοποιούνται δύο τομές, η μία στη συμβολή του μέσου εγκεφάλου και της γέφυρας και η άλλη στη συμβολή της γέφυρας και του προμήκη μυελού, μπορεί κανείς να δει περιόδους αιχμών κυμάτων PGO στην αποκομμένη γέφυρα, αλλά όχι και σημεία ύπνου REM σε δομές αυτής. Αυτές οι μελέτες διατομής δείχνουν ότι η γέφυρα επαρκεί για να δημιουργήσει τα σημεία του ύπνου REM, δηλαδή το περιοδικό μοντέλο των αιχμών PGO και της χωρίς ρυθμό νευρωνικής δραστηριότητας που χαρακτηρίζει τον ύπνο REM. Θα μπορούσε κανείς να καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η γέφυρα αποτελεί περιοχή ζωτικής σημασίας για την «παραγωγή» του ύπνου REM, ωστόσο σύμφωνα με τον Milevskiy και τους συνεργάτες του (2000), είναι σαφές ότι η γέφυρα από μόνη της δεν προκαλεί όλα τα φαινόμενα που παρατηρούνται στον ύπνο REM. Η ατονία απαιτεί την απενεργοποίηση των συστημάτων του στελέχους τα οποία διευκολύνουν τον μυϊκό τόνο, καθώς και την ενεργοποίηση ανασταλτικών κινητικών συστημάτων εντός του προμήκους μυελού. Στο άθικτο ζώο, οι μηχανισμοί του πρόσθιου εγκεφάλου αλληλεπιδρούν με τους μηχανισμούς της γέφυρας για τη ρύθμιση του ύψους και της περιοδικότητας των αιχμών PGO, οι οποίες, με τη σειρά τους συνδέονται με τις μυϊκές συσπάσεις και με την ταχεία κίνηση των οφθαλμών του ύπνου REM.

Από περιπτώσεις ανθρώπων με τη διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον ύπνο REM, γνωρίζουμε ότι η κινητική δραστηριότητα που εκφράζεται σε όνειρα συνδέεται στενά με τις παραστάσεις που βλέπει κανείς στο όνειρο. Γενικεύοντας το παραπάνω στις ονειρικές εικόνες των υγιών ανθρώπων, θα μπορούσε κανείς να διατυπώσει την υπόθεση ότι εφόσον η δομή του ύπνου REM είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης των μηχανισμών του πρόσθιου εγκεφάλου και του εγκεφαλικού στελέχους, το ίδιο το όνειρο δεν καθοδηγείται παθητικά από το στέλεχος, αλλά αποτελεί το αποτέλεσμα μιας δυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ των δομών του πρόσθιου εγκεφάλου και αυτών του στελέχους (Mahowald et al., 2007).

- **Έρευνες βλαβών σε τμήματα του εγκεφάλου:**

Οι μελέτες βλαβών συγκλίνουν όλες στο ότι ένα σχετικά μικρό τμήμα του στελέχους, της γέφυρας και του ουραίου μέσου εγκεφάλου διαδραματίζει ζωτικής σημασίας ρόλο για την παραγωγή του ύπνου REM. Μπορεί να επιτευχθεί περαιτέρω προσδιορισμός των βασικών περιοχών, με την καταστροφή τμημάτων της γέφυρας σε υγιές ζώο και παρατηρώντας ποιες περιοχές είναι ή δεν είναι απαραίτητες για τη δημιουργία του ύπνου REM. Αποδείχθηκε ότι οι νευρώνες στις έσω περιοχές της γέφυρας, δεν είναι σημαντικές για τον έλεγχο του ύπνου REM επειδή η σχεδόν ολική καταστροφή αυτών των κυττάρων ακολούθηθηκε από φυσιολογική ποσότητα ύπνου REM αμέσως μετά από την υποχώρηση της δράσης της αναισθησίας. Ωστόσο, οι αλλοιώσεις στην κάτω του υπομέλανα τόπου περιοχή και στις γειτονικές της περιοχές προκάλεσε παρατεταμένη μείωση στην ποσότητα του ύπνου REM. Σύμφωνα με μια μελέτη, το μέγεθος αυτός της απώλειας ήταν ανάλογο του ποσοστού απώλειας χολινεργικών κυττάρων από την περιοχή κάτω του υπομέλανα τόπου και από τις γειτονικές της περιοχές στο στέλεχος της γάτας. Αν και οι ευρέος μεγέθους βλάβες μπορεί να εξαλείψουν όλες τις εκφάνσεις του ύπνου REM, οι μικρές και αμφοτερόπλευρα συμμετρικές αλλοιώσεις στην γέφυρα μπορούν να εξαλείψουν συγκεκριμένες εκφάνσεις του ύπνου REM. Οι αλλοιώσεις στις έξω γεφυρικές δομές επιτρέπουν την εκδήλωση μυϊκής ατονίας κατά τη διάρκεια του ύπνου REM. Ωστόσο, οι αιχμές των κυμάτων PGO και οι συσχετιζόμενες με αυτές ταχείες κινήσεις των οφθαλμών απουσιάζουν όταν οι αλλοιώσεις περιλαμβάνουν και την περιοχή που περιβάλλει το άνω παρεγκεφαλιδικό σκέλος (Shouse & Siegel, 1992). Αυτό δείχνει ότι αυτή η έξω περιοχή διαδραματίζει κάποιον ρόλο στην δημιουργία των κυμάτων PGO και στην συσχετιζόμενη με αυτά φασική δραστηριότητα του ύπνου REM.

Μια έρευνα των Morales και συνεργατών το 2004, έδειξε ότι η αύξηση των επιπέδων του GABA στην περιοχή κάτω του υπομέλανα τόπου στη γάτα, επιφέρει αύξηση της εγρήγορσης και όχι αύξηση του ύπνου REM που παρατηρείται με την έγχυση GABA σε περιοχές του μέσου εγκεφάλου. Αυτό αποτελεί ένδειξη του ότι παρά την πρόκληση ύπνου που επιφέρει η συστηματική χορήγηση υπνωτικών φαρμάκων που ενεργοποιούν τους υποδοχείς του GABA, οι τοπικοί χειρισμοί δείχνουν ότι η επίδραση του GABA στην κατάσταση ύπνου και εγρήγορσης ποικίλει από περιοχή σε περιοχή του εγκεφάλου.

- **Έρευνες με πειράματα διέγερσης:**

Σε μια έρευνα, ο Deurveilher με τους συνεργάτες του (1997), έδειξαν ότι, αναλόγως της περιοχής του εγκεφάλου, τόσο ο ύπνος REM όσο και η ατονία κατά την εγρήγορση θα μπορούσαν να προκληθούν από την χολινεργική διέγερση. Όταν εφαρμόστηκε η μέθοδος της διέγερσης σε πλάγιες περιοχές επί των οποίων οι βλάβες ανέστειλλαν τα κύματα PGO, δημιουργήθηκαν συνεχόμενες αιχμές PGO ακόμα και αν το ζώο δεν βρισκόταν πάντα, από συμπεριφορικής πλευράς, σε κατάσταση ύπνου.

Τα πειράματα σε αρουραίους έχουν τονίσει την ισχυρή πρόκληση ύπνου φάσης REM με την γλουταμινεργική διέγερση αυτής της περιοχής. Ωστόσο, η γλουταμινεργική διέγερση αυτής της περιοχής στις γάτες αυξάνει επίσης τον ύπνο φάσης REM, δείχνοντας ότι η διαφορά των δύο ειδών ως προς την απαντητικότητα, δεν αποτελεί ένδειξη θεμελιώδους διαφοράς ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά του ελέγχου, αν και αποτελεί ένδειξη διαφορών μεταξύ των δύο ειδών αναφορικά με την σχετική ισχύ αυτών των νευροδιαβιβαστών ή ίσως αναφορικά με το μοντέλο της κατανομής των υποδοχέων για αυτούς (Boissard et al., 2002).

2.5. Λειτουργικός διαχωρισμός κατά τη διάρκεια του ύπνου

Ωστόσο εδώ θα πρέπει να αναφερθεί μια πολύ πρόσφατη έρευνα των Corsi Cabrera και των συνεργατών του (2008), σχετικά με τη λειτουργία του ύπνου. Η αποσύνδεση και επανασύνδεση εγκεφαλικών περιοχών κατά την ενύπνια κατάσταση είχε υποθεθεί από τους επιστήμονες που ασχολούνται με τον ύπνο προ πολλών ετών. Με το πέρασμα των χρόνων και την εξέλιξη των τεχνολογικών μεθόδων ανάλυσης των ηλεκτροεγκεφαλικών δεδομένων η θεωρία αυτή ενισχύθηκε και αποδείχθηκε πειραματικά προ μερικών ετών. Μία τέτοια ικανότητα τόσο διαφορετικής οργάνωσης

θα μπορούσε να σημαίνει ταυτόχρονα την ικανότητα επιτέλεσης διαφορετικών λειτουργιών και σκοπών.

Τα στάδια του ύπνου σύμφωνα με αυτή τη θεωρία αυτή, αντιστοιχούν σε διαφορετικά επίπεδα συνδεσιμότητας μεταξύ ομάδων νευρώνων όπου τα στάδια 3 και 4 του NREM ύπνο να χαρακτηρίζονται από τον μεγαλύτερο βαθμό λειτουργικής αποσύνδεσης. Η έκπτωση της συνείδησης κατά τα στάδια αυτά του ύπνου φαίνεται να οφείλεται στην λειτουργική αποσύνδεση περιοχών του εγκεφάλου που διαμεσολαβούν στην παραγωγή της αντίληψης, στην σκέψη και στην δράση. Η ερευνητική ομάδα έχοντας σαν σκοπό να διερευνήσει την έλλειψη συνείδησης κατά τον βαθύ ύπνο χρησιμοποίησε τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό (*transcranial magnetic stimulation*). Με την μέθοδο αυτή καθίσταται δυνατή η μη επεμβατική και ακριβής διέγερση μικρών εγκεφαλικών περιοχών. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν μία συσκευή η οποία τοποθετούταν πάνω από το κεφάλι των συμμετεχόντων και προκαλούσε την παραγωγή ενός μαγνητικού πεδίου. Το μαγνητικό αυτό πεδίο με τη σειρά του προκαλούσε την παραγωγή ηλεκτρικών παλμών (διάρκειας < 1msec) που διέγειρε τα εγκεφαλικά κύτταρα. Οι συμμετέχοντες στο πείραμα φορούσαν συνεχώς κατά τον ύπνο τους, αλλά και κατά την εγρήγορση ένα καπέλο από ηλεκτρόδια προκειμένου να ανιχνεύεται και να καταγράφεται η διέγερση που προκαλούταν από τον μαγνητικό ερεθισμό και η επέκταση αυτής στις παρακείμενες ή άλλες περιοχές.

Όταν οι συμμετέχοντες ήταν ξύπνιοι οι μαγνητικοί παλμοί προκαλούσαν την έναρξη μία ισχυρής και συγκεκριμένης απόκρισης από τα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου και μάλιστα και σε απομακρυσμένες περιοχές από το αρχικό ερέθισμα. Δεν συνέβη όμως το ίδιο κατά την διάρκεια του βαθύ ύπνου. Η απόκριση κατά την περίοδο αυτή ήταν συγκριτικά μικρότερης διάρκειας και δεν διαδιδόταν καθόλου. Τα αποτελέσματα του πειράματος αυτού ισχυροποίησαν σε μεγάλο βαθμό την άποψη πως η συνείδηση οφείλεται στην ικανότητα επικοινωνίας διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου.

Έτσι, από την εργασία προέκυψαν πολύ ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Πρώτον φαίνεται πως σε όλα τα στάδια του ύπνου υπάρχει σαφής λειτουργικός διαχωρισμός (αποσύνδεση) μεταξύ δεξιού και αριστερού ημισφαιρίου ο οποίος μεταβάλλεται και μάλιστα κατά καθόλου τυχαίο τρόπο. Στο στάδιο 2 του NREM ο βαθμός αποσύνδεσης είναι μικρός ενώ αυξάνει κατά τα στάδια 3 και 4 ακόμη περισσότερο, ενώ στον ύπνο τύπου REM ελαττώνεται πολύ έντονα. Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής, κατά τον ύπνο REM φαίνεται να υπάρχει

λειτουργική αποσύνδεση του μετωπιαίου φλοιού με τις άλλες φλοιώδεις περιοχές και ειδικά τις αντιληπτικές περιοχές σε σχέση με τον NREM.

Το πιο ενδιαφέρον εύρημα της εργασίας αυτής φαίνεται να είναι οι ομαδοποιήσεις περιοχών που προκύπτουν σε λειτουργικό επίπεδο και φαίνονται να είναι εξαρτημένες από το στάδιο του ύπνου, εκ των οποίων η πιο ιδιαίτερη φαίνεται να είναι η λειτουργική αποσύνδεση των δυο ημισφαιρίων κατά το βαθύ ύπνο και η επανασύνδεση τους στον REM, ένα μοντέλο που επαναλαμβάνεται κατά την διάρκεια του ύπνου, καθώς και η απομόνωση πρόσθιων και οπίσθιων φλοιικών περιοχών κατά τον REM ύπνο. Τέλος τα στάδια 2 και 3 εμφανίζονται μεταξύ τους αρκετά ανόμοια και αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός της ενεργοποίησης και απενεργοποίησης διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών στον ελαφρύ και βαθύ ύπνο.

Συμπερασματικά όπως παρατηρήθηκε από τις πειραματικές μελέτες, κατά τον NREM ύπνο παρατηρείται μια αποσύνδεση της μεταξύ λειτουργικότητας των δύο ημισφαιρίων. Όπως φαίνεται από τα αντίστοιχο σχεδιάγραμμα η αποσύνδεση ξεκινά με την είσοδο στην δεύτερη NREM φάση, κατόπιν ο βαθμός αποσύνδεσης μεγαλώνει κατά την διάρκεια εξέλιξης του NREM και, γίνεται μέγιστος ακριβώς πριν την έναρξη της κάθε REM περιόδου όταν δηλαδή γίνεται μέγιστο και το βάθος του ύπνου. Κατόπιν υφίσταται επανασύνδεση των δύο ημισφαιρίων και έτσι ο ένας κύκλος ύπνου ολοκληρώνεται και ξεκινά ένας δεύτερος με τον ίδιο τρόπο. Αυτό που επομένως βασικά προκύπτει είναι πως κατά την διάρκεια εξέλιξης του ύπνου προκύπτουν κυκλικά, διαφορετικές ομαδοποιήσεις περιοχών μέσω αποσύνδεσης και επανασύνδεσης των ήδη υπαρχόντων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΥΠΝΟΥ - ΕΓΡΗΓΟΡΣΗΣ

3.1. Μηχανισμοί ρύθμισης του κύκλου ύπνου εγρήγορσης

Οι Geoffrey και Brown (2005) σε μία έρευνα προσπάθησαν να προσδιορίσουν με ακρίβεια μια θεωρία για τον σκοπό του ύπνου. Για το λόγο αυτό, εξέτασαν τους ρυθμούς ύπνου σε 96 διαφορετικά θηλαστικά. Είχαν την δυνατότητα να ελέγξουν διάφορες υποθέσεις που συνέδεαν τον ύπνο με λειτουργίες τόσο στο σώμα όσο και στον εγκέφαλο ακυρώνοντας κάποιες από αυτές και διενεργώντας ταυτόχρονα μια εξονυχιστική διερεύνηση και σύγκριση των χρόνων ύπνου, των μεγεθών των ζώων καθώς και τον μεταβολικό τους ρυθμό. Αυτό που έψαχναν να αποδείξουν ήταν η παρατήρηση ότι τα πιο μικρά και ζεστά ζώα γενικά ζουν με εντονότερο ρυθμό από τα μεγαλύτερα και τα πιο κρύα (δηλαδή ότι τα τρωκτικά έχουν ταχύτερο μεταβολισμό από τα πρωτεύοντα θηλαστικά και αυτά με την σειρά τους από τα παχύδερμα). Δεδομένου όμως του γεγονότος ότι ο απαιτούμενος χρόνος ύπνου για αυτά τα ζώα είναι κατά αναστροφή φορά, οι ερευνητές έδειξαν πως ο απαραίτητος χρόνος ύπνου που απαιτείται από κάθε είδος ζώου μπορεί να καθορίζεται από κάποια δευτερεύουσα επίδραση εκτός του μεταβολισμού όπως π.χ. η ανάγκη για επιδιόρθωση των βλαβών.

Επίσης ο ύπνος φαίνεται πως συμβάλλει στην θερμορύθμιση του σώματος. Φέρνει σε ισορροπία τόσο τους μεταβολισμούς των διαφόρων ουσιών καθώς και το ενδοκρινικό σύστημα προκειμένου η θερμοκρασία του σώματος να μπορεί να ελέγχεται και με την σειρά της να παρέχει την καλή λειτουργία του οργανισμού. Πειραματικά έχει αποδειχθεί εδώ και αρκετά χρόνια πως έξι μόνο νύχτες με τέσσερις μόνο ώρες ύπνου είναι αρκετές προκειμένου να διασαλευτεί σε επικίνδυνο βαθμό ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και το ορμονικό σύστημα νέων και υγιών ανθρώπων (Dijk et al., 1990). Επομένως, η κατάλληλη εναρμόνιση μεταξύ του κικκάδιου χρονομέτρου και των συμπεριφορών ύπνου και εγρήγορσης είναι ουσιώδης για τη βέλτιστη λειτουργία ύπνου και εγρήγορσης.

Η θεωρητική προσέγγιση της χρονικής ρύθμισης ύπνου και της εγρήγορσης κατά την ημέρα και σε μικρότερο βαθμό της ρύθμισης των γνωστικών λειτουργιών κατά την εγρήγορση αναπαριστάται σε ένα μαθηματικό μοντέλο ρύθμισης του ύπνου, εξαρτώμενο από δύο διαδικασίες. Το διπλής διαδικασίας μοντέλο ρύθμισης του ύπνου έχει χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή των χρονικών χαρακτηριστικών του ύπνου και της εγρήγορσης. Το μοντέλο αποτελείται από μια διαδικασία ομοιόστασης

του ύπνου (S) και μια κερκάδιου τύπου διαδικασία (C), οι οποίες αλληλεπιδρούν για να προσδιορίσουν τον χρόνο έναρξης και λήξης του ύπνου, καθώς και τη σταθερότητα των νευρικών λειτουργιών που αφορά τη συμπεριφορά κατά την εγρήγορση (Van Dongen & Dinges, 2003). Η κερκαδιανή διαδικασία μπορεί να βιωθεί ως εγρήγορση νωρίς το βράδυ, ακόμη και μετά από μια νύχτα χωρίς ύπνο ή υπνηλία σε μία μέρα που είμαστε ξεκούραστοι. Αντίθετα η ομοιοστατική διαδικασία βιώνεται όταν έχουμε στερηθεί τον ύπνο ή δεν ήταν αρκετός ή άστατος. Επομένως, η κατάλληλη εναρμόνιση μεταξύ του κερκάδιου χρονομέτρου και των συμπεριφορών ύπνου και εγρήγορσης είναι ουσιώδης για τη βέλτιστη λειτουργία ύπνου και εγρήγορσης.

Στον άνθρωπο, η χρονική διακύμανση της φυσιολογικής τάσης προς ύπνο, όπως αξιολογείται μέσω της καταγραφής του χρόνου μέχρι την επέλευση του ύπνου, αποκαλύπτει ένα διφασικό κερκάδιο ρυθμό για το βαθμό εγρήγορσης. Στα περισσότερα άτομα, υπάρχει μια πτώση του βαθμού εγρήγορσης στο μέσο της ημέρας, εμφανιζόμενη γύρω στις 2 έως 4 το μεσημέρι, ακολουθούμενη από έντονη αύξηση της εγρήγορσης που διαρκεί κατά τις πρώτες και μέσες βραδινές ώρες, ενώ ακολούθως μειώνεται στα χαμηλότερα επίπεδά του μεταξύ 4 και 6 το πρωί. Η μέγιστη εγρήγορση εμφανίζεται κατά τις πρώτες βραδινές ώρες, όταν η τάση προς ύπνο είναι επίσης μεγαλύτερη (Hastings et al., 2003).

3.2. Η ομοιοστατική διαδικασία (διαδικασία S)

Η ομοιοστατική διαδικασία αντιπροσωπεύει την παρόρμηση για ύπνο η οποία αυξάνει κατά την διάρκεια της εγρήγορσης και μειώνεται κατά την διάρκεια του ύπνου. Όταν αυτή η παρόρμηση αυξάνει πάνω από ένα συγκεκριμένο ουδό, πυροδοτείται η επέλευση του ύπνου. Όταν μειώνεται κάτω από έναν άλλο ουδό, προκαλείται η αφύπνιση. Η στέρηση ύπνου, ωστόσο, μπορεί να αυξήσει την ομοιοστατική πίεση σε βαθμό στον οποίο όλες οι γνωστικές λειτουργίες κατά την εγρήγορση θα καταρρεύσουν ακόμη και κατά τον χρόνο της μέγιστης κερκαδιανής παρόρμησης για παραμονή σε εγρήγορση (Doran, 2001).

Η στέρηση ύπνου αυξάνει την τάση προς ύπνο (sleep propensity), όπως μετράται με βάση την πολυυπνογραφία (Multiple Sleep Latency Test, MSLT), ως η μείωση στον χρόνο μέχρι την έναρξη του ύπνου, καθώς και από τη βράχυνση του χρόνου μετάβασης από τα ελαφρύτερα στάδια ύπνου μη ταχέων οφθαλμικών

κινήσεων (NREM) σε βαθύτερο ύπνο, που χαρακτηρίζεται από τα βραδέα κύματα. Δηλαδή, σε έναν υγιή ενήλικα, μετά από μια νύχτα χωρίς ύπνο, ο χρόνος μέχρι την έλευση του επόμενου ύπνου κατά την ημέρα, μειώνεται κατά ένα μεγέθους και ο συνακόλουθος χρόνος για τη μετάβαση από την έναρξη του ύπνου μέχρι τον ύπνο βραδέων κυμάτων μειώνεται αντίστοιχα. Η δοκιμασία πολλαπλής καταγραφής του χρόνου μέχρι την επέλευση του ύπνου είναι μια τυποποιημένη μέθοδος μέτρησης των παραπάνω μεγεθών, χρησιμεύοντας ως φυσιολογικός δείκτης της υπνηλίας. Βέβαια τα αποτελέσματα της πολυυπνογραφίας μπορεί να ποικίλουν για πολλές αιτίες, συμπεριλαμβανομένης της αποδοτικότητας του ύπνου που προηγήθηκε, του χρόνου ύπνου που προηγήθηκε, των δράσεων φαρμάκων, της σωματικής δραστηριότητας και της στάσης του σώματος (Bonnet & Arand, 1998).

Η δοκιμασία διατήρησης της εγρήγορσης (Maintenance of Wakefulness Test, MWT) που είναι μια παραλλαγή της πολυυπνογραφίας, χρησιμοποιεί επίσης το χρόνο μέχρι την επέλευση του ύπνου για να μετρήσει την τάση προς ύπνο, αλλά από τον εξεταζόμενο ζητείται να παραμείνει ξυπνητός (να αντισταθεί στον ύπνο) και όχι να αποκοιμηθεί. Έτσι όπως και στην παραπάνω έρευνα με την πολυυπνογραφία, η MWT παρουσιάζει μειωμένο χρόνο επέλευσης του ύπνου ως απάντηση στη στέρηση ύπνου. Επομένως, είτε κανείς προσπαθεί να αποκοιμηθεί είτε να αντισταθεί στον ύπνο, ο χρόνος κατά την εγρήγορση μέχρι την έλευση του ύπνου μειώνεται σημαντικά εξαιτίας μιας στέρησης ύπνου. Η αυξημένη τάση προς ταχεία επέλευση του ύπνου, ακόμη και όταν αντισταθεί σε αυτή ένα άτομο το οποίο έχει στερηθεί τον ύπνο του, είναι συμβατή με στοιχεία που υποδηλώνουν ότι «μικρο-ύπνοι» (microsleeps) μπορεί να παρεισφρέουν στην εγρήγορση, όταν άτομα με στέρηση ύπνου αποτυγχάνουν να αποκριθούν κατά την διάρκεια δραστηριοτήτων που απαιτούν συγκεκριμένη απόδοση των γνωστικών λειτουργιών. Τόσο η οξεία στέρηση ύπνου όσο και η χρόνια μερική στέρηση ύπνου μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλό ποσοστό διαλείψεων που τελικά εξελίσσονται σε πλήρη και διαρκή ύπνο, ο οποίος μπορεί να ξεκινήσει ακόμη και κατά την διάρκεια μιας συμπεριφοράς όπως η οδήγηση ενός οχήματος (Lim & Dinges, 2008).

Η αστάθεια της κατάστασης εγρήγορσης εμφανίζεται και όταν οι μηχανισμοί που πυροδοτούνται από τον ύπνο, δέχονται παρεμβολές επανειλημμένα από το ίδιο το άτομο συνειδητά, με τρόπο που να προσπαθεί να δημιουργήσει μια αντίρροπη δύναμη ανάλογη από την ποσότητα της στέρησης ύπνου. Η ικανότητα ενός ατόμου με στέρηση ύπνου να συμμετάσχει σε συμπεριφορά που πυροδοτείται από κίνητρα

(όπως π.χ. η βιάδιση) ώστε να συγκαλυφθεί η γνωστική επίδραση της απώλειας ύπνου έχει δοκιμασθεί από τον καθένα μας. Ωστόσο, μια τέτοια προσπάθεια δημιουργίας αντίρροπης αντίστασης στον ύπνο, τελικά δεν μπορεί να αποτρέψει τις παρεμβολές έναρξης ύπνων κατά την διάρκεια της εγρήγορσης. Η αστάθεια της κατάστασης της εγρήγορσης υποδηλώνει ότι υπάρχουν πολλαπλοί και παράλληλοι μηχανισμοί μέσω των οποίων μπορεί να αλληλεπιδρούν η εγρήγορση και οι καταστάσεις ύπνου, οι οποίοι μηχανισμοί είναι συμβατοί με αναφορές ανακάλυψης ότι όλο και περισσότερες ουσίες μπορεί να συμμετέχουν στην ταυτόχρονη εμφάνιση ύπνου και εγρήγορσης (Rogers et al., 2003).

Οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν ανάγκη από περίπου 8 ώρες νυχτερινού ύπνου για να έχουν την καλύτερη δυνατή απόδοση στη διάρκεια της ημέρας. Ωστόσο υπάρχουν κάποιοι άνθρωποι που μπορούν να κοιμηθούν μόλις 6 ή και λιγότερες ώρες και να ξυπνήσουν χωρίς να αισθάνονται ανάγκη για περισσότερο ύπνο. Τα άτομα αυτά που έχουν πολύ μικρότερες απαιτήσεις ύπνου, αποδεικνύεται ότι είναι γενετικά προγραμματισμένα για να αρκούνται σε σχετικά λίγες ώρες ύπνου. Σε μία πρόσφατη έρευνα ο Ying με τους συνεργάτες του (2009) για να κατανοήσουν πώς η γενετική μετάλλαξη επηρεάζει τον ύπνο, προχώρησαν σε γενετική τροποποίηση ποντικών, έτσι ώστε να έχουν είτε δύο αντίγραφα του μεταλλαγμένου γονιδίου είτε μόνο ένα. Η μετάλλαξη πραγματοποιήθηκε σε έναν μεταγραφικό καταστολέα (transcriptional repressor) τον hDEC2-P385R που σχετίζεται με έναν αντίστοιχο στον ανθρώπινο φαινότυπο και που σχετίζεται με τον ύπνο.

Τα ποντίκια που μεταφέρουν τη μετάλλαξη αυτή, δοκιμάστηκαν σε ένα προφίλ δραστηριοτήτων και καταγραφών του ύπνου, οι οποίες έδειξαν αύξηση του χρόνου εγρήγορσης και μείωσης του χρόνου του ύπνου, από ό, τι τα ποντίκια ελέγχου σε ένα περιβάλλον στο οποίο είχαν στερηθεί όλα τα εξωτερικά ερεθίσματα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το ρυθμό ύπνου – εγρήγορσης. Σε σύγκριση με τα φυσιολογικά ποντίκια, τα ποντίκια με ένα μεταλλαγμένο γονίδιο κοιμούνταν περίπου 1,2 ώρες λιγότερο, και τα ποντίκια με δύο μεταλλαγμένα γονίδια κοιμούνταν 2,5 ώρες λιγότερο. Επίσης Τα μεταλλαγμένα ποντίκια ανέκαμπταν ταχύτερα από τα φυσιολογικά ποντίκια από την έλλειψη ύπνου.

Καθώς ο άνθρωπος κοιμάται όλο και λιγότερο όσο μεγαλώνει η ηλικία του, παράλληλα παρατηρείται μια σημαντική αύξηση της μάζας του σώματος. Αυτό οδηγεί στην διαπίστωση ότι μεγαλώνοντας ο άνθρωπος, πιθανόν όταν εμφανίζεται το φαινόμενο της συνεχούς ομοιοστατικής μείωσης του χρονικού διαστήματος του

ύπνου, το άτομο είναι εκτεθειμένο σε αλλαγές της λειτουργίας πολλών φυσιολογικών συστημάτων του ανθρώπινου σώματος μέσω ίδιων γονιδιακών μηχανισμών.

3.3. Η κirkάδια διαδικασία (διαδικασία C)

Όπως προαναφέρθηκε η ρύθμιση του κύκλου ύπνου - εγρήγορσης στον άνθρωπο πραγματοποιείται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση ενδογενών κirkάδιων (διαδικασία C) και ομοιοστατικών (διαδικασία S) διαδικασιών.

Το κirkάδιο σύστημα είναι ο μηχανισμός που ελέγχει το βιολογικό ρολόι του ανθρώπου, το οποίο συνδέεται άμεσα με την ύπαρξη διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων όπως το φως και άλλα. Το σύστημα κirkαδιανής χρονομέτρησης των θηλαστικών προσεγγίζεται εννοιολογικά με βάση τρία ξεχωριστά συστατικά (Richardson & Tate, 2000):

- τον κεντρικό ταλαντωτή ή βηματοδότη, με περίοδο που προσεγγίζει τις 24 ώρες,
- τις οδούς εισερχόμενων περιβαλλοντικών σημάτων (input pathway), για την ανίχνευση και τη σηματοδότηση περιβαλλοντικών χρονικών στοιχείων, σχετικά με ερεθίσματα που συγχρονίζουν το βηματοδότη και
- τους παραγόμενους ρυθμούς (κirkάδιους), που ρυθμίζονται από το βηματοδότη, για την έκφραση ρυθμών περιοδικότητας στη βιοχημεία, φυσιολογία και συμπεριφορά του οργανισμού. Οι κirkάδιοι ρυθμοί όταν απουσιάζουν ερεθίσματα που μπορούν να αποσυντονίσουν τον βηματοδότη, λειτουργούν με περίοδο περίπου 24 ωρών.

Ο ρυθμός διατηρείται, σε αμετάβλητες καταστάσεις για 24 ώρες και γι' αυτό πρέπει να γίνει η διάκριση των κirkάδιων από άλλους βιολογικούς ρυθμούς. Η λογική γι' αυτό το κριτήριο είναι να διακριθούν οι κirkάδιοι ρυθμοί από εκείνους τους "προφανείς ρυθμούς" που αποκρίνονται σε εξωτερικά ερεθίσματα. Για παράδειγμα δε θα μπορούσε να χαρακτηριστεί η συμπεριφορά «φοράω τα γυαλιά ηλίου» ως κirkαδιάς ρυθμός, καθώς αν δεν υπάρχει ο ήλιος, η συμπεριφορά δε θα μπορούσε να διατηρηθεί. Ο ρυθμός έχει την ίδια περίοδο για ένα μεγάλο εύρος εξωτερικών παραγόντων έτσι ώστε να διακριθεί από άλλους βιολογικούς ρυθμούς που προκύπτουν λόγω της κυκλικής φύσης μιας αντίδρασης.

3.3.1. Μηχανισμός λειτουργίας του κερκάδιου συστήματος

ι) Ο υπερχιασματικός πυρήνας

Ο Curt Richter το 1965 (όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 536) ήταν ο πρώτος ερευνητής που προσπάθησε να εντοπίσει τα βιολογικά ρολόγια στον εγκέφαλο, γι' αυτό σήμερα θεωρείται πατέρας του κλάδου της χρονοβιολογίας. Στα 1930, αιχμαλώτισε άγριους επίμους, τους εξέτασε σε τροχούς δραστηριότητας και βρήκε ότι τα ζώα έτρεχαν, έτρωγαν και έπιναν όταν τα φώτα ήταν ανοιχτά. Η υπόθεση του Richter ήταν ότι η ρυθμική συμπεριφορά του επίμους και το βιολογικό ρολόι το οποίο ευθυνόταν γι αυτή τη ρυθμική συμπεριφορά του επίμους και το βιολογικό ρολόι το οποίο ευθυνόταν γι αυτή τη ρυθμικότητα ήταν ξεχωριστά πράγματα.

Ο Richter πρότεινε ότι το βιολογικό ρολόι δρούσε έως βηματοδότης για να καθοδηγεί άλλες νευρωνικές δομές όταν θα έπρεπε να παράγουν συμπεριφορές για τις οποίες ήταν υπεύθυνες. Γι αυτό το λόγο, συμπεριφορές όπως να το τρέχουμε, να τρώμε, να πίνουμε, καθώς και οι αλλαγές στη θερμοκρασία του σώματος προκύπτουν όταν ο βηματοδότης λέει στις σχετικές νευρωνικές περιοχές ότι έφτασε η ώρα να ενεργοποιηθούν.

Ο Richter αφού δοκίμασε διάφορους μεταβολικούς, ενδοκρινικούς και νευρολογικούς χειρισμούς για τον επηρεασμό της αυθόρμητης ρυθμικής δραστηριότητας τυφλών επίμους, καταστρέφοντας εναλλακτικά τα επινεφρίδια, τους γεννητικούς αδένες, την υπόφυση, την επίφυση, ή το πάγκρεας, πρότεινε ότι το βιολογικό ρολόι εντοπίζεται κάπου στον εγκέφαλο, αντί να αποτελεί ιδιότητα ολόκληρου του σώματος ή όλων των εγκεφαλικών κυττάρων. Εισάγοντας ένα ηλεκτρόδιο στον εγκέφαλο για να προκαλέσει βλάβη στον εγκεφαλικό ιστό με την παροχή ηλεκτρικού ρεύματος, βρήκε ότι τα ζώα έχασαν τους κερκάδιους ρυθμούς τους μετά από βλάβη στον υποθάλαμο. Ακολούθως, δημιουργώντας πιο διακριτές βλάβες, οι Ralph & Lehman, το 1991 (όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 536), έδειξαν ότι μια περιοχή που ονομάζεται υπερχιασματικός πυρήνας (SCN) δρα ως ένα βιολογικό ρολόι, ο οποίος τοποθετείται στον υποθάλαμο, ακριβώς πάνω (υπέρ) από το οπτικό χίασμα και στον άνθρωπο βρίσκεται σε απόσταση 2 περίπου εκατοστά από τους οφθαλμικούς βολβούς.

Ακριβέστερη όμως εντόπιση του βηματοδότη των κερκάδιων ρυθμών πραγματοποιήθηκε χάρις στις προσπάθειες άλλων ερευνητών.

Επιπλέον στοιχεία για το ρόλο του υπερχιασματικού πυρήνα στους κirkάδιους ρυθμούς προέρχονται από μια αξιοσημείωτη σειρά πειραμάτων που αποδεικνύουν ότι οι νευρώνες του πυρήνα έχουν μια ενδογενή ρυθμική δραστηριότητα (Earmest et al., 1999 όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009 σελ. 536). Ακολουθώντας τα αρχικά πειράματα του Richter, οι ερευνητές βρήκαν ότι εάν οι υπερχιασματικοί πυρήνες έχουν καταστραφεί επιλεκτικά σε τρωκτικά, τα ζώα θα εξασκήσουν αν τρώνε, να πίνουν, να εξασκούνται και να κοιμούνται σε φυσιολογικό ποσοστό χρόνου, αλλά σε τυχαίους χρόνους. Από μόνη της αυτή η αποδιοργανωμένη συμπεριφορά δεν καταδεικνύει τελεσίδικα ότι ο υπερχιασματικός πυρήνας αποτελεί το ρολόι που δίνει οδηγίες για το πότε θα έπρεπε να εκτελούνται αυτές οι δραστηριότητες. Ο υπερχιασματικός πυρήνας θα μπορούσε απλά να είναι ένας ενδιάμεσος σταθμός μεταξύ των υποδοχέων στο μάτι και ενός ρολογιού που βρίσκεται κάπου αλλού, μέσα στον εγκέφαλο. Τρεις άλλοι γενικοί άξονες αποδείξεων φανερώνουν ωστόσο ότι ο υπερχιασματικός πυρήνας αποτελεί πραγματικά το βιολογικό ρολόι.

- Έχει βρεθεί ότι η μεταβολική δραστηριότητα του υπερχιασματικού πυρήνα είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια της φωτεινής περιόδου του κύκλου ημέρας – νύχτας, απ' ότι κατά τη διάρκεια της σκοτεινής περιόδου του κύκλου. Εάν η 2-δεοξυγλυκόζη – μία μορφή γλυκόζης που λαμβάνεται από μεταβολικά ενεργά κύτταρα αλλά δε χρησιμοποιείται από αυτά και δε μπορεί να απομακρυνθεί από αυτά, σημανθεί με μια ραδιενεργό ουσία, τότε τα κύτταρα που είναι περισσότερο ενεργά θα εκπέμψουν θα εκπέμψουν στη συνέχεια περισσότερο ραδιενέργεια. Όταν η 2-δεοξυγλυκόζη εγχέεται σε τρωκτικά, η συσσώρευσή της στον υπερχιασματικό πυρήνα θα πρέπει σχετική με τον ημερήσιο ρυθμό του ζώου, εάν οι νευρώνες στον πυρήνα ευθύνονται για το ρυθμό. Πράγματι, βρέθηκε περισσότερος ιχνηθέτης στον υπερχιασματικό πυρήνα μετά από ενέσεις που γίνονται κατά τη φωτεινή περίοδο του κύκλου ημέρας – νύχτας, σε σχέση με τις ενέσεις που γίνονται κατά τη σκοτεινή περίοδο. Αυτό το πείραμα καταδεικνύει ότι τα υπερχιασματικά κύτταρα, παρουσιάζουν ρυθμική μεταβολική δραστηριότητα και ότι ο στον υπερχιασματικός πυρήνας είναι ειδικός όσον αφορά αυτή τη λειτουργία (εικόνα 4).

- Τα καταγραφικά ηλεκτρόδια που εμφύτευσαν στον υπερχιασματικό πυρήνα φανερώνουν ότι οι νευρώνες σε αυτή την περιοχή είναι περισσότερο ενεργοί

κατά τη διάρκεια της φωτεινής περιόδου του κύκλου απ' ότι κατά τη διάρκεια της σκοτεινής περιόδου.

- Αν κοπούν όλες οι νευρικές οδοί μέσα και έξω από τον υπερχιασματικό πυρήνα, οι νευρώνες του υπερχιασματικού πυρήνα διατηρούν τη ρυθμική τους ηλεκτρική δραστηριότητα (Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 537).



Εικόνα 4. Εικόνα του υπερχιασματικού πυρήνα κατά την ημέρα και τη νύχτα. Από Ηλεκτρονική Πύλη του Ασκληπιακού Πάρκου Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Διαθέσιμη στην ιστοσελίδα <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=896> τελευταία είσοδος στις 1-11-2010.

Αφού οι επιστήμονες απέδειξαν ότι ο υπερχιασματικός πυρήνας ήταν ρυθμικά ενεργός, προσπάθησαν να διαλευκάνουν τον τρόπο με τον οποίο παράγεται αυτή η ρυθμικότητα. Όταν ο υπερχιασματικός πυρήνας αφαιρέθηκε από τον εγκέφαλο, καλλιεργήθηκε σε ένα εργαστηριακό τριβλίο και υποβλήθηκε σε ηλεκτρική καταγραφή, βρέθηκε ότι οι νευρώνες διατηρούν τη ρυθμική τους δραστηριότητα. Επιπρόσθετα, εάν οι νευρώνες ήταν απομονωμένοι ο ένας απ' τον άλλο, ο καθένας από αυτούς είχε ρυθμική δραστηριότητα. Εντούτοις μεμονωμένα κύτταρα φάνηκε ότι είχαν ελαφρά διαφορετικούς ρυθμούς. Αυτή η κυτταρική ιδιαιτερότητα υποδηλώνει, είτε ότι συλλογικά τα κύτταρα εκφράζουν ένα μέσο ρυθμό, είτε ότι ο υπερχιασματικός πυρήνας έχει συστατικά στοιχεία που μπορούν να παράγουν ρυθμούς με διαφορετικές περιόδους, είτε πάλι και τα δύο. Τα ευρήματα από μελέτες στα γονίδια τα οποία ελέγχουν τους ρυθμούς στις φρουτόμυγες υποδηλώνουν ότι υπάρχουν δύο διακριτές ομάδες κερκάδιων νευρώνων οι οποίες μπορεί να ελέγξουν το ρυθμό της μέγιστης κινητικότητας μιας μύγας το βράδυ και το πρωί (Stoleru et al., 2004, όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009 σελ. 537).

Υπάρχουν ενδείξεις για την παρουσία δύο ταλαντωτών μέσα στον υπερχιασματικό πυρήνα στους επίμυες (De la Iglesia et al., 2004, όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009 σελ. 536). Ο ένας από τους ταλαντωτές λαμβάνει άμεσες προβολές από τον αμφιβληστροειδή, ενώ ο άλλος όχι. Η παρουσία διπλών

ταλαντωτών μπορεί να εξηγήσει γιατί όλοι οι ρυθμοί του σώματος δεν αλλάζουν μαζί ως απόκριση σε παροδικές αλλαγές των χρονοδοτών.

Για παράδειγμα τα επίπεδα δραστηριότητας των επίμυων αλλάζουν ταχύτατα ως απόκριση σε αλλαγές της έναρξης της ημέρας, ενώ οι αλλαγές στη θερμοκρασία του σώματος είναι βραδύτερες. Αν εφαρμοστεί στους ανθρώπους αυτό το εύρημα, μπορεί να σημαίνει ότι οι υπνικοί κύκλοι προσαρμόζονται ταχέως σε έναν ταξιδιώτη ο οποίος φτάνει στην Ευρώπη από τη Βόρεια Αμερική, ενώ ο κύκλος της θερμοκρασίας του σώματος που συνοδεύει την περίοδο ύπνου – αφύπνισης εμφανίζει υστέρηση (Kolb & Wishaw, 2009, σελ. 538).

Οι επιστήμονες έχουν βρει επίσης βηματοδότες στον αμφιβληστροειδή και στην επίφυση. Κάποιες συμπεριφορές μπορεί να ρυθμιστούν από εγκεφαλικά κύτταρα – βηματοδότες που είναι ευρέως καταναμημένα. Μεταξύ των άλλων πιθανών βηματοδοτών, περισσότερο έχει μελετηθεί η επίφυση. Λειτουργεί ως βηματοδότης σε συγκεκριμένα είδη πουλιών. Διεγείρεται με το φως που εισάγεται στον εγκέφαλο όχι μέσω του οπτικού συστήματος αλλά μέσω του κρανίου. Όταν τα κεφάλια τέτοιων πουλιών βάζονται μαύρα, οι δραστηριότητες του βηματοδότη της επίφυσης εμποδίζονται. Επειδή η επίφυση μπορεί να ανταποκριθεί άμεσα στο φως, ονομάζεται το «τρίτο μάτι». Στα περισσότερα ζώα εντούτοις, ο υπερχιασματικός πυρήνας αποτελεί τον κύριο βηματοδότη (Kolb & Wishaw, 2009 σελ. 536).

ii) Συγχρονισμός κικκάδιου συστήματος - Χρονοδότες

Συγχρονισμός του κικκάδιου ρυθμού είναι η διαδικασία μέσω της οποίας ένας περιβαλλοντικός παράγοντας, όπως για παράδειγμα ο κύκλος σκοταδιού - φωτός, μπορεί να ρυθμίσει την ενδογενή περιοδικότητα ενός κικκάδιου ρολογιού με τέτοιο τρόπο, ώστε και οι δύο ρυθμοί να επαναλαμβάνονται με την ίδια σχέση φάσης.

Αρκετά χρόνια παλαιότερα, θεωρείτο ότι οι κοινωνικές επαφές αντιπροσώπευαν τις επικρατούσες περιβαλλοντικές χρονικές υποδείξεις για το συγχρονισμό των ανθρώπινων κικκάδιων ρολογιών. Ο Curt Richter (όπως αναφέρθηκε στο κεφ. 1) ανακάλυψε ότι το βιολογικό ρολόι παραμένει ανεπηρέαστο από τα περισσότερα είδη επιδράσεων όπως η τύφλωση ή κώφωση, η στέρηση τροφής ή νερού και άλλων ουσιών. Όπως επισημάνθηκε από τον Wright και τους συνεργάτες του (2001), η ενδογενής Κικκαδιανή περιοδικότητα επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Αυτοί οι παράγοντες συγχρονισμού ορίζονται και ως zeitgebers, όρος

που προέρχεται από τις γερμανικές λέξεις «zeit» που σημαίνει χρόνος και «geber» που σημαίνει δότης.

Για τα παράκτια είδη, οι κύριοι συγχρονιστές είναι οι παλίρροιες, που χαρακτηρίζονται από τις περιόδους εναλλαγής (παλιρροϊκός) και από τον κύκλο των φάσεων της σελήνης, ενώ για τα είδη που ζουν στα σπήλαια παράγοντας συγχρονισμού είναι συχνά οι περίοδοι υγρασίας⁴. Το καβούρι του γένους *Uca*, όταν μεταφέρθηκε από την ατλαντική ακτή της Βόρειας Αμερικής στην ακτή του Ειρηνικού, συνέχισε για λίγες μέρες να αποκρίνεται στις αλλαγές μέρας – νύχτας που επικρατούν στην ατλαντική ακτή, όπου ο ήλιος ανατέλλει και δύει με διαφορά περίπου 3 ωρών. Όταν ένα ζώο που λειτουργεί σύμφωνα μ' ένα τέτοιο ρολόι μεταφερθεί γρήγορα σε ένα άλλο γεωγραφικό σημείο, όπου ο περιβαλλοντικός ρυθμός δε συγχρονίζεται πλέον με τον κύκλο του ζώου, το βιολογικό του ρολόι για λίγο, συνεχίζει να λειτουργεί συγχρονικά με τον αρχικό περιβαλλοντικό ρυθμό, ώσπου σιγά σιγά να προσαρμοστεί. Η θερμοκρασία και ουσίες όπως η καφεΐνη για τον άνθρωπο, είναι παράγοντες που μπορούν να συγχρονίσουν τον 24ωρο βιολογικό ρυθμό ενός θηλαστικού. Τελικά μέχρι τις μέρες μας, πλήθος ερευνών έχει αποδείξει ότι ο κirkάδιος βηματοδότης των θηλαστικών, είναι περισσότερο ευαίσθητος στο φως, συγκριτικά με οποιαδήποτε άλλη χρονική υπόδειξη. Το φως δηλαδή είναι ο κύριος περιβαλλοντικός συντονιστής του κirkάδιου βηματοδότη στους ανθρώπους.

iii) Ρόλος του φωτός στον συγχρονισμό του κirkάδιου ρυθμού

Πέρα από την προφανή προσφορά του φωτός στη ζωή του ανθρώπου που είναι η ικανότητα της όρασης χάρη σε αυτό, υπάρχει ένα πλήθος αντιδράσεων στο ανθρώπινο σώμα που ελέγχονται σε μεγάλο βαθμό από το φως, και ειδικότερα από τον κύκλο φως - σκοτάδι.

Αν και ο SCN περιγράφηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1920 από τον Gurdjian, η σημασία του όσον αφορά σε σχέση με τους κirkάδιους ρυθμούς έγινε γνωστή πολύ αργότερα. Ο πρώτος επιστήμονας που διαπίστωσε την ύπαρξη της οδού εισαγωγής δεδομένων φωτός και ως επακόλουθο το ρόλο του SCN, ήταν ο Robert Moore, τη δεκαετία του 1970 (Moore et al., 1972, όπως αναφέρεται στο Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών τ.53, σελ. 126). Ο Moore

⁴ Circadian rhythms, Physiological Basis of Sleep and Wakefulness, Retrieved 2009, διαθέσιμα στον διαδικτυακό τόπο <http://sleep.health.am/sleep/more/your-guide-tohealthy-sleep-introduction/> τελευταία πρόσβαση στις 2-10-2010

χρησιμοποιώντας ραδιενεργά σημασμένα αμινοξέα κατάφερε να ταυτοποιήσει την ύπαρξη της αμφιβληστροειδο - υποθαλαμικής οδού (RHT), η οποία προσεκβάλει στο SCN. Η λειτουργία αυτής της οδού εδραιώθηκε στη δεκαετία του 1970, μετά από τη διαπίστωση μίας σειράς διαταραχών του SCN. Αποδείχθηκε δηλαδή ότι η ικανότητα των οργανισμών να αντεπεξέρχονται ή να ανταποκρίνονται σε συμπεριφορές που είναι χρονικά ειδικά καθορισμένες, εξαρτάται από το συγχρονισμό του ενδογενούς «ρολογιού» τους με τον περιβαλλοντικό χρόνο.

Με το ίδιο αντικείμενο ασχολήθηκαν και ο Berson με τους συνεργάτες του (2002), οι οποίοι επιβεβαίωσαν ότι οι πληροφορίες σχετικά με το φως, καθίστανται αντιληπτές μέσω ειδικών φωτοευαίσθητων κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, τα οποία έχουν άμεσες προβολές στον SCN, ακριβώς δηλαδή στη θέση εντόπισης του κερκάδιου βηματοδότη των θηλαστικών. Στη μελέτη που διεξήγαγαν, χρησιμοποίησαν ποντίκια, των οποίων τα ραβδία και τα κωνία είχαν καταστραφεί πλήρως. Έτσι έδειξαν ότι τα ποντίκια διαθέτουν επιπρόσθετους οφθαλμικούς φωτοϋποδοχείς, οι οποίοι τους επιτρέπουν να ελέγχουν την κερκάδια ρυθμικότητα. Αυτό υποδηλώνει ότι διαφορετικοί φωτοϋποδοχείς στον αμφιβληστροειδή είναι κυρίως υπεύθυνοι για το συντονισμό των κερκάδιων ρυθμών, οι οποίοι όμως, δρουν συμπληρωματικά με το σύστημα ραβδίων/κωνίων που είναι υπεύθυνα για τη μετάδοση της οπτικής πληροφορίας.

Κάθε μεμονωμένο νευρικό κύτταρο του υπερχιασματικού πυρήνα έχει τον δικό του ρυθμό ταλάντωσης. Το σύνολό τους όμως, συντονίζεται σε έναν κοινό ρυθμό, περιόδου 24 ωρών και 1/4 περίπου ωρών, ο οποίος επηρεάζει στη συνέχεια μεγάλο αριθμό οργανικών λειτουργιών και περιφερικών ταλαντωτών. Αυτό εξασφαλίζεται με τη διαρκή ροή σημάτων προς τα νευρικά κύτταρα του υπερχιασματικού πυρήνα. Το σύστημα που στοχεύει στη συλλογή φωτός για τη ρύθμιση του κεντρικού ρολογιού του εγκεφάλου, στον άνθρωπο είναι λιγότερο ευαίσθητο από το οπτικό σύστημα. Τα ειδικά αυτά γαγγλιακά κύτταρα, τα οποία αποτελούν περίπου το 1-2% του συνόλου των γαγγλιακών κυττάρων, περιέχουν τη φωτοχρωστική ουσία μελανοψίνη, η οποία είναι διαφορετική από τις οψίνες των κωνίων και των ραβδίων και η οποία είναι πιο ευαίσθητη στην κυανή περιοχή του οπτικού φάσματος (μήκους κύματος περίπου 480 nm). Οι νευράξονες των κυττάρων αυτών σχηματίζουν την αμφιβληστροειδο-υποθαλαμική δεσμίδα, η οποία καταλήγει στον υπερχιασματικό πυρήνα, και ιδιαίτερα στο έξω-κοιλιακό τμήμα αυτού. Τα νευρικά κύτταρα του τμήματος αυτού προβάλλουν σε διάφορες υποθαλαμικές

περιοχές, αλλά και στο έσω-ραχιαίο τμήμα του υπερχιασματικού πυρήνα, στο οποίο, έχει διαπιστωθεί απώλεια νευρώνων, σε ανοιακούς ασθενείς με διαταραχές στον κερκάρδιο κύκλο τους (Khalsa et al., 2003).

Πρόσφατα ο Refinetti (2006) έδειξε ότι υπάρχουν περισσότερες από μια οδοί μετάδοσης του ερεθίσματος του φωτός. Δηλαδή υπάρχουν αρκετά, διαφορετικής προέλευσης μονοπάτια εισόδου, μέσω των οποίων ο SCN λαμβάνει δεδομένα από το περιβάλλον με σκοπό τον συγχρονισμό του με αυτό. Τρία από αυτά θεωρούνται σημαντικότερα:

- Το πρώτο έρχεται από τον αμφιβληστροειδή (γαγγλιακά κύτταρα) διαμέσου της αμφιβληστροειδο - υποθαλαμικής οδού (retinohypothalamic tract – RHT) με την χρήση γλουταμινικού ως νευροδιαβιβαστή. Η RHT συνδέεται με τον πυρήνα του υπερχιασματικού πυρήνα και μεταφέρει εκεί δεδομένα σχετικά με την αντίληψη φωτός. Αυτά τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς περιέχουν τη φωτοχρωστική μελανοψίνη η οποία αλλάζει την τρισδιάστατη δομή της κατά την παρουσία φωτός και στέλνει νευρικές ώσεις στον SCN.

- Το δεύτερο μονοπάτι είναι ο διαγονατώδης σύνδεσμος (intergeniculate leaflet, IGL), ο οποίος λαμβάνει δεδομένα από τον αμφιβληστροειδή αλλά η πορεία του διαχωρίζεται από του RHT και μέσω του θαλάμου καταλήγει και αυτό στον πυρήνα του SCN. Ο διαγονατώδης σύνδεσμος καταλήγει στο γονατουποθαλαμικό δεμάτιο (geniculo - hypothalamic tract, GHT) και χρησιμοποιεί σαν νευροδιαβιβαστή το νευροπεπτίδιο Ψ (NPY). Ο διαγονατώδης σύνδεσμος φαίνεται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον συγχρονισμό από χρονοδότες άσχετους με το φως, όπως η κινητική δραστηριότητα.

- Το τρίτο κύριο μονοπάτι εισόδου προέρχεται από τους πυρήνες της ραφής (raphe nuclei) και χρησιμοποιεί την σεροτονίνη ως νευροδιαβιβαστή και θεωρείται πως και αυτό μεταφέρει δεδομένα που δε σχετίζονται με το φως. Τα δύο τελευταία μονοπάτια εισόδου πιστεύεται πως μεταφέρουν πληροφορία τόσο φωτεινού όσο και μη φωτεινού ερεθίσματος στο κύριο βιολογικό μας ρολόι.

Ωστόσο κατά έναν τρόπο, πολλοί ζωντανοί οργανισμοί (πχ. τυφλοπόντικας) μπορούν να διατηρούν το ενδογενές τους ρολόι παρά την απουσία εξωτερικών ερεθισμάτων, γεγονός που φανερώνει την ισχύ των κερκαδικών ρυθμών και την άμεση επίδραση τους στη ζωή των ζωντανών οργανισμών.

Ένας τρόπος για να εξετάσουμε εάν η διατήρηση του κικκάδιου ρυθμού αποκτιέται με κάποιο άλλο τρόπο εκτός των εξωτερικών ερεθισμάτων, όπως η μάθηση, είναι να διατηρήσουμε ζώα από τη γέννησή τους σε ένα περιβάλλον όπου δεν υπάρχουν καθόλου χρονοδότες. Σε πειράματα όπου τα ζώα έχουν μεγαλώσει σε συνεχές σκοτάδι, η συμπεριφορά των ζώων γίνεται και πάλι ρυθμική. Είναι επίσης πιθανό τα κύτταρα στον υπερχιασματικό πυρήνα του εμβρύου να αποκτούν τη ρυθμικότητα από τη μητέρα, αλλά πειράματα όπου τα ζώα έχουν διατηρηθεί χωρίς περιβαλλοντικά στοιχεία συγχρονισμού για ένα αριθμό γενεών, κάθε γενιά συνεχίζει να έχει ρυθμική συμπεριφορά. Ακόμα και αν η μητέρα έχει υποστεί βλάβη στον υπερχιασματικό πυρήνα και επομένως η συμπεριφορά της δεν είναι ρυθμική, η συμπεριφορά του απόγονου είναι ρυθμική. Γι' αυτό το λόγο, φαίνεται ότι η ρυθμικότητα δεν αποκτιέται με μάθηση.

Μια σειρά ενδείξεων που υποστηρίζει την ιδέα ότι τα κύτταρα στον υπερχιασματικό πυρήνα είναι γενετικά προγραμματισμένα για ρυθμικότητα, προέρχεται από μελέτες που έχουν διεξαχθεί από τον Martin Ralph και τους συνεργάτες του με τη χρήση τεχνικών μεταμόσχευσης (Ralph & Lehman, 1991 όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009 σελ. 538). Πρώτα τα χάμστερ υποβάλλονται σε συνεχές αμυδρό φως ή συνεχές σκοτάδι, για να εγκαταστήσουν τους ανεξάρτητους ρυθμούς τους. Τότε καταστρέφεται ο υπερχιασματικός τους πυρήνας, που ακολουθείται από μια ακόμα διαδικασία για να δείξει ότι η βλάβη έχει καταργήσει τη ρυθμικότητά τους. Τέλος, τα χάμστερ λαμβάνουν μοσχεύματα υπερχιασματικών κυττάρων που έχουν ληφθεί από χάμστερ που ήταν έμβρυα. Ύστερα από περίπου 60 ημέρες, τα χάμστερ επιδεικνύουν ξανά ρυθμική δραστηριότητα, γεγονός που αποδεικνύει ότι τα μεταμοσχευμένα κύτταρα έχουν ενσωματωθεί στον εγκέφαλο ξενιστή και είναι υπεύθυνα για την ανασύσταση της ρυθμικής συμπεριφοράς.

Σε περαιτέρω πειράματα ο Ralph και οι συνεργάτες του αναγνώρισαν και διασταύρωσαν επιλεκτικά χάμστερ που είχαν ένα 20ωρο ρυθμό. Ονόμασαν το γονίδιο για το σύντομο ρυθμό tau. Εάν κατέστρεφαν τον υπερχιασματικό πυρήνα σε ένα γενετικά φυσιολογικό χάμστερ με μια 24ωρη περίοδο και μετά μεταμόσχευαν στην κοιλότητα αυτή κύτταρα από ένα έμβρυο χάμστερ που χαρακτηριζόταν από 20ωρη περίοδο, το χάμστερ που είχε προηγουμένως 24ωρη περίοδο, εκδήλωνε την 20ωρη περίοδο του χάμστερ με το γονίδιο tau.

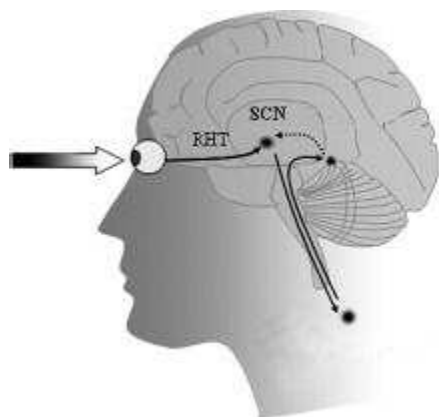
Ο David Earnest και οι συνεργάτες του (1999) (όπως αναφέρεται στο Kolb & Wishaw, 2009 σελ. 539), προχώρησαν τη μεθοδολογία της μεταμόσχευσης ένα βήμα

παραπέρα. Συνέλεξαν κύτταρα από τον υπερχιασματικό πυρήνα επίμυος και τα χρησιμοποίησαν για να παράγουν μια αθάνατη κυτταρική γραμμή. Χορηγώντας σε κάθε γενιά κυττάρων 2-δεοξυγλυκόζη, μπόρεσαν να αποδείξουν ότι ο ρυθμός των κυττάρων περνούσε από τη μια γενιά κυττάρων στην άλλη.

Στη συνέχεια μεταμόσχευσαν κύτταρα από την αθάνατη κυτταρική γραμμή στους επίμυες που είχαν υποστεί βλάβες στον υπερχιασματικό πυρήνα και αποκατέστησαν τον κερκάδιο ρυθμό στους επίμυες. Γι' αυτό το λόγο ο χρόνος που έχει κωδικοποιηθεί στους νευρώνες του υπερχιασματικού πυρήνα, μπορεί να θεωρηθεί αθάνατος, καθώς πέρασε από τη μια γενιά χάμστερ στην άλλη ή από τον ένα νευρώνα του υπερχιασματικού πυρήνα που βρίσκεται σε καλλιέργεια στον επόμενο, ή από ένα χάμστερ σε μια καλλιέργεια νευρώνων ή το αντίστροφο (Kolb & Wishaw, 2009 σελ. 539).

iv) Μελατονίνη, η ορμόνη του κερκάδιου ρυθμού

Ο υπερχιασματικός πυρήνας λαμβάνει τις πληροφορίες για τον φωτισμό μέσω του ματιού. Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας του ματιού, εκτός από τους φωτοδέκτες, περιλαμβάνει και κάποια φωτοευαίσθητα αμφιβληστροειδικά κύτταρα. Σε αυτά τα κύτταρα περιέχεται μια ευμετάβλητη χρωστική ουσία (η μελανοψίνη) η οποία υφίσταται φυσικές ή χημικές αλλαγές με το φως και η οποία καταλήγει στον υπερχιασματικό πυρήνα μεταφέροντας την πληροφορία. Ο υπερχιασματικός πυρήνας λαμβάνει έτσι την πληροφορία κατά την διάρκεια της ημέρας την διαβιβάζει στον κωνοειδή αδένα (ή επίφυση) ο οποίος στη συνέχεια παράγει μια ορμόνη, την μελατονίνη (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση των νευρωνικών οδών για την είσοδο πληροφοριών ως προς τη φωτεινότητα στο κερκάδιο σύστημα. Οι πληροφορίες του φωτός από τους οφθαλμούς ταξιδεύουν προς το υπερχιασματικό πυρήνα (SCN) μέσω της αμφιβληστροειδο-υποθαλαμικής οδού (RHT). Ακολούθως, ο SCN παρέχει σήματα προς

τον αδένα της υπόφυσης μέσω του άνω αυχενικού γαγγλίου, προς αναστολή της παραγωγής μελατονίνης. Επί απουσίας φωτός, η αναστολή αυτή καταργείται. Από Ηλεκτρονική Πύλη του Ασκληπιακού Πάρκου Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Διαθέσιμη στην ιστοσελίδα <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=896> τελευταία είσοδος στις 1-11-2010.

Η επίφυση είναι ένας ενδοκρινής αδένας, αλλά αποτελεί και νευροενδοκρινικό όργανο, δηλαδή προϋπόθεση για την παραγωγή από αυτήν ορμονών, είναι η άφιξη νευρικών ώσεων. Βρίσκεται στον εγκέφαλο και σύμφωνα με τον Γάλλο φιλόσοφο Rene Descartes θεωρείται η θέση της ψυχής (Beyer et al., 1998 όπως αναφέρεται στο Black et al., 2004). Το κύριο ορμονικό προϊόν της είναι η μελατονίνη (N-ακετύλο-5-μεθοξυτροπταμίνη). Η ορμόνη μελατονίνη είναι φυλογενετικά ένα πολύ παλιό μόριο που παράγεται από την τρυπτοφάνη και δεν αποτελεί μοναδικό προϊόν της επίφυσης. Έχει βρεθεί επίσης στα δροσόφιλα όπως η *Drosophila melanogaster*, στα μάτια του *Locusta migratoria* και σε διάφορα άλλα είδη που δεν διαθέτουν επίφυση. Εκτός όμως από το ζωικό βασίλειο, βρέθηκε και στα φυτά. Ερευνήθηκε η παρουσία της σε 24 είδη φυτών, όπου εντοπίστηκε σε όλα και η υψηλότερη συγκέντρωσή της παρατηρήθηκε στα φυτά της οικογένειας του ρυζιού. Η δομή της μελατονίνης από τον άνθρωπο μέχρι τα μονοκύτταρα φύκη, είναι ακριβώς η ίδια. Η ομοιότητα αυτή είναι σπάνια στη βιολογία και δείχνει το πόσο σημαντικό είναι αυτό το μόριο για τη ζωή. Σε όλες τις μορφές ζωής που έχουν μελετηθεί, η ορμόνη αυτή εκκρίνεται κατά τον ίδιο κιρκάδιο ρυθμό, με τα υψηλότερα επίπεδά της να παράγονται κατά τη διάρκεια της νύχτας (Black et al., 2004).

Η μελατονίνη από την απομόνωσή της το 1958 από τον Lerner με τους συνεργάτες του (όπως αναφέρεται στο Witt et al., 2003) και για αρκετές δεκαετίες θεωρείτο ορμόνη που ενέχεται στον έλεγχο των ημερήσιων ή κιρκάδιων ρυθμών, της εποχικής αναπαραγωγής των ζώων αλλά και του πολλαπλασιασμού καρκινικών κυττάρων και της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Πολλά όμως από τα χαρακτηριστικά της μελατονίνης τη διαφοροποιούν από τις κλασικές ορμόνες:

- Δεν συντίθεται μόνο στην επίφυση αλλά και σε άλλα όργανα που δεν είναι ενδοκρινή (αμφιβληστροειδής, έντερο κ.ά.).
- Δεν εκκρίνεται αποκλειστικά και μόνο στη συστηματική κυκλοφορία αλλά διαχέεται και στην Τρίτη κοιλία του εγκεφάλου και μέσω αυτής της οδού δρα στο γειτονικό νευρικό ιστό, εμφανίζει δηλαδή και παρακρινή δράση.

- Σε αντίθεση με άλλες ορμόνες, δεν αποθηκεύεται στον αδένα παραγωγής της (επίφυση) και δεν υπάρχει αρνητική ή θετική ανάδραση (feedback) ακόμα και μετά από εξωγενή χορήγησή της.
- Δρα με τρεις διακριτούς κυτταρικούς μηχανισμούς: μέσω υποδοχέων της, μεμβρανικών ή ενδοκυττάρων-πυρηνικών, αλλά και ως αποδέκτης ελευθέρων ριζών (Witt et al., 2003).

Η μελατονίνη είναι ένα μικρό μη φορτισμένο μόριο υψηλά υδρόφοβο, σταθερή στους 4° C και παρουσιάζει οπτική απορρόφηση σε μήκος κύματος 278nm. Συντίθεται και εκκρίνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας (darkness hormone) και η παραγωγή της αποτελεί αυστηρά συντηρητικό εξελικτικό φαινόμενο. Η έκκρισή της εξαρτάται από τη διάρκεια της νύχτας. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της νύχτας, τόσο μεγαλώνει και η διάρκεια της έκκρισής της, ενώ το φως κατά τη διάρκεια της νύχτας οδηγεί σε μείωση της παραγωγής της.

Η τρυπτοφάνη προσλαμβάνεται από τα κύτταρα της επίφυσης, μετατρέπεται σε σεροτονίνη και αυτή με τη σειρά της σε μελατονίνη σε μια διαδικασία δύο βημάτων στην οποία συμμετέχουν δύο ένζυμα. Η σύνθεσή της, εκτός από το φως, επηρεάζεται από παράγοντες του περιβάλλοντος, όπως τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία και η θερμοκρασία, ενώ όσον αφορά τον παράγοντα του φωτός, ιδιαίτερη σημασία έχουν οι παράμετροι του όπως η διάρκεια, η ένταση και το μήκος κύματος. Η παραγωγή της μελατονίνης είναι ρυθμική και το βράδυ παρατηρείται η μεγαλύτερη συγκέντρωση, η οποία στους ενήλικες είναι 60-70 pg/ml (Spadoni et al., 1997).

Η ορμόνη αυτή είναι αυτή που θα ρυθμίσει εντέλει τους κίρκαδικούς ρυθμούς (Richardson & Tate, 2000). Η έκκριση της μελατονίνης αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας όταν το φως απουσιάζει, προκαλώντας τη νύστα και υποχωρεί κατά τη διάρκεια της ημέρας όταν υπάρχει διαθέσιμο φως. Η στενή αυτή σχέση ανάμεσα στο φως και στην ορμόνη μελατονίνη καθιστά το πρώτο πολύ σημαντικό παράγοντα έως απαραίτητο για την ομαλή λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Ο υπερχιασματικός πυρήνας επίσης διαχειρίζεται κεντρικές λειτουργίες που συγχρονίζονται με τον κύκλο του ύπνου-εγρήγορσης όπως η θερμοκρασία του σώματος καθώς και αλλαγές στην πίεση του αίματος στην καρδιακή συχνότητα και στον μεταβολισμό γενικότερα.

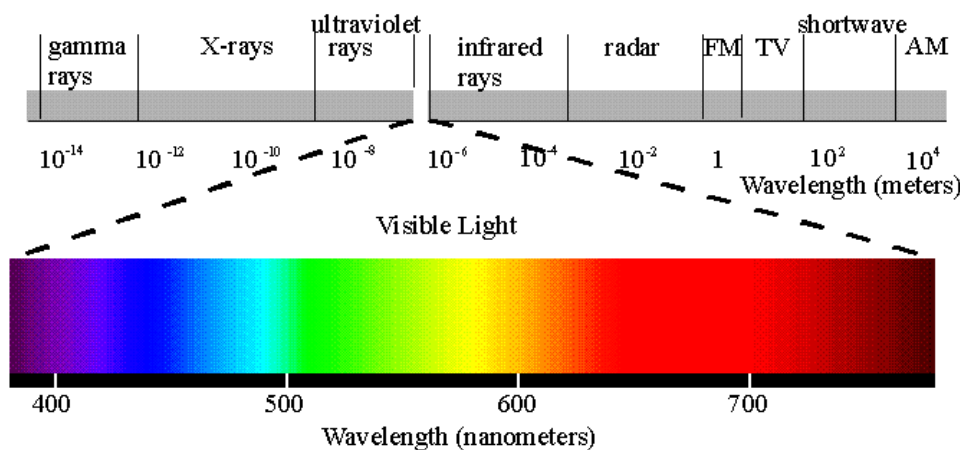
Εδώ εμφανίζεται ο συσχετισμός μεταξύ ύπνου, κικκάδιου συστήματος, μελατονίνης και συνεπώς, ύπνου και φωτός. Οι ρυθμοί με τους οποίους παράγεται και διανέμεται η ορμόνη μελατονίνη στα διάφορα σημεία του σώματος παίζουν σημαντικό ρόλο στο χρονοισμό του κικκάδιου ρολογιού. Ο κύκλος φως - σκοτάδι μπορεί να ελέγξει τους ρυθμούς αυτούς παραγωγής μελατονίνης, δημιουργώντας έτσι τις προϋποθέσεις για επαναρύθμιση του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης πάλι σε πρότυπα που ακολουθούν το μοντέλο των 24 ωρών.

Αν αποστερήσουμε από τον ανθρώπινο οργανισμό πλήρως το φώς, το βιολογικό του ρολόι θα λειτουργεί και πάλι με περιοδικότητα όμως ελαφρώς πιο μεγάλης διάρκειας (λίγο μεγαλύτερη από 24 ώρες). Όμως, εξαιτίας του ηλιακού φωτός (ή άλλων ερεθισμάτων) το βιολογικό μας ρολόι αναπροσαρμόζεται στην 24ωρη περιοδικότητα του ήλιου.

Ο Vitaterna και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μερικά πειράματα χρησιμοποιώντας δυνατό φώς για να βηματοδοτήσουν τους ανθρώπινους κικκάδιους ρυθμούς, επιβεβαιώνοντας για ακόμα μια φορά ότι ο κύκλος φωτός - σκοταδιού αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες συγχρονισμού του ενδογενούς κικκάδιου βηματοδότη στους ανθρώπους (Vitaterna et al., 2001). Σύμφωνα με την έρευνα αυτή, το φως έχει την δυνατότητα να επαναριθμήσει το βιολογικό ρολόι. Η δυνατότητα αυτή του φωτός εξαρτάται από την καμπύλη της φάσης απόκρισης (Phase response Curve). Αναλόγως της φάσης του ύπνου, το φως μπορεί να προωθήσει ή να καθυστερήσει τον κικκάδιο ρυθμό. Η απαραίτητη ποσότητα φωτός που απαιτείται για αυτόν τον επαναπροσδιορισμό ποικίλλει από είδος σε είδος. Για παράδειγμα πολύ χαμηλότερα επίπεδα φωτός απαιτούνται για να επαναριθμήσουν τα ρολόγια στα νυκτερινά τρωκτικά από ότι στους ανθρώπους. Εκτός από την ένταση τους φωτός, το μήκος κύματος (ή χρώμα) του φωτός είναι ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τον βαθμό στον οποίο το κικκάδιο ρολόι επαναρυθμίζεται.

Η φασματική ευαισθησία του κικκάδιου συστήματος είναι πολύ διαφορετική από την ευαισθησία του βοθρίου (fovea) που εκτελεί όλη τη λειτουργία της όρασης. Διαφορετικά μήκη κύματος ακτινοβολίας έχουν διαφορετική επίδραση στο κικκάδιο σύστημα. Στην εικόνα 6 φαίνεται το φάσμα ορατής ακτινοβολίας. Μία μελέτη πάνω σε αυτό το ζήτημα έχει δείξει ότι μικρότερα μήκη κύματος κοντά στην μπλε περιοχή, καταστέλλουν πιο αποτελεσματικά την εκροή της μελατονίνης και επομένως επηρεάζουν εντονότερα το κικκαδικό σύστημα από ότι μεγαλύτερα μήκη κύματος κοντά στην ερυθρή περιοχή το υφάσματος (Sasseville, 2006). Επίσης έχει

εξακριβωθεί ότι το πλήρες φάσματος λευκό φως (broad spectrum) μπορεί να καταστείλει την εκροή μελατονίνης και να αλλάξει βαθμιαία τους ρυθμούς που παράγεται στο σώμα. Αυτό απορρέει από το γεγονός ότι στο πλήρους φάσματος φως συμπεριλαμβάνονται όλα τα μήκη κύματος και συνεπώς και εκείνα τα μικρά που είναι υπεύθυνα κατά κύριο λόγο για την καταστολή της μελατονίνης.



Εικόνα 6. Φαίνεται το φάσμα ορατής ακτινοβολίας, διαθέσιμο στην ιστοσελίδα www.lrc.rpi.edu/programs/lightHealth/pdf/moreThanVision.pdf.

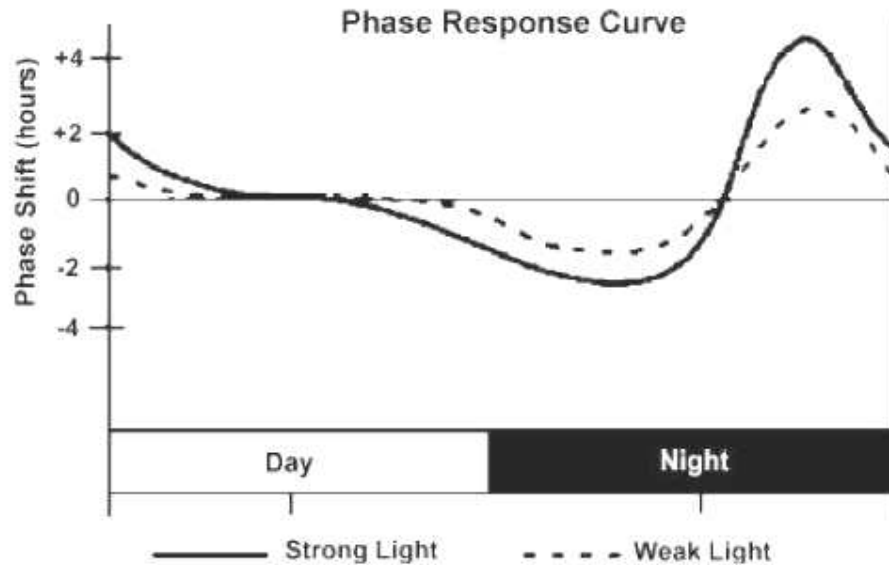
Ειδικότερα σε ακόμα μια προηγούμενη μελέτη των Wright και των συνεργατών του (2004), σε 42 άτομα έγινε μια προσπάθεια να εντοπιστούν εκείνα τα μήκη κύματος ακτινοβολίας στα οποία το κιρκάδιο σύστημα παρουσιάζει έντονη ευαισθησία. Για την εξαγωγή και σύγκριση των αποτελεσμάτων, έγιναν ποιοτικές αναλύσεις του σάλιου που παράχθηκε μετά από τις διάφορες μετρήσεις έτσι ώστε να υπολογιστούν τα επίπεδα μελατονίνης. Μία φορητή συσκευή που διέθετε λαμπτήρες LED ειδικά τοποθετημένα στο σκελετό γυαλιών χρησιμοποιήθηκε για το πείραμα. Το φως από κάθε λαμπτήρα LED είχε κατεύθυνση προς το κέντρο της κόρης του ματιού σε απόσταση 12 mm, ενώ έγιναν υπολογισμοί για τέσσερις περιπτώσεις μηκών κύματος: 660 nm που αντιστοιχεί σε κόκκινο φως, 595 nm που αντιστοιχεί σε πορτοκαλί φως, 525 nm που παράγει πράσινο φως, 497 nm που παράγει μπλε-πράσινο και 470 nm που αντιστοιχεί σε μπλε φως. Όλες αυτές οι περιπτώσεις συγκρίθηκαν με τη συνθήκη έλλειψης φωτισμού, που αποτέλεσε την συνθήκη ελέγχου. Οι συμμετέχοντες κλίθηκαν να παρακολουθήσουν τηλεόραση φορώντας αυτά τα γυαλιά και στη συνέχεια έγιναν οι μετρήσεις με την ανάλυση του σάλιου. Από τα αποτελέσματα φαίνεται πως για μήκη κύματος από 470 έως και 525 nm είχαμε πρόοδο στη φάση της εκροής της μελατονίνης κατά 45-60 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύχτας. Οι μετρήσεις για τις περιπτώσεις των μηκών κύματος από 595

ως 660 nm, καθώς και για την περίπτωση έλλειψης φωτισμού δεν έδειξαν σημαντικές φάσεις προόδου της εκροής της ορμόνης. Έτσι όπως φαίνεται, τα μικρά μήκη κύματος μπορούν να επαναριθμήσουν το κερκάρδιο σύστημα πιο αποδοτικά από ότι μεγάλα μήκη, καθώς αυτό παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία στα πρώτα.

ν) Η χρονική στιγμή

Η λειτουργία του οπτικού συστήματος φαίνεται να μην παρουσιάζει σημαντικές διαφοροποιήσεις στην χρονική στιγμή της έκθεσής στο φως. Ανταποκρίνεται στα ερεθίσματα του φωτός, οποιαδήποτε στιγμή της μέρας ή της νύχτας, είτε πρόκειται για φυσικό ή για τεχνητό φωτισμό. Ωστόσο δεν ισχύει το ίδιο και για την λειτουργία του κερκάρδιου συστήματος, όπου τα χρονικά εξαρτώμενα χαρακτηριστικά του φωτός είναι πολύ σημαντικά για την λειτουργία του συστήματος και πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη κατά τη διενέργεια μετρήσεων και παρατήρησης.

Οι έρευνες αποκάλυψαν πως η αντίδραση των οργανισμών στην επίδραση του φωτός εξαρτάται από την φάση του κύκλου στην οποία θα δράσει. Έτσι, η έκθεση σε φως κατά την διάρκεια του αρχικού κομματιού της υπό φυσιολογικές συνθήκες σκοτεινής περιόδου, γενικά οδηγεί σε καθυστέρηση φάσης ενώ η έκθεση σε φως στο τελικό κομμάτι της κανονικά σκοτεινής περιόδου γενικά οδηγεί σε προώθηση φάσης (phase advance). Το μέγεθος της αλλαγής φάσης εξαρτάται από τον χρόνο που γίνεται αλλά και από την ένταση του φωτός που προσπίπτει. Με δεδομένη τη χρονική στιγμή επίδρασης, όσο φωτεινότερος είναι ο παλμός τόσο μεγαλύτερη η αλλαγή φάσης. Αναλόγως του χρονικού σημείου της έκθεσης, το φως μπορεί να προκαλέσει πρόοδο στη φάση, καθυστέρηση ή ακόμα και να μην έχει καμία επίδραση στον χρονισμό του κερκαδικού ρολογιού. Όταν το φως εφαρμόζεται στο πρώτο μισό της νύχτας, το βιολογικό ρολόι ρυθμίζεται εκ νέου με μία καθυστερημένη φάση (phase delayed), ενώ όταν ο ίδιος φωτισμός εφαρμοστεί στο δεύτερο μισό της νύχτας, το βιολογικό ρολόι θα επαναρυθμιστεί σε μία προχωρημένη φάση (phase advanced) (Εικόνα 6). Οι σημαντικότερες αλλαγές και επαναριθμήσεις στις φάσεις αυτές συμβαίνουν κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας, όπου τα επίπεδα της μελατονίνης είναι υψηλά, σε σχέση με την ημέρα όπου τα επίπεδα αυτά είναι στα χαμηλότερά τους, λόγω της ύπαρξης φωτός (Figueiro et al., 2003).



Εικόνα 6. Η επίδραση του φωτισμού στη φάση προώθησης του κικκάδιου ρολογιού στις περιπτώσεις της ημέρας και της νύχτας (από Figueiro et al., 2003).

Αυτό επιβεβαιώνεται και από τη δράση σχηματισμού και έκκρισης της μελατονίνης. Όπως προαναφέρθηκε η μελατονίνη επηρεάζει τους κικκάδιους ρυθμούς μέσω της αλληλεπίδρασης της με ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στα κύτταρα του SCN. Η έναρξη του σκότους διεγείρει τον αμφιβληστροειδή να στείλει διεγερτικά σήματα στον υπερχιασματικό πυρήνα που με τη σειρά του διεγείρει την επίφυση. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο η ανάπτυξη της διάθεσης για ύπνο την ημέρα συνήθως δεν εκφράζεται επειδή σε αυτήν εναντιώνεται μια διαδικασία εγρήγορσης που παράγεται στον υπερχιασματικό πυρήνα. Η έκκριση της μελατονίνης δυο ώρες πριν την έκλυση της διάθεσης για ύπνο (άνοιγμα πύλης του ύπνου) προωθεί τον ύπνο, διότι εξασθενίζει την εξαρτώμενη από τον υπερχιασματικό πυρήνα διαδικασία εγρήγορσης. Δηλαδή ελέγχεται η χρονική μετάβαση από την ημέρα στη νύχτα (έκκριση μελατονίνης) καθώς και η χρονική μετάβαση από τη νύχτα στην ημέρα (διακοπή έκκρισης μελατονίνης). Ένας απ τους μηχανισμούς με τους οποίους η μελατονίνη ρυθμίζει τη διάθεση προς ύπνο, είναι το θερμορυθμιστικό σύστημα. Πιθανή απόδειξη γι' αυτό αποτελεί η φυσική γειτνίαση των κέντρων ελέγχου τους, στον πρόσθιο υποθάλαμο, ο υπερχιασματικός και ο προοπτικός πυρήνας για τη μελατονίνη και τη θερμορύθμιση αντίστοιχα. Έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση μελατονίνης στις 17:00 ώρα δεν επηρεάζει τη διαδικασία του ύπνου, ενώ χορήγηση 2 ώρες πριν τον ύπνο ή κατά τη διάρκεια του ύπνου βελτιώνει σημαντικά αυτή τη

διαδικασία (Haimon et al., 1995, όπως αναφέρεται στο Γαλανοπούλου Κούβαρη & Μιχαηλίδου, 2001).

vi) Άλλοι παράγοντες συγχρονισμού

Παρότι όμως ο κύκλος φωτός σκοταδιού θεωρείται ως ο κύριος και ισχυρότερος χρονοδότης, άλλοι παράγοντες όπως οι κοινωνικές συναναστροφές, η δραστηριότητα, η άσκηση αλλά και η θερμοκρασία μπορούν να τροποποιήσουν τη φάση του κύκλου. Το ενδιαφέρον με την αλλαγή θερμοκρασίας είναι ότι μπορεί να επηρεάσει την φάση του κύκλου χωρίς ουσιαστικά να αλλάξει τον ρυθμό του κύκλου. Αυτό σημαίνει πως μπορεί να ξεκινάει πιο νωρίς ή αργά από την κανονική ώρα αλλά να έχει την ίδια διάρκεια (Vitaterna et al., 2001).

Υψηλά επίπεδα GABA και του βιοσυνθετικού του ενζύμου γλουταμική δεϋδρογενάση (GAD) είναι παρόντες στον υποθάλαμο του ανθρώπου, του ποντικού και πιθήκου. Η παρουσία ενός μεγάλου αριθμού GABA-εργικών κυττάρων εντός του SCN προτείνει ένα σημαντικό ρόλο του GABA στη νευρωνική ρύθμιση των ενδογενών κιρκάδιων κύκλων (Belenky et al., 2003). Η έγχυση GABA προκαλεί αναστολή της νευρωνικής λειτουργίας, το επίπεδο της οποίας εξαρτάται από την ώρα της έγχυσης. Γι' αυτό το λόγο η προκαλούμενη από το GABA αναστολή της νευρωνικής δραστηριότητας μπορεί να αντιπροσωπεύει τη νευροχημική βάση για αλλαγές στη φάση και/ή περίοδο. Αυτή η παραδοχή ενισχύεται από το φαινόμενο ότι η μπικουκουλίνη, ένας ανταγωνιστής των GABA-υποδοχέων εμποδίζει την καθυστέρηση φάσης από το φως στους ποντικούς. Ανάλογες μετατοπίσεις φάσεων παρατηρούνται με χολινεργικούς αγωνιστές. Η ανάμιξη του GABA στη κερκαδιανή λειτουργία οφείλεται στο ότι τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα διεγείρουν την έκκριση GABA στο νευρικό ιστό μέσω ενός Ca^{++} εξαρτώμενου μηχανισμού. οφείλεται στο ότι η παραμονή ενός ατόμου σε ηλεκτρομαγνητικό πεδίο υπό ελεγχόμενες συνθήκες μειώνει τον ελεύθερο κύκλο της θερμοκρασίας, ηλεκτρολυτών ούρων και τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΡΚΑΔΙΑΝΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΎΠΝΟΥ – ΕΓΡΗΓΟΡΣΗΣ

Πολλές φορές αυτός ο κύκλος ύπνου-εγρήγορσης διαταράσσεται λόγω του τρόπου ζωής του ανθρώπου ή εξαιτίας προβλημάτων υγείας και δεν ακολουθεί αυτό το μοντέλο των 24 ωρών, προκαλώντας περαιτέρω προβλήματα. Η επαναρύθμιση του κύκλου, και συνεπώς η βελτίωση της ποιότητας του ύπνου μπορεί να επιτευχθεί αποτελεσματικά με την επαναρύθμιση του κερκάδιου ρολογιού. Κύριο χαρακτηριστικό τους είναι η μόνιμη ή επαναλαμβανόμενη διαταραχή του ύπνου, η οποία οδηγεί σε υπερβολική υπνηλία ή αϋπνία και οφείλεται σε έλλειψη συγχρονισμού μεταξύ του προγράμματος ύπνου - εγρήγορσης που επιβάλλεται από τις ανάγκες του περιβάλλοντος και του ενδογενούς κερκάδιου ρυθμού του ατόμου. Διαταραχές αυτού του τύπου, αποκλεισμένων εκείνων που εμφανίζονται στα πλαίσια άλλης ψυχικής ή σωματικής νόσου, είναι συχνές σε μεγάλο αριθμό ατόμων, καθώς και μετά από διηπειρωτικά ταξίδια, ή σε εργαζόμενους με βάρδιες και στους τυφλούς (Παπαρηγόπουλος & Κοντοάγγελος, 2003).

Οι διαταραχές ύπνου που οφείλονται στις διαταραχές των κερκαδικών ρυθμών (Circadian sleep disorder), είναι μια οικογένεια διαταραχών ύπνου που έχουν επιπτώσεις στον χρονισμό αυτού σε φυσιολογικά πρότυπα. Άνθρωποι που αντιμετωπίζουν τέτοιου είδους διαταραχές, δυσκολεύονται να προγραμματίσουν τον κύκλο ύπνου - εγρήγορσης στους ρυθμούς της καθημερινότητάς τους, αντιμετωπίζοντας έτσι προβλήματα. Είναι σε θέση να κοιμηθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα, αν οι συνθήκες τους το επιτρέπουν έως ότου επιτραπεί από τα βιολογικά τους ρολόγια, χωρίς ωστόσο αυτό να σημαίνει ότι ο ύπνος τους δεν είναι ποιοτικός. Από την άλλη άνθρωποι με φυσιολογικούς κερκάδιους ρυθμούς παρουσιάζουν μια σταθερότητα και προσαρμοστικότητα σε πιθανές διαφοροποιήσεις στον κύκλο.

Οι παθήσεις που συνδέονται με τους εσωτερικούς ρυθμούς ενδέχεται να έχουν διάφορες αιτιολογίες. Κάποιες μπορεί να προέρχονται από εξωγενείς παράγοντες που προκαλούν σύγχυση του ρολογιού, ενώ άλλες οφείλονται σε ενδογενείς δυσλειτουργίες. Στην πρώτη κατηγορία για παράδειγμα εντάσσονται οι διαταραχές του jet lag. Επίσης πολλοί από τους ανθρώπους που εργάζονται νύχτα ή που ταξιδεύουν συχνά εμφανίζουν παρόμοια συμπτώματα. Οι ενδογενείς διαταραχές μπορεί να οφείλονται στο γεγονός πως το φως δε γίνεται καλά αντιληπτό από τις αισθητήριες οδούς η από τις δομές του εγκεφάλου που ενέχονται σε αυτό και το

σώμα κατόπιν δε συγχρονίζεται. Τα άτομα που υποφέρουν από τέτοιου είδους διαταραχές δεν έχουν την αίσθηση του χρόνου και κοιμούνται οποτεδήποτε. Για παράδειγμα, κάποια άτομα υποφέρουν από αϋπνίες και δεν τους παίρνει ο ύπνος πριν τις πρώτες πρωινές ώρες, ή επιπλέον, αντιμετωπίζουν μεγάλη δυσκολία όταν πρέπει να ξυπνήσουν για να πάνε στη δουλειά ή στο μάθημα.

Το ουσιώδες χαρακτηριστικό μιας διαταραχής του κιρκάδιου ρυθμού ύπνου – εγρήγορσης είναι ένα επιμένον ή υποτροπιάζον πρότυπο διαταραχής του ύπνου που οδηγεί σε μεταβολές του χρόνου επέλευσης και της διάρκειας του, λόγω δυσαρμονίας μεταξύ του ενδογενούς κιρκάδιου χρονομέτρου και του φυσικού και κοινωνικού περιβάλλοντος στη διάρκεια του 24ωρου. Αυτή η διαταραχή του ύπνου που σχετίζεται με τον κιρκάδιο ρυθμό οδηγεί στο κύριο σύμπτωμα της αϋπνίας ή της υπέρμετρης υπνηλίας κατά την ημέρα, με πρόκληση προβλημάτων σε γνωστικές λειτουργίες, στην ψυχική του ισορροπία ή σε τομείς λειτουργικότητας και ποιότητας της ζωής (από εγχειρίδιο ICSD-2 International Classification of Sleep Disorders).

Η υγιεινή του ύπνου είναι μια έννοια που αναφέρεται στις συμπεριφορικές και περιβαλλοντικές παραμέτρους που έχουν την ικανότητα να επιδράσουν στον κιρκάδιο ρυθμό ύπνου - εγρήγορσης. Ορισμένες από αυτές είναι η υπέρμετρη κατανάλωση καφεΐνης ή η ύπαρξη μεγάλης έντασης θορύβου ή φωτός στην κρεβατοκάμαρα. Ένας Δείκτης Υγιεινής του Ύπνου 13 ζητημάτων αναπτύχθηκε από τον Mastin και τους συνεργάτες του (2006) και αντιπροσωπεύει μια καλή συλλογή των πρότυπων ζητημάτων υγιεινής του ύπνου. Οι εξεταζόμενοι απαντούν «ναι» ή «όχι» σε ερωτήσεις που αφορούν τους σύντομους ύπνους και τη διάρκεια αυτών, τους χρόνους προσέλευσης και αφύπνισης από το κρεβάτι και τη σταθερότητα αυτών, την εντατική σωματική άσκηση εντός της τελευταίας ώρας πριν την προσέλευση στο κρεβάτι, τον υπέρμετρο χρόνο που καταναλώνεται στο κρεβάτι, τη χρήση αλκοόλ, καπνού ή καφεΐνης εντός των τελευταίων τεσσάρων ωρών πριν από την προσέλευση στο κρεβάτι, την τέλεση δραστηριοτήτων που επάγουν διέγερση πριν από την κατάκλιση (όπως το παίξιμο βιντεοπαιχνιδιών), την προσέλευση στο κρεβάτι με άγχος, θυμό, αναστάτωση ή νευρικότητα, τη χρήση του κρεβατιού για οτιδήποτε άλλο (όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης) εκτός από τον ύπνο και τη σεξουαλική δραστηριότητα, την άνεση του κρεβατιού (για παράδειγμα πόσο σκληρό είναι το στρώμα), την άνεση του δωματίου (για παράδειγμα, πόσο ζεστό είναι το δωμάτιο), την εργασία πριν από την κατάκλιση (για παράδειγμα, πληρωμή λογαριασμών), καθώς και τις σκέψεις, την

εκπόνηση σχεδίων δράσης ή τις ανησυχίες εντός του κρεβατιού (δηλαδή, όταν ο εξεταζόμενος προσπαθεί να κοιμηθεί).

Αν και φαίνεται προφανές σε κάποιον ότι η κατανάλωση καφέ αμέσως πριν από τον ύπνο μπορεί να τον κρατήσει άπνο, το ίδιο άτομο μπορεί να θεωρεί ότι μια καλή γυμναστική, ακολουθούμενη από καυτό μπάνιο και ένα ποτήρι κρασιού, αποτελούν μια εισαγωγή πριν από την προσέλευση στο κρεβάτι και την αναμονή για την εμφάνιση νύστας καθώς θα διαβάζεται ένα βιβλίο. Στην πραγματικότητα, η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, το αλκοόλ και το διάβασμα στο κρεβάτι δεν αποτελούν παράγοντες που συνεισφέρουν στην έλευση του ύπνου στην επιθυμητή ώρα (Jefferson et al., 2005)

4.1. Αιτίες διαταραχών κινκάρδιου ρυθμού

4.1.1. Ψυχολογικοί παράγοντες

Στρεσογόνες καταστάσεις, όπως μια εξέταση, δυσκολίες στις σχέσεις συχνά προκαλούν διαταραχές στο ρυθμό ύπνου – εγρήγορσης. Ένας άλλος παράγοντας είναι η σύνδεση του υπονοματίου, του κρεβατιού και της ρουτίνας που ακολουθεί κάποιος πριν πάει για ύπνο, λόγω ύπαρξης ενός στρεσογόνου παράγοντα (όπως η εξέταση). Ακόμα και αν φύγει ο στρεσογόνος παράγοντας (η εξέταση) οι δυσκολίες στον ύπνο παραμένουν, καθώς έχει γίνει ήδη η σύνδεση. Έτσι δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος. Ακόμα και σκέψεις οι οποίες δεν αφορούν τον ύπνο, όπως μελλοντικά σχέδια, «brainstorming», ή η αναπόληση των γεγονότων της ημέρας που πέρασε είναι παράγοντες οι οποίοι μπορούν να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της διαταραχής (Gillin & Ancoli, 2005).

4.1.2. Ψυχοπαθολογία

Η διαταραχή κινκάρδιου ρυθμού συχνά σχετίζεται με κάποιο βαθμό ψυχοπαθολογίας. Ακόμη οι έρευνες δεν έχουν δείξει ξεκάθαρα τη συσχέτιση μεταξύ της αϋπνίας και της ψυχοπαθολογίας. Μεταβολές του ύπνου REM (ειδικά η μειωμένη λανθάνουσα περίοδο του REM ύπνου), καθώς επίσης η μείωση του ύπνου βραδέων κυμάτων, έχουν συσχετισθεί με ορισμένους τύπους σοβαρής κατάθλιψης. Οι πολυγραφικές μελέτες ύπνου ενήλικων καταθλιπτικών ατόμων κατά κανόνα δείχνουν εξαρτώμενες από αφυπνίσεις νωρίς το πρωί και συντομότερη λανθάνουσα περίοδο ύπνου, καθώς επίσης και αυξημένη πυκνότητα και ποσοστό REM. Οι διαφορές ύπνου μεταξύ των καταθλιπτικών και των μη καταθλιπτικών ατόμων χαρακτηρίζονται από χαμηλότερη

αποδοτικότητα του ύπνου και αφυπνίσεις νωρίς το πρωί. Οι αγχώδεις διαταραχές (anxiety disorders) επίσης παρεμβαίνουν στον ύπνο. Αγχώδη όνειρα, κρίσεις πανικού (panic disorders) και εφιάλτες είτε συνδεδεμένοι με την μετατραυματική διαταραχή (PTSD) είτε όχι, προκαλούν διαταραχή του κερκάδιου ρυθμού του ύπνου. Οι διαταραχές αυτές συνδέονται επίσης με ψύχωση σε όψιμο στάδιο της ζωής (late-life psychosis) τα κύρια συμπτώματα της οποίας γενικά περιλαμβάνουν αϋπνία (και ιδιαίτερα ύπνο συντομότερης διάρκειας, παρατεταμένη λανθάνουσα περίοδο ύπνου και μειωμένο ύπνο βραδέων κυμάτων ή λιγότερο συχνά υπερβολική υπνηλία (Cohen & Ancoli, 2008)

4.1.3. Κακές συνθήκες ύπνου

Ο όρος αυτός αναφέρεται στις καθημερινές δραστηριότητες και συνθήκες που δεν βοηθούν την διατήρηση ενός καλού επιπέδου στον ύπνο. Παραδείγματα αποτελούν οι μικρής διάρκειας ύπνοι κατά τη διάρκεια της ημέρας, οι υπερβολικές ώρες στο κρεβάτι, ακανόνιστο ωράριο ύπνου, παθητικότητα, χρήση ουσιών που δεν βοηθούν τον ύπνο, όπως καφεΐνη, σωματική άσκηση πριν τον ύπνο, ένα κακό περιβάλλον ύπνου (π.χ. κακό κρεβάτι, άβολο μαξιλάρι, κακές συνθήκες φωτισμού κτλ). Υπάρχουν περιπτώσεις όπου πολλοί άνθρωποι αν και κουρασμένοι νωρίς το βράδυ, συχνά προσπαθούν να μείνουν ξύπνιοι μέχρι μια «πιο αποδεκτή» ώρα βραδινής κατάκλισης. Λόγω του προχωρημένου κερκάδιου ρυθμού τους, εξακολουθούν να ξυπνούν τις πρώτες πρωινές ώρες, έτσι δεν μένουν αρκετά στο κρεβάτι για να συμπληρώσουν το χρόνο ενός πλήρους νυκτερινού ύπνου. Επίσης παρατηρείται ότι πολλά άτομα αποκοιμούνται ενώ διαβάζουν ή παρακολουθούν τηλεόραση νωρίς το βράδυ και κατόπιν όταν πέφτουν στο κρεβάτι δεν μπορούν να κοιμηθούν εξαιτίας εκείνου του ύπνου. Τα άτομα με προχωρημένους κερκάδιους ρυθμούς παραπονιούνται τότε ότι δυσκολεύονται να αποκοιμηθούν και να παραμείνουν κοιμισμένα. Αυτός ο προχωρημένος ρυθμός μπορεί να επιβραδυνθεί με την αύξηση της έκθεσης στο φως αργότερα στη διάρκεια της ημέρας. Ορισμένα άτομα έχουν διαταραγμένο ρυθμό ύπνου - εγρήγορσης που δεν οφείλεται σε καμία άλλη αιτία, παρά μόνο στο ότι πέφτουν για ύπνο υπερβολικά νωρίς ή παίρνουν παρατεταμένους ή υπερβολικούς ύπνους στη διάρκεια της ημέρας. Οι πρώιμοι χρόνοι βραδινής κατάκλισης μπορεί να οφείλονται σε πλήξη, κόπωση, έλλειψη επαρκούς διέγερσης ή ψυχολογικού στρες. Τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που συνηθίζουν να πηγαίνουν για ύπνο νωρίς μπορούν να ωφεληθούν από τις πρότυπες αρχές της καλής

«υγιεινής ύπνου» και να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν σε περισσότερες φυσικές δραστηριότητες και έκθεση στο φως στη διάρκεια της ημέρας ή να περνούν την ώρα τους με διανοητικά διεγερτικές ασχολίες (Klerman et al., 2001).

4.1.4. Ηλικία

Παρότι πιστεύεται ευρέως ότι οι ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας κοιμούνται λιγότερο από τους νεότερους ενήλικες, σε μια μελέτη 1.000 ενηλίκων ηλικίας 65 ετών και άνω, οι περισσότεροι ανέφεραν ότι κοιμόντουσαν κατά μέσον όρο επτά ώρες κάθε νύκτα. Παρότι η ποσότητα του ύπνου μπορεί να μην αλλάζει, η αρχιτεκτονική του ύπνου αλλάζει όντως με την ηλικία. Ο ύπνος τείνει να είναι λιγότερο βαθύς, πιο κατακερματισμένος (fragmented) και μεταβλητός ως προς τη διάρκεια στους μεσήλικες και στους ηλικιωμένους ενήλικες σε σύγκριση με τους νεαρούς ενήλικες. Οι καταγραφές του ύπνου ενηλίκων μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με νεότερων ενηλίκων έχουν δείξει ότι οι ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας έχουν λιγότερο ύπνο βραδέων κυμάτων με ταχείες οφθαλμικές κινήσεις (REM) (National Sleep Foundation, 2003, όπως αναφέρεται στους Ancoli et al., 2008).

Σε μια μελέτη του Ohayon και των συνεργατών του (2004), στην οποία συμμετείχαν 3.557 άτομα ηλικίας από 5 έως 102 ετών έδειξε ότι αυτές οι σχετιζόμενες με την ηλικία αλλαγές του ύπνου παρατηρούνται ήδη στους ενήλικες νεαρής και μέσης ηλικίας, ενώ το ποσοστό του ύπνου βραδέων κυμάτων μειώνεται γραμμικά με ρυθμό περίπου 2% ανά δεκαετία ηλικίας, έως την ηλικία των 60 ετών. Στο μέρος της μελέτης που περιλάμβαναν μόνο ηλικιωμένους συμμετέχοντες δεν διαπίστωσαν αλλαγές στο ποσοστό του ύπνου βραδέων κυμάτων. Το ποσοστό αυτό παρέμεινε σχετικά σταθερό από την ηλικία των 60 ετών έως τα μέσα της δεκαετίας των 90 χρόνων, αν και η αποδοτικότητα του ύπνου (sleep efficiency), που ορίζεται ως η ποσότητα του ύπνου σε σχέση με την ποσότητα του χρόνου που βρίσκεται το άτομο στο κρεβάτι, συνέχισε να μειώνεται. Η ανάλυση επίσης έδειξε ότι, όσο μειώνονταν ο ύπνος βραδέων κυμάτων και ο ύπνος REM, τα άτομα περνούσαν μεγαλύτερο μέρος της νύκτας σε ελαφρύτερα στάδια ύπνου – δηλαδή, στάδια 1 και 2.

4.1.5. Ιατρικοί λόγοι

Η μη τήρηση του 24ωρου προγράμματος ύπνου - εγρήγορσης συνδέεται και με ιατρική νοσηρότητα (medical morbidity). Σε μια μεγάλη επιδημιολογική (epidemiological) μελέτη ενηλίκων, οι δυσκολίες διατήρησης του προγράμματος του

ύπνου συνδέονταν με πτωχή κατάσταση υγείας και σε μια τριετή παρακολούθηση αποθεραπείας, η δυσκολία αυτή, συνδέθηκε με καρδιακά νοσήματα, διαβήτη και αναπνευστικά νοσήματα (Dew et al., 2003). Η ίδια μελέτη έδειξε ότι άτομα με μεγάλες λανθάνουσες περιόδους ύπνου, χαμηλή αποδοτικότητα ύπνου και χαμηλές ποσότητες ύπνου REM, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας. Σε μια άλλη μελέτη περισσότερων από 1.000 ενηλίκων 65 ετών και άνω, τα περισσότερα προβλήματα ύπνου, όπως την κάτω από έξι ώρες ύπνου τη νύκτα, αϋπνία ή υπερβολική υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας, συνδέονταν με καρδιακά νοσήματα, πνευμονικές παθήσεις, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή κατάθλιψη (Foley et al., 2004).

Στις ιατρικές παθήσεις που συνδέονται με τις διαταραχές του κικκάδιου ρυθμού του ύπνου περιλαμβάνονται οι αναπνευστικές διαταραχές. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, συνδέεται με δυσκολία του ατόμου να αποκοιμηθεί, συχνές αφυπνίσεις, νυκτερινό βήχα και λαχάνιασμα. Άλλες κοινές ασθένειες που παρεμβαίνουν συνήθως στην έναρξη και τη διατήρηση του ύπνου είναι η σχετιζόμενη με τον ύπνο γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η φαγούρα και ο χρόνιος πόνος (McCracken & Iverson, 2002).

Από τις νευρολογικές παθήσεις που συνδέονται με τις διαταραχές του κικκάδιου ρυθμού, οι εγκεφαλικές εκφυλιστικές διαταραχές σχετίζονται συχνά με αϋπνία, υπερυπνία ή υπερβολική υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας. Πολλοί από τους νευρώνες που σχετίζονται με την προαγωγή του κύκλου ύπνου - εγρήγορσης προσβάλλονται κατά τη διαδικασία της διάχυτης εκφύλισης σε διάφορες νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Ο κατακερματισμός του ύπνου είναι συνηθισμένος με αυτές τις διαταραχές. Οι άνοιες όπως για παράδειγμα η νόσος του Alzheimer επηρεάζουν τον ύπνο διαφορετικά από ότι η φυσιολογική διεργασία της γήρανσης. Ο ύπνος εμφανίζει διαταραχές πρώιμα κατά την πορεία της νόσου και οι διαταραχές του ύπνου διαπιστώνονται ακόμη και στο στάδιο της ελαφριάς νοητικής έκπτωσης. Επιπλέον, έχει φανεί ότι ο κικκάδιος ρυθμός του ύπνου και η νοητική δυσλειτουργία εμφανίζουν μεταξύ τους θετική συσχέτιση στη νόσο, δηλαδή η διαταραχή του κικκάδιου ρυθμού αυξάνεται με τη βαρύτητα της νοσογόνου διαδικασίας. Η διαταραχή των μοτίβων ύπνου – εγρήγορσης, η ρυθμικότητα τους, η αύξηση της ποσότητας του χρόνου παραμονής σε εγρήγορση, η συχνότητα των νυκτερινών παθολογικών αφυπνίσεων και η μείωση του ύπνου βραδέων κυμάτων, εμφανίζονται σε πρώιμα στάδια της νόσου και επιδεινώνονται με την εξέλιξη της. Σε μετέπειτα

στάδια της, υπάρχει μείωση του ύπνου REM, αυξημένος λανθάνων χρόνος επέλευσης του ύπνου REM και μεταβολή στον κικκάδιο ρυθμό που οδηγούν σε υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας. Ο ύπνος στη διάρκεια της ημέρας, ωστόσο αποτελείται από τα NREM στάδια I και II και δεν ισορροπεί αποτελεσματικά την απώλεια του ύπνου βραδέων κυμάτων και του ύπνου REM. Έτσι, τα επεισόδια ύπνου στη διάρκεια της ημέρας και η υπνηλία αυξάνονται καθώς εξελίσσεται η νόσος. Έτσι οι ρυθμοί ύπνου - εγρήγορσης είναι εξαιρετικά διαταραγμένοι, με κατακερματισμό του ύπνου, παρατεταμένη λανθάνουσα περίοδο ύπνου, μειωμένη αποδοτικότητα ύπνου, μειωμένο συνολικό χρόνο ύπνου, καθώς επίσης και με επιβράδυνση της δραστηριότητας στο EEG και μειωμένη συχνότητα κυμάτων άλφα. Οι πάσχοντες από άνοια που είναι επίσης καταθλιπτικοί, μπορεί να υποφέρουν από ακόμα πιο σοβαρές διαταραχές του ύπνου και στα ηλικιωμένα ιδρυματοποιημένα άτομα με άνοια, ο κατακερματισμός του ύπνου μπορεί να είναι ακραίος, με συχνές αφυπνίσεις, νυκτερινή περιπλάνηση, αγρυπνία και σύγχυση (Gehrman et al., 2005).

Επίσης οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο του Parkinson έχουν προβλήματα διαταραχών κικκάδιου ρυθμού και κατά κανόνα αδυναμία να ξανακοιμηθούν αφού ξυπνήσουν από τον πόνο ή για να πάνε στην τουαλέτα ή δυσκολία να αλλάξουν πλευρό στο κρεβάτι. Η υπέρμετρη υπνηλία κατά την ημέρα και η κόπωση αποτελούν συχνά συμπτώματα στη νόσο του Parkinson. Έχει αναφερθεί ότι η υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας είναι σημαντικά πιο συχνή στους ασθενείς με τη νόσο συγκριτικά με υγιείς της ομάδας ελέγχου (26.8% έναντι 10%) και η υπέρμετρη υπνηλία κατά την ημέρα είναι ακόμη πιο συχνή (15.5% έναντι 1%) (Braga et al., 2004).

Έχει επίσης σημειωθεί ότι οι ασθενείς με υπέρμετρη υπνηλία κατά την ημέρα βρίσκονται σε σημαντικά βαθύτερο σταδίου της νόσου, είναι πιο ανάπηροι και εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα νοητικής έκπτωσης και καταθλιπτικών συμπτωμάτων συγκριτικά με ασθενείς που δεν αναφέρουν υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας. Η υπέρμετρη υπνηλία κατά την ημέρα βρέθηκε ότι είναι κάπως πιο συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωνιστές ντοπαμίνης. Υπάρχουν αναφορές για «επεισόδια ύπνου» στη νόσο του Parkinson, δηλαδή αιφνίδια επεισόδια ύπνου που συμβαίνουν χωρίς προειδοποίηση σε έδαφος φυσιολογικής εγρήγορσης. Η αϋπνία επίσης είναι πολύ συχνή στη νόσο του Parkinson. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν δυσκολία επέλευσης του ύπνου και ακόμη μεγαλύτερη δυσκολία στη διατήρηση του ύπνου με αυξημένες εγέρσεις και αφυπνίσεις. Ο κατακερματισμός του ύπνου αποτελεί το

κυρίαρχο χαρακτηριστικό, προκαλώντας απώλεια της συνέχειας του ύπνου με πολλαπλές εισβολές ελαφρού ύπνου και αφυπνίσεων. Οι παρκινσονικές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων είναι επίσης δυνατό να προκαλέσουν τον ίδιο τύπο διακεκομμένου ύπνου (Gjerstad et al., 2007).

Πέρα από τις διασπάσεις του ύπνου που οφείλονται σε ιατρικές ασθένειες αυτές καθαυτές, ο κερκάδιος ρυθμός του μπορεί να διασπαστεί περαιτέρω λόγω των νοσηλειών για τη θεραπεία των ίδιων αυτών ασθενειών. Σε μία μελέτη εξέτασαν ασθενείς σε κέντρα εκτεταμένης φροντίδας και παρατήρησαν την κοινή εμπειρία πολυάριθμων προβλημάτων των ασθενών που συνδέονταν με πτώσεις και με το γεγονός ότι αποκοιμιόντουσαν και έμεναν κοιμισμένοι σε κάποιο κέντρο ιατρικής θεραπείας (Lee et al., 2008).

Άλλες κοινές ιατρικές παθήσεις που παρεμβαίνουν στις διαταραχές του κερκάδιου ρυθμού είναι η διαταραγμένη αναπνοή κατά τον ύπνο (sleep-disordered breathing, SDB), το σύνδρομο των ανήσυχων ποδών και η διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον ύπνο REM (REM behavior disorder). Η SDB χαρακτηρίζεται από υπόπνοιες ή άπνοιες με πλήρη παύση της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι παύσεις της αναπνοής στην SDB οδηγούν σε επανειλημμένες εγρηγόρσεις από τον ύπνο και σε μειώσεις των επιπέδων του οξυγόνου στο αίμα κατά τη διάρκεια της νύκτας, με αποτέλεσμα νυκτερινή υποξαιμία. Η SDB παρουσιάζεται σε άτομα κάθε ηλικίας, με συχνότερη εμφάνιση στις μεγαλύτερες ηλικίες. Ο επιπολασμός της είναι περίπου 4%-9% στους μεσήλικες άνδρες και γυναίκες (30-60 ετών), σε σύγκριση με 45%-62% στους ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας (άνω των 60 ετών) (Gozal, 2001).

Σε μια μελέτη μαγνητικής απεικόνισης του αεραγωγού σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας διαπιστώθηκε ότι η μαλακή υπερώα επιμηκύνεται, οι φαρυγγικές λιπώδεις σφαίρες αυξάνονται σε μέγεθος, το σχήμα των οστικών δομών γύρω από το φαρυγγικό αεραγωγό αλλάζει και η απόκριση του γενειογλωσσικού μυός στη διέγερση αρνητικής πίεσης μειώνεται. Τα κύρια συμπτώματα της SDB είναι το ροχαλητό και η υπερβολική υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας. Την υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας τις περισσότερες φορές εκδηλώνει το άτομο με το να αποκοιμιέται σε ακατάλληλες ώρες στη διάρκεια της ημέρας, όπως όταν διαβάσει, παρακολουθεί τηλεόραση ή κινηματογραφική ταινία, συζητά με φίλους ή οδηγεί. Η υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη επαγρύπνηση και νοητικά ελλείμματα, όπως μειωμένη συγκέντρωση, επιβραδυμένο χρόνο απάντησης και δυσκολίες της μνήμης και της προσοχής. Τα συμπτώματα αυτά

μπορεί να έχουν ιδιαίτερη σημασία για τα άτομα, τα οποία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιακών και πνευμονικών προβλημάτων (Malhotra, 2006).

4.1.6. Χρήση φαρμάκων

Τα ιατρικά και ψυχιατρικά νοσήματα συχνά απαιτούν μακροπρόθεσμη φαρμακοθεραπεία. Δεν είναι ασυνήθιστο για αυτά τα άτομα, να παίρνουν πολλά φάρμακα, ένα ή περισσότερα από τα οποία προκαλούν διακεκομμένο ύπνο. Πέρα από το ότι μειώνουν άμεσα τον ύπνο, ορισμένα φάρμακα με κατασταλτικές επιδράσεις είναι δυνατό στην πραγματικότητα να παρεμβαίνουν στον κερκάρδιο ρυθμό του ύπνου – εγρήγορσης, αν λαμβάνονται νωρίς στη διάρκεια της ημέρας. Για παράδειγμα, αν τα κατασταλτικά υπνωτικά μακρότερης διάρκειας, όπως τα αντισταμινικά και τα κατασταλτικά αντικαταθλιπτικά λαμβάνονται νωρίς στη διάρκεια της ημέρας, είναι δυνατό να προκύψουν υπερβολική υπνηλία και συμπεριφορά σύντομων ύπνων στη διάρκεια της ημέρας, οι οποίες, με τη σειρά τους, μπορεί να παρεμβαίνουν στην έναρξη του ύπνου ή να επιδεινώνουν περαιτέρω τα προβλήματα διατήρησης του ύπνου. Ακόμα και τα υπνωτικά που προορίζονται για την ώρα της βραδινής κατάκλισης, αν ληφθούν σε υπερβολικές δόσεις, είναι δυνατό να παρέμβουν στον ρυθμό του ύπνου την επόμενη νύκτα. Η διακοπή φαρμάκων μακράς δράσης με κατασταλτικές υπνωτικές ιδιότητες, συχνά παρεμβαίνει στην έναρξη και τη διατήρηση του κερκάρδιου ρυθμού. Τα διεγερτικά φάρμακα τα οποία λαμβάνονται από ηλικιωμένα άτομα νωρίς στη διάρκεια της ημέρας για ενίσχυση της ενέργειας ή της νοητικής λειτουργίας, συχνά παρεμβαίνουν στην έναρξη του ύπνου κατά τη βραδινή κατάκλιση (Ancoli I., 2000, όπως αναφέρεται στους Ancoli et al., 2008).

4.2. Είδη διαταραχών

Οι διαταραχές του κερκάρδιου ρυθμού ύπνου – εγρήγορσης εμφανίζονται με τις παρακάτω μορφές:

4.2.1. Διαταραχή καθυστερημένης φάσης.

Είναι μία χρόνια διαταραχή του χρονισμού του κερκάρδιου ρυθμού. Άτομα που αντιμετωπίζουν αυτό το πρόβλημα, συναντούν δυσκολίες στο να κοιμηθούν κανονικά τη νύκτα και να ξυπνήσουν αντίστοιχα το πρωί. Τα άτομα αυτά συνήθως δεν μπορούν να κοιμηθούν πριν τις πρωινές ώρες της ημέρας, ανεξαρτήτως της ώρας που θα πέσουν στο κρεβάτι για ύπνο. Αν το πρόβλημα αυτό δεν σχετίζεται και με άλλα

προβλήματα ύπνου, όπως η άπνοια, τότε ο ύπνος στους ασθενείς θα είναι φυσιολογικός και θα αισθάνονται μια φυσιολογική ανάγκη για ύπνο. Ωστόσο το σύνδρομο αυτό είναι υπεύθυνο για το 7-10% των περιπτώσεων χρόνιας αϋπνίας. Το σύνδρομο καθυστερημένου ύπνου αναπτύσσεται συνήθως στην πρόωρη παιδική ηλικία ή την εφηβεία, και εξαφανίζεται μερικές φορές στην εφηβεία ή κατά την πρόωγη ενηλικίωση. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να είναι σε έναν βαθμό λίγο ή πολύ θεραπεύσιμο αλλά δεν μπορεί να καταπολεμηθεί εντελώς. Η έλλειψη δημόσιας ευαισθητοποίησης πάνω στο ζήτημα αυτό, συμβάλλει στις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι πάσχοντες από το σύνδρομο του καθυστερημένου ύπνου, οι οποίοι στερεότυπα χαρακτηρίζονται ως απείθαρχοι ή τεμπέληδες (Παπαρηγόπουλος & Κοντοάγγελος, 2003).

Το σύνδρομο καθυστερημένης φάσης ύπνου (delayed sleep phase syndrome), όπως περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Weitzman και τους συνεργάτες του (1981) (όπως αναφέρεται στο εγχειρίδιο ICSD-2 International Classification of Sleep Disorders) χαρακτηρίζεται από χρόνους κατάκλισης και αφύπνισης κατά 3 έως 6 ώρες αργότερα από τους επιθυμητούς ή συμβατικούς χρόνους ύπνου - εγρήγορσης. Ο ασθενής τυπικά αναφέρει δυσκολία επέλευσης του ύπνου μεταξύ 2:00 έως 6:00 π.μ. και δυσκολία αφύπνισης νωρίτερα από τις 10:00 π.μ. έως τη 1:00 μ.μ. Οι ασθενείς αναφέρουνε δυσκολίες επέλευσης του ύπνου κατά τον επιθυμητό χρόνο, αλλά από τη στιγμή που θα επέλθει, ο ύπνος τους είναι φυσιολογικός. Όταν κοιμούνται σύμφωνα με το προτιμώμενο πρόγραμμά τους, οι ασθενείς εμφανίζουν καθυστερημένη κερκαδιανή φάση του ύπνου, αλλά σχετικά σταθερή. Οι ασθενείς με διαταραχή καθυστερημένης φάσης ύπνου συχνά θα αναφέρουν ότι αισθάνονται περισσότερη υπνηλία κατά τις πρωινές ώρες, αλλά είναι ενεργητικοί και σε εγρήγορση αργά το βράδυ. Με βάση το Ερωτηματολόγιο των Horne και Ostberg (1976) (όπως αναφέρεται στο εγχειρίδιο ICSD-2 International Classification of Sleep Disorders) που είναι ένα συχνά χρησιμοποιούμενο εργαλείο για τον προσδιορισμό της ημερήσιας προτίμησης (diurnal preference), τα άτομα με DSPD τυπικά βαθμολογούνται ως «βραδινοί τύποι». Λόγω της εγρήγορσής τους κατά το βράδυ, οι προσπάθειες να αποκοιμηθούν νωρίτερα από την επιθυμητή ώρα συνήθως αποτυγχάνουν. Ως αποτέλεσμα της επέλευσης του ύπνου πιο αργά, ο ύπνος συχνά παρατείνεται αργά το πρωί όταν το άτομο δεν έχει υποχρεώσεις που να απαιτούν έγερση σε νωρίτερο χρόνο, όπως κατά τα Σαββατοκύριακα ή τις διακοπές. Προκειμένου να αποδειχθεί η ύπαρξη καθυστερημένης φάσης ύπνου, τα κριτήρια της Διεθνούς Ταξινόμησης

Διαταραχών Ύπνου (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) απαιτούν τη χρήση ενός ημερολογίου ύπνου και / ή κινησιογραφίας του καρπού, για τουλάχιστον 7 ημέρες.

Τα άτομα με DSPD τυπικά αναζητούν θεραπεία όταν οι προσπάθειες συμμόρφωσης με τους συμβατικούς χρόνους προσέλευσης στο κρεβάτι και αφύπνισης οδηγούν σε αϋπνία, υπέρμετρη υπνηλία και λειτουργική έκπτωση ιδίως κατά τις πρωινές ώρες. Οι προσπάθειες να ξεκινήσει ο ύπνος νωρίτερα μπορεί να οδηγήσουν σε παράταση του χρόνου μέχρι την επέλευση του ύπνου και να προάγουν την ανάπτυξη συμπεριφορών που σχετίζονται με εξαρτημένη (conditioned) αϋπνία. Τα άτομα αυτά μπορεί επίσης να καταφύγουν σε χρήση αλκοόλ, κατασταλτικών υπνωτικών και διεγερτικών. Αυτό, με τη σειρά του, μπορεί να επιδεινώσει μια υποκείμενη διαταραχή του κερκάδιου ρυθμού. Οι προσωπικές, κοινωνικές, σχολικές ή εργασιακές δραστηριότητες που συνεχίζονται μέχρι αργά το βράδυ μπορεί να ενισχύσουν ή να πυροδοτήσουν την καθυστέρηση της φάσης ύπνου, ιδίως στους εφήβους. Αν και η υψηλότερη συχνότητα της κατάστασης στους εφήβους θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα φυσιολογικών μεταβολών, όπως η ύπαρξη μιας μεγαλύτερης κερκαδιανής περιόδου, συμπεριφορικές παράμετροι, που έχουν να κάνουν π.χ. με την αποφυγή του σχολείου, ή με κοινωνική δυσπροσαρμοστικότητα ή οικογενειακή δυσλειτουργία, θα μπορούσαν να αποτελούν συνεισφέροντες παράγοντες (Crowley et al., 2007).

Μια άλλη πιθανότητα είναι ότι υπάρχουν μεταβολές στους μηχανισμούς του συντονισμού μεταξύ του κερκάδιου ρολογιού και των παραγόντων που ευθύνονται για το συντονισμό, όπως το φως. Υπάρχουν στοιχεία υπέρ του ότι τα άτομα με DSPD παρουσιάζουν υπερευαισθησία στην καταστολή της μελατονίνης από το φως κατά τη νύχτα. Έχει επίσης προταθεί ότι κατά την DSPD, το προωθημένο τμήμα της καμπύλης φασικής απάντησης στο φως μπορεί να είναι παθολογικά μικρό. Η αφύπνιση πιο αργά το πρωί και η έλλειψη έκθεσης σε έντονο φως νωρίς το πρωί μπορεί να συνεισφέρει στην επιδείνωση του ήδη καθυστερημένου προγράμματος. Οι θεωρίες αυτές υποστηρίζονται από στοιχεία υπέρ του ότι τα άτομα με προτίμηση ως προς τη λειτουργικότητά τους για τις βραδινές ώρες παρουσιάζουν μειωμένη απάντηση στο πρωινό φως, όπως διαπιστώνεται στο ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (ΗΑΓ). Επίσης στα άτομα με DSPD υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό σε ποσοστό περίπου 40%. Σε μια μεμονωμένη οικογένεια, ο φαινότυπος ως προς την DSPD διαπιστώθηκε ότι αθροίζοταν ως μια

αυτοσωματική κυρίαρχη ιδιότητα. Οι αναφορές πολυμορφισμών στα γονίδια που σχετίζονται με το κερκάδιο ρολόι, υποδηλώνουν μια γενετική βάση για αυτή τη διαταραχή (Campbell & Murphy, 2007).

4.2.2. Σύνδρομο προηγμένης φάσης ύπνου

Η διαταραχή προηγμένης ή προωθημένης φάσης (Advanced Sleep Phase Disorder ASPD) είναι μια διαταραχή, κατά την οποία υπάρχει μια σταθερή προώθηση της κύριας περιόδου ύπνου, χαρακτηριζόμενη από την ακούσια έναρξη ύπνου και αφύπνιση αρκετές ώρες νωρίτερα σε σχέση με τους συμβατικούς και επιθυμητούς χρόνους. Οι πάσχοντες από αυτή την ασθένεια αισθάνονται νυσταγμένοι πολύ νωρίς το βράδυ (μεταξύ 6:00 έως 7:00 μ.μ.) και ξυπνούν πολύ νωρίς κατά τη διάρκεια της νύχτας (μεταξύ 2:00 έως 5:00 π.μ.). Είναι το αντίθετο του συνδρόμου καθυστερημένης φάσης ύπνου. Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται πολύ συχνά στους ηλικιωμένους και στις γυναίκες κατά την περίοδο μετά την εμμηνόπαυση. Στους ασθενείς με σύνδρομο προηγμένης φάσης κερκάδιου ρυθμού η σχέση φωτός και έκκρισης μελατονίνης είναι τόσο ισχυρή, που η παραγωγή της ορμόνης ξεκινά αμέσως καθώς το φως του ηλίου χάνεται, με αποτέλεσμα ο πάσχων να νιώθει άμεσα την ανάγκη για ύπνο (Παπαρηγόπουλος & Κοντοάγγελος, 2003).

Οι ασθενείς με ASPD μπορεί να εμφανιστούν με αφυπνίσεις κατά τις πρώτες πρωινές ώρες, αϋπνία διατήρησης του ύπνου και υπνηλία αργά το απόγευμα ή νωρίς το βράδυ. Ο μηχανισμός που δραστηριοποιείται για τη δυσλειτουργία αυτή του βιολογικού ρολογιού είναι άγνωστος. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί με βάση τις αρχές ρύθμισης των κερκάδιων ρυθμών. Έχουν επίσης προταθεί οι μεταβολές στην ικανότητα καθυστέρησης της φάσης ως αποτέλεσμα μιας κυριαρχίας της περιοχής προώθησης φάσης στην καμπύλη απάντησης των φάσεων στο φως. Επιπρόσθετα, η μειωμένη έκθεση ή η ασθενής απάντηση σε παράγοντες συντονισμού, όπως το φως και η σωματική δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσουν σε προώθηση της φάσης ύπνου. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τα πιο ηλικιωμένα άτομα. Επίσης έχουν προσδιοριστεί αρκετές οικογενειακές περιπτώσεις προωθημένης φάσης ύπνου. Ορισμένοι από αυτούς τους μηχανισμούς περιλαμβάνουν μια βραχεία ενδογενή κερκαδιανή περίοδο (μικρότερη των 24 ωρών), η οποία έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις ολόκληρων οικογενειών με σύνδρομο ASPD. Σε όλες τις οικογένειες, η προώθηση της φάσης ύπνου αθροίζεται με ένα αυτοσωματικό κυρίαρχο τρόπο κληρονομικότητας. Σε ένα κλάδο μιας μεγάλης οικογένειας με προώθηση της φάσης ύπνου απομονώθηκε μια

εστιακή μετάλλαξη με τη μορφή φωσφορυλίωσης στο γονίδιο του κικκάδιου ρολογιού hPer2, ενώ σε μία άλλη οικογένεια υπάρχει αναφορά μιας μετάλλαξης στο γονίδιο της κινάσης 1-δ της καζεΐνης (Ebisawa, 2007).

4.2.3. Διαταραχή ελεύθερης λειτουργίας

Η διαταραχή ελεύθερης λειτουργίας (free-running disorder, FRD) ή (σύνδρομο μη 24ωρου κύκλου ύπνου - εγρήγορσης, ή υπερνυχθερμικό σύνδρομο - Hypernycthermal Syndrome) χαρακτηρίζεται από μια σταθερή μετάπτωση της βασικής περιόδου ύπνου κατά 1 έως 2 ώρες, από μέρα σε μέρα. Όταν οι ασθενείς προσπαθούν να διατηρήσουν συμβατικούς χρόνους ύπνου και αφύπνισης, συχνά αναφέρουν συμπτώματα αϋπνίας, πρόωμης ανεπιθύμητης πρωινής αφύπνισης και υπέρμετρης υπνηλίας κατά την ημέρα. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως εμφανίζονται σε χρόνους κατά τους οποίους ο ασυντόνιστος κικκάδιος βηματοδότης βρίσκεται εκτός φάσης σε σχέση με τους συμβατικούς χρόνους ύπνου και αφύπνισης και συσχετίζονται με διαταραχή της κοινωνικής, εργασιακής ή άλλης λειτουργικότητας. Κατά τους χρόνους κατά τους οποίους ο ενδογενής κικκάδιος ρυθμός επέλευσης του ύπνου βρίσκεται σε σύντομης διάρκειας συντονισμό με τους συμβατικούς χρόνους ύπνου, ο ύπνος είναι συνήθως φυσιολογικός. Το πρότυπο αυτό θα πρέπει να εμφανίζεται για τουλάχιστον 2 συνεχείς μήνες και δεν πρέπει να προσδιορίζεται κάποια άλλη συστηματική διαταραχή ή κάποια διαταραχή διάθεσης ή ύπνου, που να εξηγεί καλύτερα τη μεταβολή του προγράμματος ύπνου. Ορισμένα άτομα αλλάζουν το πρόγραμμα ύπνου τους καθημερινά, έτσι ώστε ο χρόνος ύπνου τους να καθυστερεί κατά 1 έως 2 ώρες κάθε μέρα, προκειμένου να αποφύγουν τη δυσαρμονία μεταξύ του ενδογενούς κικκάδιου βηματοδότη τους και του συμβατικού χρόνου ύπνου (από εγχειρίδιο ICSD-2 International Classification of Sleep Disorders).

Η διαταραχή ελεύθερης λειτουργίας είναι συνηθέστερα αναφερόμενη σε τυφλούς, οι οποίοι δεν διαθέτουν την ικανότητα συντονισμού μέσω του φωτός. Υπολογίζεται ότι περίπου το 50% των ατόμων με ολική τύφλωση παρουσιάζουν ελεύθερη λειτουργία των κικκάδιων ρυθμών, καθώς και ότι περίπου το 70% εμφανίζουν συμπτώματα χρόνιων διαταραχών του ύπνου. Η διαταραχή αυτή αναφέρεται λιγότερο συχνά στα άτομα με καλή όραση, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζεται μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Τα αποτελέσματα στο πολυ-υπνογράφημα μπορεί να ποικίλουν σημαντικά εξ αιτίας του ότι ο εσωτερικός κικκάδιος ρυθμός λειτουργεί ελεύθερα. Κατά τη διάρκεια των περιόδων κατά τις

οποίες το πρόγραμμα ύπνου είναι συγχρονισμένο με την ενδογενή κερκάδια τάση προς ύπνο και εγρήγορση, η κινησιογραφία και το πολυ-υπνογράφημα συνήθως είναι φυσιολογικά σε σχέση με την ηλικία. Τα κριτήρια της Διεθνούς Ταξινόμησης Των Διαταραχών Ύπνου ICSD-2 απαιτούν την τήρηση ημερολογίου ύπνου και / ή τη διενέργεια κινησιογραφίας καρπού για τουλάχιστον 7 ημέρες, αν και η παρακολούθηση για μεγαλύτερες περιόδους, τουλάχιστον 2 έως 4 εβδομάδων, είναι περισσότερο χρήσιμη στο χαρακτηρισμό του προγράμματος ύπνου - εγρήγορσης αυτής της διαταραχής. Οι τεχνικές αυτές μπορεί να καταδείξουν την προοδευτική μετάπτωση του χρόνου ύπνου και αφύπνιση, αναδεικνύοντας της έλλειψης σταθερού συντονισμού του κύκλου ύπνου - εγρήγορσης με το 24ωρο φυσικό περιβάλλον. Η ανά τακτικά χρονικά διαστήματα μέτρηση δεικτών των κερκάδιων ρυθμών, όπως η έναρξη έκκρισης μελατονίνης με την πτώση της έντασης του φωτός ή η ελάχιστη πυρηνική θερμοκρασία σώματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, καταδεικνύοντας τη μετάπτωση των κερκάδιων ρυθμών ανεξάρτητα από τον ύπνο (Ayalon et al., 2007).

Η έλλειψη συντονισμού του κερκάδιου βηματοδότη με το φως του περιβάλλοντος είναι η πιθανότερη αιτία για την ελεύθερη λειτουργία του κερκάδιου ρυθμού του ύπνου και της εγρήγορσης στα άτομα με τύφλωση. Ωστόσο, δεν παρουσιάζουν όλα τα άτομα με τύφλωση ελεύθερη λειτουργία των κερκάδιων ρυθμών τους. Στα άτομα αυτά ο συντονισμός πιθανών επιτυγχάνεται μέσω ερεθισμάτων που δεν περιλαμβάνουν το φως, όπως το πρόγραμμα κοινωνικών ή εργασιακών δραστηριοτήτων. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ορισμένα άτομα με τύφλωση των οποίων ο κερκάδιος βηματοδότης απαντά στο έντονο φως παρά την έλλειψη οπτικής αντίληψης του φωτός. Έχει προταθεί ότι τα άτομα αυτά παρουσιάζουν εξαιρετικά μακρά περίοδο ενδογενούς κερκάδιου ρυθμού, πέρα από το εύρος συντονισμού που μπορεί να επιτευχθεί με την 24ωρη ημέρα (Uchiyama et al., 2002).

Υπάρχουν διαθέσιμες αρκετές θεραπευτικές επιλογές για τη διαταραχή ελεύθερης λειτουργίας ανάλογα με το εάν ο ασθενής διαθέτει την ικανότητα αντίληψης των μεταβολών του φωτός κατά τη διάρκεια του 24ωρου. Οι παράμετροι της κλινικής πράξης του AASM συστήνουν τα προσχεδιασμένα προγράμματα ύπνου, τη χρονισμένη έκθεση σε έντονο φως και τη χορήγηση μελατονίνης, ως θεραπευτικές επιλογές για την FRD. Στα άτομα με τύφλωση που δεν έχουν αντίληψη των μεταβολών του φωτός στο 24ωρο, η χρονισμένη έκθεση σε παράγοντες κερκάδιου συγχρονισμού εξαιρουμένου του φωτός όπως η μελατονίνη και η διατήρηση ενός

τακτικού προγράμματος ύπνου και εργασίας, έχουν υπάρξει επιτυχίες. Η μελατονίνη, χορηγούμενη 1 ώρα πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση έχει υπάρξει αποτελεσματική στη θεραπεία των περισσότερων ατόμων με τύφλωση (Morgenthaler et al., 2007).

4.2.4. Διαταραχή ακανόνιστου ρυθμού ύπνου – εγρήγορσης.

Ο ακανόνιστος ρυθμός ύπνου - εγρήγορσης (irregular sleep-wake rhythm, ISWR) χαρακτηρίζεται από την απουσία ξεκάθαρα κινκάρδιου ρυθμού του ύπνου - εγρήγορσης. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζονται με το παράπονο της αϋπνίας και την υπέρμετρη υπνηλία ανάλογα με το χρονισμό του επεισοδίου ύπνου - εγρήγορσης. Αν και η συνολική ποσότητα ύπνου καθημερινά μπορεί να είναι φυσιολογική, υπάρχουν τυπικά ορισμένα επεισόδια ύπνου (3 κατ' ελάχιστον). Αυτά τα επεισόδια ύπνου ποικίλουν σε μήκος και διάρκεια και μπορεί να εμφανίζονται και επεισόδια σύντομων ύπνων. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να αποκλειστεί μια κακή υγιεινή του ύπνου καθώς και ένας εκούσια ακανόνιστος προγραμματισμός του ύπνου. Αν και ο επιπολασμός του συνδρόμου ακανόνιστου ύπνου - εγρήγορσης παραμένει άγνωστος, θεωρείται γενικά ότι η διαταραχή είναι σπάνια. Η έλλειψη ξεκάθαρα κινκάρδιου ρυθμού στον κύκλο ύπνου - εγρήγορσης πιθανότατα οφείλεται σε διαταραχή του κινκάρδιου συστήματος χρονισμού και σε μειωμένη έκθεση στους εξωτερικούς συντονιστές, όπως το φως και η δραστηριότητα, φαινόμενο που συχνά εμφανίζεται στα πλαίσια παραμονής σε ιδρύματα. Η διαταραχή έχει επίσης συσχετιστεί με άνοια, νοητική στέρωση στα παιδιά και κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (από εγχειρίδιο ICSD-2 International Classification of Sleep Disorders).

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη διαταραχή ακανόνιστου ρυθμού ύπνου - εγρήγορσης στοχεύουν στην παγίωση του κύκλου ύπνου - εγρήγορσης. Αρκετές προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία αυτής της διαταραχής, με ποικίλο βαθμό επιτυχίας για την κάθε μια. Στις παραμέτρους κλινικής πράξης που αναπτύχθηκαν από την AASM συστήνονται οι συνδυασμένες θεραπείες για την ISWR (Morgenthaler et al., 2007).

Υπάρχουν μελέτες που υποδηλώνουν ότι η έκθεση σε έντονο φως, η χορήγηση βιταμινών και η κοινωνική ή η σωματική δραστηριότητα μπορεί να παγιώσουν τον κινκάρδιο ρυθμό ύπνου – εγρήγορσης. Σε μία μελέτη του Naylor και των συνεργατών του (2000), η οποία χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία (45%), δημιουργήθηκε ένα θεραπευτικό πρότυπο, το οποίο αποτελείται από ένα συνδυασμό θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων του έντονου φωτός, της χρονοθεραπείας, της

βιταμίνης B12 και των υπνωτικών, προς σταθεροποίησης του ρυθμού ύπνου - εγρήγορσης.

4.2.5. Διαταραχή κιρκάδιου ρυθμού λόγω εναλλαγής ωραρίου εργασίας

Η εργασία με βάρδιες είναι μια πρακτική απασχόλησης με σκοπό να αξιοποιηθούν και οι 24 ώρες της ημέρας και να μην περιοριστεί σε μια τυποποιημένη εργάσιμη ημέρα. Η τακτική αυτή έχει επιπτώσεις στους εργαζομένους, καθώς αναγκάζονται να τροποποιούν συνέχεια τους ρυθμούς του κιρκαδικού τους συστήματος για να προσαρμοστούν στη βάρδιά τους. Η εργασία με βάρδιες μπορεί να ενεργήσει ως οξειδωτικός παράγοντας άγχους και να προκαλέσει πολλές ιατρικές αναταραχές. Η γήρανση και η παχυσαρκία στους εργαζομένους που δουλεύουν κατά αυτό τον τρόπο τους καθιστούν πιο ευαίσθητους σε αυτόν τον κίνδυνο. Επίσης έρευνες δείχνουν μια σχέση ανάμεσα στη εργασία με βάρδιες και σε καρδιαγγειακές παθήσεις (Sharifian et al., 2005).

Απορρύθμιση του βιολογικού ρολογιού και μάλιστα σε χρόνια βάση παρατηρείται επίσης σε άτομα που το ωράριο εργασίας τους δεν είναι σταθερό δηλαδή καλύπτουν εναλλασσόμενες βάρδιες.

Παρότι θεωρείται βέβαιο πως τα επαγγέλματα που αναγκάζουν τον ανθρώπινο οργανισμό σε ασυνήθιστους κύκλους ύπνου - εγρήγορσης σχετίζονται με μεγαλύτερη ευπάθεια σε ασθένειες, είναι ακόμη άγνωστο αν οι παρεμβολές (disruptions) αυτές στο κιρκάδιο σύστημα αποτελούν την βασική αιτία για αυτήν την αύξηση της νοσηρότητας. Τα σωματικά προβλήματα που σχετίζονται με την κατάσταση αυτή συμπεριλαμβάνουν την σωματική κόπωση, το άγχος, την έλλειψη συγκέντρωσης την κακή σεξουαλική απόδοση και την κακή ποιότητα ύπνου. Η διαταραχή του φυσιολογικού κιρκάδιου ρυθμού σε χρόνια βάση έχει ακόμη συσχετιστεί με ισχαιμικού τύπου καρδιοπάθειες αλλά και ενοχοποιείται ως κατάσταση που προδιαθέτει την εμφάνιση καρκίνων και ιδίως καρκίνο του μαστού (Martins et al., 2003).

Η διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού με τη μορφή της διαταραχής ύπνου εναλλασσόμενου ωραρίου εργασίας (shift worksleep disorder, SWSD), εμφανίζεται όταν μεταβάλλεται το φυσικό περιβάλλον σε σχέση με το εσωτερικό κιρκάδιο ρολόι. Η μεταβολή του εργασιακού ωραρίου μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στον κύκλο ύπνου - εγρήγορσης, μεταφέροντας την ευκαιρία ύπνου σε χρόνο κατά τον οποίο το εσωτερικό ρολόι και οι κοινωνικοί παράγοντες οδηγούν ένα άτομο στο να παραμείνει

σε εγρήγορση. Ο βαθμός στον οποίο η εναλλαγή ωραρίου επηρεάζει τον ύπνο και τη λειτουργικότητα κατά την ημέρα ποικίλει, καθώς δεν παρουσιάζουν όλα τα άτομα που εργάζονται με αυτόν τον τρόπο μια τέτοια δυσκολία. Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες, τόσο ενδογενείς όσο και εξωγενείς, οι οποίοι επηρεάζουν την ικανότητα του να ανταπεξέλθει κανείς σε μεταβολές του εργασιακού ωραρίου, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, των οικιακών ευθυνών και υποχρεώσεων, των χρόνων του καθημερινού δρομολογίου προς την εργασία, της ημερήσιας προτίμησης (πρωινός - βραδινός τύπος) του τύπου εργασιακού προγράμματος και της ύπαρξης άλλων διαταραχών του ύπνου (όπως η άπνοια του ύπνου ή η ναρκοληψία). Μια επαναλαμβανόμενη διακοπή των ρυθμών ύπνου - εγρήγορσης έχει ως συνέπεια την αϋπνία ή την υπερβολική υπνηλία. Αυτή μπορεί να εμφανίζεται παροδικά εντός του προγράμματος εργασίας ή και στην καθημερινότητα του ατόμου (Costa, 2003)

Η σχέση μεταξύ διαταραχής του ύπνου και εναλλασσόμενου προγράμματος εργασιακού ωραρίου θα αναμένεται ότι είναι εμφανής από το ιστορικό. Μια έως τέσσερις εβδομάδες τήρησης ημερολογίου ύπνου και/ή κινησιογραφίας σε συνδυασμό με το ιστορικό της εργασίας μπορεί να είναι χρήσιμες για τον προσδιορισμό του βαθμού διάσπασης του κιρκάδιου ρυθμού και διατάραξης του ύπνου. Η ενσωμάτωση και ενός ημερολογίου εργασίας μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τα άτομα που εργάζονται σε ακανόνιστα προγράμματα και θα βοηθήσει στον προσδιορισμό της σχέσης μεταξύ εργασίας και ύπνου, ενώ μπορεί να βοηθήσει και την ανάπτυξη ενός σχεδίου θεραπείας για τον ασθενή (Morgenthaler et al., 2007).

4.2.6. Σύνδρομο αλλαγής χρονικής ζώνης (jet lag)

Το φαινόμενο αυτό είναι μια φυσιολογική συνέπεια των εναλλαγών των ρυθμών του κιρκάδιου κύκλου. Τέτοιες εναλλαγές προκύπτουν στα μακρινά αεροπορικά ταξίδια όπου κατά τη διάρκεια τους, υπάρχει μετάβαση σε πάνω από μία ζώνες ώρας, σε σύντομο χρονικό διάστημα. Το φαινόμενο είναι αποτέλεσμα των αλλαγών του κύκλου φωτός – σκοτάδι ο οποίος ρυθμίζει τους κιρκάδιους ρυθμούς. Το βιολογικό ρολόι φυσιολογικά προσπαθεί να ρυθμιστεί στη νέα τοπική ώρα προκαλώντας προβλήματα αποσυντονισμού από την προηγούμενη ρυθμική 24ωρη εναλλαγή. Όταν κάποιος διασχίζει διαφορετικές ζώνες ώρας, το σώμα πρέπει να προσαρμοστεί στις νέες κοινωνικές και περιβαλλοντικές συνθήκες φωτισμού, σκοταδιού, γευμάτων και συχνά στις θερμοκρασιακές διαφορές. Η διάρκεια της επίδρασης εξαρτάται από τον αριθμό των ζωνών ώρας που διασχίζονται και από τον

προορισμό. Δηλαδή το πρόβλημα είναι μεγαλύτερο όταν υπάρχουν μεγάλες χρονικές αποκλίσεις και παρατηρείται εντονότερα σε ταξίδια από την ανατολή προς τη δύση. Αυτό συμβαίνει γιατί το σώμα προσαρμόζεται ευκολότερα σε μία μεγαλύτερη παρά σε μια μικρότερη ημέρα (Burgess et al., 2003).

Από τα πιο κοινά συμπτώματα του συνδρόμου αλλαγής χρονικής ζώνης, είναι η αίσθηση έντονης κούρασης, ο αποπροσανατολισμός, η ναυτία, ο πονοκέφαλος, η αϋπνία, η αφυδάτωση, απώλεια όρεξης, η οξυθυμία και ο παραλογισμός. Συνήθως απαιτούνται αρκετές ημέρες (μπορεί ως και 15) μέχρι το ανθρώπινο βιολογικό ρολόι να συγχρονιστεί πλήρως. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι άνθρωποι που ζουν σε μία ρουτίνα δείχνουν να είναι πιο επιρρεπή στο σύνδρομο. Γι' αυτό το λόγο, τα παιδιά και τα μωρά, που μπορούν να κοιμηθούν σχεδόν οποιαδήποτε χρονική στιγμή της ημέρας, σπάνια παρουσιάζουν συμπτώματα του συνδρόμου αλλαγής χρονικής ζώνης. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του συνδρόμου διηπειρωτικών πτήσεων και η ικανότητα προσαρμογής στη νέα ζώνη ώρας επηρεάζεται τυπικά από την κατεύθυνση του ταξιδιού (η προσαρμογή είναι βραδύτερη όταν το ταξίδι είναι προς τα ανατολικά), καθώς και τον αριθμό των ζωνών ώρας που διασχίστηκαν. Δεν εμφανίζουν το σύνδρομο διηπειρωτικών πτήσεων στον ίδιο βαθμό όλοι οι ταξιδιώτες που θα διασχίσουν ζώνες ώρας κατά το ταξίδι τους. Οι διαφορές αυτές πιθανώς οφείλονται σε ατομικές διαφορές σε παραμέτρους, οι οποίες είναι ακόμα σχετικά άγνωστες (Beaumont et al., 2004).

Προκειμένου όμως να έχουμε ομαλή μετάβαση του ανθρώπινου οργανισμού από μία ζώνη χρόνου σε μια άλλη συνίσταται η διαφορά μεταξύ των περιοχών χρονικά να μην υπερβαίνει τις 4 ώρες. Αυτό διότι η παρατηρούμενη ιεραρχία που προαναφέρθηκε μέσα στο κικκάδιο σύστημα έχει σαν αποτέλεσμα μία χρονική καθυστέρηση προκειμένου όλα τα στοιχεία του συστήματος να προσαρμοστούν στο νέο περιβάλλον. Η καθυστέρηση έγκειται εν μέρει στην ισχύ των συνδέσεων μεταξύ των διαφόρων μερών του SCN, του SCN και των περιφερικών ρολογιών καθώς και στους διαφορετικούς ρυθμούς των τελευταίων. Έτσι όταν ένα άτομο βρεθεί στη νέα χρονική ζώνη ορισμένοι ρυθμοί του όπως του ύπνου – εγρήγορσης και της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης προσαρμόζονται σχετικά γρήγορα στην νέα ώρα, ενώ άλλοι όπως η θερμοκρασία και η έκκριση κορτιζόλης καθυστερούν σημαντικά (Leise & Siegelman, 2006).

4.2.7. Διαταραχή κερκάδιου ρυθμού σχετιζόμενη με κύρια αϋπνία

Η διαταραχή κερκάδιου ρυθμού σχετιζόμενη με την αϋπνία είναι η συνηθέστερη διαταραχή και ορίζεται ως η δυσκολία που παρατηρείται στην έναρξη, τη διάρκεια, την παγίωση και την ποιότητα του ύπνου, που εμφανίζεται παρά την επάρκεια χρόνου και ευκαιριών για ύπνο και οδηγεί σε λειτουργική έκπτωση κατά την ημέρα (ευερεθιστότητα, δυσκολία συγκέντρωσης, κόπωση ή σωματικά ενοχλήματα όπως κεφαλαλγία ή γαστρεντερική δυσφορία). Η διαταραχή αυτή μπορεί να οριστεί επιπρόσθετα ως πρωτοπαθής (χωρίς συνύπαρξη άλλων συστηματικών, ψυχιατρικών διαταραχών ή διαταραχών ύπνου) ή ως δευτεροπαθής (σχετιζόμενη με συστηματικές καταστάσεις όπως το χρόνιο άλγος, ψυχιατρικές καταστάσεις όπως η κατάθλιψη και το άγχος ή διαταραχές ύπνου, όπως η αποφρακτική άπνοια του ύπνου ή το σύνδρομο των ανήσυχων κάτω άκρων) (από εγχειρίδιο ICSD-2 International Classification of Sleep Disorders).

Η διαταραχή αυτή, μπορεί να χαρακτηριστεί από τη διάρκειά της ως οξεία (ή παροδική) και χρόνια (που εμφανίζεται τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα και διαρκεί για τουλάχιστον 1 μήνα). Ένα ποσοστό της τάξης του 30% του πληθυσμού θα αναφέρουν τουλάχιστον περιστασιακά επεισόδια διαταραχής, αλλά μόνο περίπου το 10% του πληθυσμού πληροί τα ειδικά κριτήρια για τη διάγνωση της διαταραχής της σχετιζόμενης με αϋπνία. Ωστόσο, στην κλινική πράξη ο αριθμός αυτός είναι υψηλότερος, προσεγγίζοντας περίπου το 50%, γεγονός που δεν αποτελεί έκπληξη δεδομένου ότι το 75% της αϋπνίας παρουσιάζεται με τη μορφή κατάστασης συνοσηρότητας με άλλες διαταραχές. Τα επεισόδια αϋπνίας μπορεί να είναι προσωρινά, βραχυπρόθεσμα (2-3 εβδομάδες) ή χρόνια. Η αϋπνία είναι η συχνότερη από τις διαταραχές ύπνου η οποία συμβαίνει περιστασιακά στο 35% του πληθυσμού και χρόνια στο 15% των ενηλίκων. Οι γυναίκες παρουσιάζουν πιο συχνά διαταραχή αϋπνίας από τους άνδρες και η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία. Ξεκινάει συνήθως στην ενηλικίωση ή στη μέση ηλικία, αν και παρουσιάζεται ήδη από την παιδική ηλικία (Ozminkowski et al., 2007).

Τα αποτελέσματα αυτής της διαταραχής, μπορεί να σχετίζονται με δυσκολίες αυτοσυγκέντρωσης, παραπτώματα μνήμης έλλειψη ενέργειας, κούραση και συναισθηματική αστάθεια, τα οποία μπορεί έχουν κακή επιρροή στην καθημερινότητα του ατόμου. Ατυχήματα σε χώρους εργασίας, τροχαία ατυχήματα, προβλήματα στις σχέσεις και στη επικοινωνία δυσκολίες στη μάθηση και

προβλήματα υγείας σχετίζονται άμεσα με τη λειτουργία του ύπνου. Υπολογίζεται ότι περίπου 100.000 τροχαία ατυχήματα το χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες οφείλονται σε έλλειψη ύπνου. Οι ρυθμοί του σύγχρονου τρόπου ζωής έχουν σαν αποτέλεσμα, ανεπαρκή ύπνο, ανώμαλα προγράμματα στον κύκλο ύπνο-εγρήγορση, δηλαδή κακή ποιότητα ύπνου, χρήση αλκοόλ και φαρμάκων και συνεπώς συμβάλουν σημαντικά στο να ενταθούν τα προβλήματα αυτά (Ohayon, 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΕΠΑΚΟΛΟΥΘΑ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΙΡΚΑΔΙΑΝΟΥ ΡΥΘΜΟΥ.

5.1. Επίδραση διαταραχών του κirkάδιου ρυθμού ύπνου - εγρήγορσης στην απόδοση των γνωστικών λειτουργιών

Οι επιδράσεις των διαταραχών κirkάδιου ρυθμού ύπνου - εγρήγορσης στην αστάθεια της κατάστασης εγρήγορσης σημαίνει ότι σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, η γνωστική ικανότητα ενός ατόμου που έχει στερηθεί τον ύπνο του είναι απρόβλεπτη. Η αστάθεια της κατάστασης της εγρήγορσης υποδηλώνει ότι υπάρχουν πολλαπλοί και παράλληλοι μηχανισμοί μέσω των οποίων μπορεί να αλληλεπιδρούν η εγρήγορση και οι καταστάσεις ύπνου. Η θεωρία αυτή είναι συμβατή με αναφορές ανακάλυψης όλο και περισσότερων ουσιών που θεωρείται ότι μπορεί να συμμετέχουν στην ταυτόχρονη εμφάνιση ύπνου και εγρήγορσης (Mignot et al., 2002).

Η διαταραχή των κirkάδιων ρυθμών στο άτομο επάγει ένα ευρύ φάσμα επιδράσεων στις γνωστικές λειτουργίες, αν και οι δραστηριότητες που κινητοποιούν γνωστικές λειτουργίες ποικίλουν σημαντικά ως προς την ευαισθησία τους στην διακύμανση των ωρών ύπνου. Σε γενικές γραμμές, ανεξαρτήτως της δραστηριότητας, η απόδοση των γνωστικών λειτουργιών προοδευτικά επιδεινώνεται όσο παρατείνεται η διάρκεια της δραστηριότητας. Αυτό είναι το κλασσικό «φαινόμενο κόπωσης» το οποίο επιδεινώνεται από την απώλεια ύπνου. Ωστόσο, η απόδοση σε ακόμη και πολύ σύντομης διάρκειας γνωστικές δραστηριότητες που μετρούν το ρυθμό παραγωγής «γνωστικού έργου» (speed of cognitive throughput), καθώς και η απόδοση της μνήμης εργασίας και άλλων πλευρών της προσοχής έχουν διαπιστωθεί ότι είναι ευαίσθητες στην αλλαγή των χρόνων του ύπνου. Σε μια μελέτη των Harrison & Horne (2000) που χρησιμοποιούσε αποκλίνουσες πολύπλοκες δραστηριότητες, όπως η οπτική προσωρινή μνήμη (visual temporal memory), η κρίση της εμπιστοσύνης (confidence judgment), η παραγωγή ρημάτων μετά από παρουσίαση ουσιαστικού και η καταστολή της απάντησης, έγιναν αξιολογήσεις σε φυσιολογικούς συμμετέχοντες από διαφορετικές ηλικιακές ομάδες. Η απόδοση σε αυτές τις περιοχές γνωστικών λειτουργιών ήταν μικρότερη στους μεγαλύτερης ηλικίας συμμετέχοντες, αλλά όταν αξιολογήθηκαν νεότερης ηλικίας συμμετέχοντες μετά από στέρηση ύπνου διάρκειας 36 ωρών, η απόδοσή τους μειώθηκε σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των πιο ηλικιωμένων. Οι ερευνητές προτείνουν ότι οι μειώσεις στην απόδοση των γνωστικών

λειτουργιών λόγω ηλικίας μπορεί να είναι παρόμοιες με τις επιδράσεις της στέρησης ύπνου.

Μια ακόμα μελέτη, με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων, οδηγήθηκε στο αποτέλεσμα ότι ο μεταβολισμός στον θάλαμο, στα βασικά γάγγλια και στον μετωπιαίο λοβό μειώνεται μετά από 24 ώρες στέρησης ύπνου και επιπρόσθετα ανέφερε ότι μια νύχτα αποκατάστασης του ύπνου ανέστρεψε μόνο σε μερικό βαθμό τις μειώσεις μεταβολισμού σε αυτές τις περιοχές (Wu et. al., 2006).

Στοιχεία από ορισμένες μελέτες με fMRI έχουν σε μεγάλο βαθμό δείξει και παλαιότερα τις επιδράσεις της στέρησης ύπνου με μειωμένη νευρωνική δραστηριότητα. Χρησιμοποιώντας μια δραστηριότητα διαδοχικών αφαιρέσεων, ο Drummond και οι συνεργάτες του (1999) διαπίστωσαν μειωμένη ενεργοποίηση εντός του προμετωπιαίου φλοιού, του βρεγματικού λοβού και του προμετωπιαίου προκινητικού φλοιού μετά από στέρηση ύπνου. Ο Choo με τους συνεργάτες του (2005) διαπίστωσαν μειωμένη ενεργοποίηση στον βρεγματικό λοβό και στον αριστερό θάλαμο μετά από 24 και 35 ώρες στέρησης ύπνου κατά την διάρκεια επιτέλεσης δραστηριοτήτων λεκτικής μνήμης εργασίας. Παρομοίως, ακόμα μια έρευνα έχει επίσης διαπιστώσει μειωμένη ενεργοποίηση εντός του προμετωπιαίου φλοιού και εντός βρεγματικών περιοχών κατά την διάρκεια επιτέλεσης δραστηριοτήτων λεκτικής μνήμης εργασίας (Mu et al., 2005).

Ο Chee και οι συνεργάτες του (2004), διαπίστωσαν επίσης μειωμένη ενεργοποίηση στις μετωποβραγματικές περιοχές κατά το χρόνο διάπραξης των σφαλμάτων, επιπρόσθετα με τη μειωμένη μέση ενεργοποίηση στις περιοχές αυτές μετά από στέρηση ύπνου.

Μια ακόμα πρόσφατη μελέτη με fMRI, χρησιμοποίησε παραμετρικά ρυθμιζόμενο αντιληπτικό ή μνημονικό φορτίο στα πλαίσια δύο οπτικών δραστηριοτήτων και διαπίστωσε ότι και οι δύο αυτές δραστηριότητες, παρουσίαζαν μια μείωση της συμπεριφορικής απόδοσης και μείωση στην ενεργοποίηση της βρεγματικής και της μη ραβδωτής περιοχής μετά από απώλεια ύπνου. Σημαντικό είναι ότι η στέρηση ύπνου μείωσε την γραμμική σχέση μεταξύ μνημονικού φορτίου και βρεγματικής ενεργοποίησης κατά την εγρήγορση σε ηρεμία (Chuah, 2008). Η πλήρης στέρηση ύπνου, προκάλεσε επίσης σημαντικό έλλειμμα της δραστηριότητας του ιππόκαμπου κατά τη διάρκεια κωδικοποίησης της μνήμης επεισοδίων, οδηγώντας σε μικρότερη διατήρηση ως επακόλουθο. Τέτοιου είδους ευρήματα υποδηλώνουν ότι η έλλειψη ύπνου επηρεάζει την νευρωνική και συμπεριφορική ικανότητα για την

μετατροπή νέων εμπειριών σε αναμνήσεις, κάτι που είναι ουσιώδες και για τη μάθηση.

Αν και η πλήρης στέρηση ύπνου αποτελεί χρήσιμο πειραματικό υπόδειγμα για τη μελέτη των νευρογνωστικών επιδράσεων της στέρησης ύπνου, στην πραγματικότητα είναι πολύ λιγότερο αντιπροσωπευτική μορφή της απώλειας ύπνου στην καθημερινότητα των περισσότερων ατόμων, σε σχέση με τον χρόνιο μερικό περιορισμό του ύπνου. Ο χρόνιος περιορισμός του ύπνου είναι συχνός στις σύγχρονες κοινωνίες, λόγω μιας ευρείας ποικιλίας παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων παθολογικών καταστάσεων, διαταραχών ύπνου, εργασιακών απαιτήσεων και κοινωνικών ή οικιακών υποχρεώσεων.

Σε μια πειραματική μελέτη του Van Dongen και των συνεργατών του (2003), με βάση μια δοκιμασία ερεθίσματος - απόκρισης, η επίδραση 14 ημερών περιορισμού του ύπνου σε κάτω από 4, 6 ή 8 ώρες παραμονής στο κρεβάτι, συγκρίθηκαν με τις επιδράσεις ολικής στέρησης ύπνου μετά από 1, 2 και 3 νύχτες χωρίς ύπνο. Οι δραστηριότητες που κινητοποιούν τις γνωστικές λειτουργίες, που πραγματοποιούνταν κάθε 2 ώρες από τις 7:30 π.μ. έως τις 11:30 μ.μ. καθημερινά, περιλάμβαναν την δοκιμασία ψυχοκινητικής προσοχής, μια δραστηριότητα μνήμης εργασίας και δραστηριότητες του ρυθμού αντίληψης γεγονότων. Η υποκειμενική υπνηλία αξιολογήθηκε επίσης ενώ λαμβάνονταν συνεχώς ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές οι οποίες υποβάλλονταν σε εκθετικές αναλύσεις φάσματος (power spectral analyses). Τρεις ημέρες ολικής στέρησης ύπνου οδήγησαν σε μεγαλύτερα ελλείμματα, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, σε σχέση με οποιαδήποτε από τις τρεις καταστάσεις χρόνιου περιορισμού του ύπνου. Αντίθετα, δεν εμφανίστηκαν γνωστικά ελλείμματα μετά από 8 ώρες παραμονής για ύπνο στο κρεβάτι ανά νύχτα. Μετά από 2 εβδομάδες περιορισμού του ύπνου στις 4 ώρες ανά νύχτα, τα ελλείμματα στην προσοχή, στη μνήμη εργασίας και στο ρυθμό γνωστικής παραγωγής ήταν ισοδύναμα με αυτά που παρατηρούνται μετά από 2 νύχτες ολικής στέρησης ύπνου. Παρομοίως, οι 2 εβδομάδες περιορισμού του χρόνου στο κρεβάτι στις 6 ώρες ανά νύχτα οδήγησαν σε γνωστικά ελλείμματα ισοδύναμα με αυτά που διαπιστώνονται μετά από μια νύχτα ολικής στέρησης ύπνου. Τα αθροιστικά γνωστικά ελλείμματα αυξήθηκαν με σχεδόν γραμμικό τρόπο κατά τις ημέρες 4 ή 6 ωρών χρόνου ανά νύχτα.

5.2. Ψυχολογικές επιπτώσεις των διαταραχών του κικκάδιου ρυθμού ύπνου - εγρήγορσης.

Οι έρευνες παρέχουν κλινικά και πειραματικά δεδομένα που συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η διαταραχή του κικκάδιου ρυθμού ύπνου – εγρήγορσης μπορεί να έχει σοβαρές ψυχολογικές επιπτώσεις.

Πειραματικές μελέτες καθολικής στέρησης ύπνου καταδεικνύουν μια προοδευτική επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας, της διάθεσης και της συμπεριφοράς, που σχετίζονται με τη διάρκεια της στέρησης του ύπνου. Ωστόσο παρατηρούνται διαφορές μεταξύ ατόμων αλλά και στο ίδιο το άτομο, οι οποίες αφορούν σε παράγοντες όπως η κινητοποίηση, η προσωπικότητα και οι συνήθειες συνθήκες ύπνου. Σημασία επίσης έχουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της υπνικής λειτουργίας, ο συγχρονισμός της λειτουργίας σε σχέση με τον κικκάδιο ρυθμό ύπνου – εγρήγορσης, καθώς και φυσικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως ο θόρυβος και άλλα διασπαστικά ερεθίσματα. Διαφοροποιήσεις για παρόμοιους λόγους αναφέρονται επίσης σε πειράματα μερικής στέρησης ύπνου, τα οποία βρίσκονται πιο κοντά σε διαταραχές του κικκάδιου ρυθμού ύπνου – εγρήγορσης της καθημερινής ζωής που προκαλούνται από κοινωνικές δραστηριότητες, απαιτήσεις της δουλειάς και άλλες δραστηριότητες του σύγχρονου τρόπου ζωής.

Μια πρόσφατη ανάλυση ερευνητικών ευρημάτων σε ενήλικες (Gelder et al., 2008b, σελ. 1364), κατέδειξε ότι το μέσο επίπεδο λειτουργικότητας των ατόμων με στέρηση ύπνου, αντιστοιχούσε μόλις στην εννενηκοστή ποσοστιαία θέση των ατόμων χωρίς στέρηση ύπνου. Οι πιο συνηθισμένες υποκειμενικές επιπτώσεις της διαταραχής του κικκάδιου ρυθμού ύπνου – εγρήγορσης είναι οι μεταβολές της διάθεσης, ιδιαίτερα η ευερεθιστότητα, καθώς και τα συμπτώματα κόπωσης και η αδυναμία συγκέντρωσης. Ακόμα πιο σοβαρές είναι οι επιπτώσεις μετά από παρατεταμένη και σοβαρή διαταραχή του ύπνου, όπως αποπροσανατολισμός, ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις, ιδέες δίωξης και ακατάλληλη συμπεριφορά σε συνδυασμό με διαταραχές της συνείδησης (αυτοματική συμπεριφορά) που οφείλεται σε συχνούς μικρο-ύπνους. Ψυχομετρικές μελέτες έχουν δείξει ότι η διαταραχή του ύπνου, μπορεί να προκαλέσει ευρείας κλίμακας γνωσιακές διαταραχές, οι οποίες σχετίζονται με τη διάρκεια της διαταραχής, καθώς και με προδιαθεσιακούς ατομικούς παράγοντες. Η παρατεταμένη προσοχή (επαγρύπνηση) είναι ιδιαίτερος προδιαθεσιακός παράγοντας, όπως ενδεχομένως είναι και η αποκλίνουσα ευφυΐα και η δημιουργικότητα. Επιπλέον η διάθεση επηρεάζονταν περισσότερο από τη στέρηση ύπνου σε σύγκριση με τις

γνωσιακές επιδόσεις και πολύ περισσότερο σε σύγκριση με την ψυχοκινητική λειτουργία, η οποία ωστόσο, ήταν σημαντικά μικρότερη απ' ό,τι στις ομάδες χωρίς στέρηση ύπνου.

Οι αναφορές ότι παράμετροι της ψυχολογικής λειτουργίας μπορούν να επηρεαστούν από τη δυσλειτουργία του ύπνου, υποστηρίζουν την υπόθεση ότι κάποιοι ψυχιατρικοί ασθενείς με διαταραχές του κερκάδιου ρυθμού του ύπνου, μπορούν να εμφανίσουν επιπλέον προβλήματα που οφείλονται στη διαταραχή του ύπνου αυτή καθαυτή. Στις περιπτώσεις αυτές η δυσλειτουργία του ύπνου απαιτεί άμεση αναγνώριση και θεραπεία. Ποικίλα ψυχωσικά και άλλα παθολογικά ψυχικά φαινόμενα προκύπτουν από την παρατεταμένη και σοβαρή διαταραχή του ύπνου, τα οποία όμως σύντομα αναστρέφονται όταν αποκατασταθεί ο φυσιολογικός ύπνος (Gelder et al., 2008b, σελ. 1365). Ειδικότερα:

- Ασθενείς σε περιβάλλον ευρέως ηλιακού φάσματος, με προηγούμενο ιστορικό αϋπνίας έχει αναφερθεί ότι βρίσκονται σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης. Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί με διάφορους τρόπους, όπως για παράδειγμα ότι η διαταραχή ύπνου και η κατάθλιψη έχουν κοινή αιτιοπαθογένεια ή ότι τα προβλήματα ύπνου συνιστούν πρόωμο σύμπτωμα κατάθλιψης.
- Υπάρχει η υπόθεση ότι η στέρηση ύπνου στα όψιμα στάδια της κύησης, κατά τον τοκετό και τη γέννηση παιδιού μπορεί να πυροδοτήσουν επιλόχεια κατάθλιψη.
- Μη ομαλοί κερκάδιοι ρυθμοί ύπνου – εγρήγορσης έχουν ενοχοποιηθεί για διάφορων τύπων καταθλιπτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της εποχιακής συναισθηματικής διαταραχής. Η φωτοθεραπεία έχει εφαρμοστεί για την αντιμετώπιση της διαταραχής και την ανακούφιση της κατάθλιψης.
- Η διαταραχή των μηχανισμών του ύπνου REM έχει θεωρηθεί ως βασική αιτία στην εκδήλωση συμπτωμάτων του μετατραυματικού στρες.
- Ορισμένες μορφές διαταραχής ελλειμματικής προσοχής – υπερκινητικού συνδρόμου στα παιδιά έχουν αποδοθεί σε επιμένουσα διαταραχή ύπνου.
- Σε ένα ποσοστό ασθενών με σχιζοφρένεια, η ναρκοληψία έχει αναφερθεί ως η αιτία των ψυχωσικών τους συμπτωμάτων.

Η ποιότητα ζωής στα άτομα που παραπονιούνται για αϋπνία έχει αξιολογηθεί ως προς το σωματικό, κοινωνικό και συναισθηματικό τομέα, κυρίως μέσω των

ερωτηματολογίων υγείας 36 ζητημάτων γνωστών ως SF-36 (Leger et al., 2001). Τα ερωτηματολόγια αυτά έχουν δείξει ότι τα άτομα με αϋπνία, σε σχέση με τα άτομα χωρίς αϋπνία, έχουν μικρότερη βαθμολογία στο σύνολο των 8 τομέων σωματικής και ψυχικής ποιότητας ζωής (σωματική λειτουργία, περιορισμοί των ρόλων που αναλαμβάνονται λόγω της σωματικής υγείας, σωματικό άλγος, γενικές αντιλήψεις περί υγείας, ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργικότητα, περιορισμοί των ρόλων που αναλαμβάνονται λόγω συναισθηματικών προβλημάτων και ψυχική υγεία).

Επιπρόσθετα, σε μια έρευνα οι Katz και McHorney (2002), έδειξαν ότι η σοβαρή αϋπνία συσχετίζεται ανεξάρτητα με χειρότερη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, σε βαθμό παρόμοιο με αυτόν σε άλλες χρόνιες καταστάσεις, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το έμφραγμα μυοκαρδίου και η κατάθλιψη.

5.3. Επίδραση των διαταραχών του κερκάδιου ρυθμού ύπνου – εγρήγορσης στην καθημερινότητα.

Υπάρχουν πληθώρα πειραματικών δεδομένων, διαφόρων επαγγελματικών ομάδων, όπως προσωπικού νοσοκομείων, οδηγούς, ή άλλων ατόμων που δουλεύουν σε βάρδιες, τα αποτελέσματα των οποίων συμφωνούν ότι η μειωμένη απόδοση ή τα ατυχήματα που παρατηρούνται στους πληθυσμούς αυτούς, σχετίζονται με τις διαταραχές του ρυθμού του ύπνου. Η ολοένα και περισσότερο εφαρμοσμένη πρακτική της βάρδιας, έρχεται σε αντίθεση με το θεμελιώδη βιορυθμό του ύπνου κατά τη νύχτα και της εγρήγορσης κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενώ συχνά συνοδεύεται από μείωση του συνολικού χρόνου ύπνου, καθώς και από ύπνο κακής ποιότητας. Δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η εργασία σε βάρδιες συχνά οδηγεί σε απώλεια ευεξίας, σωματικά ενοχλήματα, και μείωση τόσο της παραγωγικότητας όσο και της ασφάλειας. Παρόμοια, η κατανομή τροχαίων ατυχημάτων και διαφόρων επαγγελματικών ατυχημάτων στη διάρκεια του 24ωρου αντιστοιχεί σε εκείνη της αυξημένης επιθυμίας για ύπνο που εκτιμώνται αντικειμενικά. Επίσης και βιομηχανικές καταστροφές έχουν αποδοθεί σε μείωση των ορών ύπνου και σε μειωμένη απόδοση του υπεύθυνου προσωπικού (Gelder et al., 2008b, σελ. 1364).

Η αϋπνία ταξινομείται ως ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες απουσιών, με τις περισσότερες μελέτες να δείχνουν ότι οι εργαζόμενοι με αϋπνία πραγματοποιούν διπλάσιες ή και περισσότερες απουσίες από την εργασία τους

σε σχέση με αυτούς χωρίς αϋπνία. Ακόμη όμως και όταν είναι παρόντες στην εργασία, τα πράγματα είναι εξίσου προβληματικά: η παραγωγικότητα επηρεάζεται και πραγματοποιούνται περισσότερα σοβαρά σφάλματα από τα άτομα που υποφέρουν από αϋπνία, σε σχέση με τους συναδέλφους τους χωρίς αϋπνία. Οι εργαζόμενοι με αϋπνία αναφέρουν επίσης μεγαλύτερη έλλειψη ικανοποίησης από την εργασία τους και μικρότερη αυτοεκτίμηση και θεωρούν ότι δεν τους προσφέρονται στον ίδιο βαθμό οι ευκαιρίες επαγγελματικής ανέλιξης όπως στους συναδέλφους τους. Σε μια μελέτη του Leger και των συνεργατών του (2002) στην οποία οι εργαζόμενοι ερωτήθηκαν σχετικά με τα τροχαία ατυχήματά τους κατά τη διάρκεια της οδήγησης προς την εργασία τους στο διάστημα των τελευταίων 12 μηνών, περισσότεροι εργαζόμενοι με αϋπνία, σε σχέση με αυτούς χωρίς αϋπνία, ανέφεραν έστω και ένα τροχαίο ατύχημα, ενώ πολύ περισσότεροι εργαζόμενοι με αϋπνία ανέφεραν 3 ή περισσότερα ατυχήματα. Σε σύγκριση με τους συναδέλφους τους χωρίς αϋπνία, στους εργαζόμενους με αϋπνία τα ατυχήματα ήταν πιο σοβαρά, περισσότερο πιθανό να προέρχονται από δικό τους λάθος και συχνότερα, σε διπλάσιο βαθμό, οδηγούσαν σε απουσία από την εργασία. Στην ίδια αυτή μελέτη, τα εργατικά ατυχήματα διαπιστώθηκαν να είναι πολύ πιο συχνά στους εργαζόμενους με αϋπνία (8%, έναντι 1% για τα άτομα χωρίς κάποια διαταραχή στο χρόνο ύπνου).

Δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η κόπωση και η υπνηλία συνεισφέρουν σε πολλά και συχνά θανατηφόρα τροχαία ατυχήματα. Αν και η κόπωση ίσως δεν μπορεί να αποδοθεί σε όλο της το βαθμό στην αϋπνία (στην πραγματικότητα, μεγάλος βαθμός αυτής οφείλεται στη στέρηση ή στην εργασία με εναλλαγή ωραρίου). Πρόσφατη μελέτη του Sagberg (2006) που αξιολόγησε τους κινδύνους τροχαίων ατυχημάτων σε σχέση με μια ποικιλία διαγνωσμένων συστηματικών διαταραχών, εξετάστηκαν 4448 οδηγοί που είχαν εμπλακεί σε ατυχήματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όχι μόνο η αϋπνία σχετίζεται με τροχαία ατυχήματα αλλά ότι οι οδηγοί με αϋπνία έχουν 3 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να υποστούν ατύχημα σε σύγκριση με τους οδηγούς χωρίς αϋπνία. Στις Η.Π.Α. ψηφίστηκε το 2002 ένας νόμος για την ποινικοποίηση της οδήγησης σε κατάσταση υπνηλίας που αναφέρεται και ως «ο Νόμος της Maggie», καθώς ονομάστηκε έτσι εξ αιτίας μιας νέας γυναίκας που βρήκε το θάνατο σε τροχαίο ατύχημα, το οποίο προξενήθηκε από οδηγό που κοιμήθηκε επάνω στο τιμόνι του.

Οι διαταραχές του κιρκάδιου ρυθμού ύπνου - εγρήγορσης μπορούν να έχουν σημαντικές και σοβαρές συνέπειες στην καθημερινότητα και των ηλικιωμένων. Τα

προβλήματα στους ηλικιωμένους συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων ακόμα και μετά τον έλεγχο του ύπνου με τη χρήση φαρμάκων, τη δυσκολία στο περπάτημα, τις δυσκολίες όρασης και την κατάθλιψη. Οι πτώσεις και τα κατάγματα ίσως είναι ιδιαίτερα πιθανό να συμβούν και κατά την περίοδο που κανονικά θα έπρεπε να βρίσκονται σε ύπνο, δηλαδή όταν τα ηλικιωμένα άτομα πηγαίνουν στην τουαλέτα ή περιφέρονται στο σπίτι το βράδυ. Τα κατασταλτικά φάρμακα όπως τα υπνωτικά ή φάρμακα με υποτασικές επιδράσεις, μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο των πτώσεων. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που είναι πιθανό να πέσουν είναι επίσης πιθανότερο να έχουν μικρότερους χρόνους αντίδρασης και λιγότερη ισορροπία (Stone et al., 2006).

5.4. Προοπτικές

Τις τελευταίες δεκαετίες, η χρονοβιολογία, η επιστήμη που μελετά τους ρυθμούς που ελέγχουν κάθε βιολογική λειτουργία μας, έχει σημειώσει θεαματική πρόοδο. Η ποιότητα ζωής των ατόμων με διαταραχές στον κερκάρδιο ρυθμό ύπνου – εγρήγορσης έχει αξιολογηθεί μέσω μιας ποικιλίας τρόπων και μέσων, εδώ και δεκαετίες. Παραδείγματα της έκπτωσης των λειτουργιών του ατόμου κατά την ημέρα, περιλαμβάνουν την κόπωση, την εξάντληση ή την κακουχία, τις δυσκολίες στην προσοχή, τη συγκέντρωση ή τη μνήμη, τη δυσλειτουργία στις κοινωνικές ή εργασιακές δραστηριότητες, την κακή σχολική επίδοση, τις διαταραχές της διάθεσης ή την ευερεθιστότητα, την υπνηλία κατά την ημέρα ή την υπέρμετρη διέγερση, τη μείωση των κινήτρων ή της ενέργειας για ανάληψη πρωτοβουλιών, την προδιάθεση για λάθη ή ατυχήματα στην εργασία ή κατά την οδήγηση, την κεφαλαλγία, γαστρεντερικά ή άλλα σωματικά συμπτώματα ως απάντηση στον κακό ύπνο και ανησυχίες ή φοβίες σχετικά με τον ύπνο.

Ο οργανισμός μας βρίσκεται σε εγρήγορση όταν υπάρχει φως, ωστόσο κάποιες φορές ξεχνάμε τη σχέση μας με το χρόνο. Για παράδειγμα, έχουμε συνηθίσει να παίρνουμε φάρμακα σε δοσολογίες, συγκεκριμένες ώρες την ημέρα. Αυτό συμβαίνει επειδή έχει παρατηρηθεί πως η λήψη φαρμάκων ή τοξικών ουσιών, ανάλογα με τις οδηγίες χορήγησής τους, επιδρά με διαφορετικό τρόπο σε κάθε οργανισμό. Ήδη πριν από 30 χρόνια μια επιστημονική έρευνα αποδείκνυε πως η χορήγηση κορτικοειδών για την καταπολέμηση του άσθματος τη νύχτα έχει αποτελεσματικότερη επίδραση στον οργανισμό των ασθενών. Σήμερα είναι γνωστό πως κάποιοι ασθενείς που υποφέρουν από υπόταση πρέπει να παίρνουν τα φάρμακά

τους τη νύχτα, προκειμένου να αποφύγουν την ανακοπή ή κάποιο εγκεφαλικό επεισόδιο τις πρωινές ώρες (Buysse, 2005).

Η μελέτη των κιρκάδιων ρυθμών του οργανισμού του ανθρώπου βελτιώνει τομείς της υγείας του, που οφείλονται σε άλλα οργανικά αίτια μέσω της σωστής χρονικά χορήγησης αντίστοιχων φαρμάκων. Οι ειδικοί, λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω δεδομένα, επιχειρούν να εξασφαλίσουν την καλύτερη δυνατή ανταπόκριση του οργανισμού στα φάρμακα, μέσω της λεγόμενης χρονοθεραπείας κατά την οποία, η δοσολογία ορίζεται με βάση τα χαρακτηριστικά της αγωγής και των βιορυθμών του ασθενή, ώστε η λήψη φαρμάκων να γίνεται την καταλληλότερη χρονική στιγμή. Η εφαρμογή της χρονοθεραπείας γίνεται με στόχο η θεραπευτική αγωγή να συγχρονιστεί με τους φυσιολογικούς ρυθμούς παραγωγής ορμονών. Επίσης, λαμβάνονται υπόψη και άλλες παράμετροι, όπως η αρτηριακή πίεση και η θερμοκρασία του σώματος στη διάρκεια του 24ώρου (Morgenthaler et al., 2007).

Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες, κατά πλειοψηφία σε πειραματόζωα, έχουν δείξει ότι μεταλλάξεις στα clock genes γονίδια μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχή ή απώλεια του κιρκάδιου ρυθμού και στην εμφάνιση σπανίων συνδρόμων πρώιμης ή καθυστερημένης έναρξης ύπνου (advanced and delayed sleep phase syndromes, ASPS and DSPS). Μια μελέτη του Turek και των συνεργατών του (2005), έδειξε ότι ποντίκια μεταλλαγμένα στο γονίδιο clock γίνονται παχύσαρκα ως αποτέλεσμα της υπερφαγίας και στη συνέχεια, αυτό οδηγεί σε μεταβολικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από, ηπατικές διαταραχές και αντίσταση στην ινσουλίνη. Μέχρι σήμερα, μόνο δύο μεταλλάξεις έχουν προσδιοριστεί στους ανθρώπους. Η πρώτη είναι στο κιρκάδιο γονίδιο Per3, η οποία συσχετίστηκε με το σύνδρομο DSPS (Archer et al., 2003). Η δεύτερη μετάλλαξη που αναγνωρίστηκε, είναι στο κιρκάδιο γονίδιο Per2, η οποία συσχετίστηκε με το σύνδρομο ASPS (Carpen et al., 2005). Και τα δύο σύνδρομα έχουν προσδιοριστεί σε μικρό αριθμό ανθρώπων, ωστόσο υπάρχουν μη διαγνωσμένοι ασθενείς με διαταραχές του κιρκάδιου ρυθμού, οι οποίοι πρέπει να χαρακτηριστούν και να μελετηθούν.

Η βελτίωση της διάρκειας και της ποιότητας του ύπνου αποτελεί έναν από τους λίγους τρόπους βελτίωσης της ψυχολογικής κατάστασης των ατόμων με ψυχιατρικά και ψυχολογικά προβλήματα καθώς και των φροντιστών τους. Η βελτίωση της ποιότητας και της ποσότητας του ύπνου τόσο σε εργαζόμενους με αυτά τα άτομα όσο και σε συγγενείς τους, βελτιώνει την έκβαση της ασθένειας ακόμα και σε σοβαρές και επιμένουσες περιπτώσεις.

Όταν γίνεται διάγνωση διαταραγμένου ρυθμού ύπνου - εγρήγορσης σε ένα άτομο, ο κλινικός πρέπει να εξετάζει αν συνυπάρχει κάποια πάθηση που πρέπει να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά ταυτόχρονα με τη διαταραχή του ύπνου. Κάθε θεραπευτικό πλάνο πρέπει να περιλαμβάνει συμπεριφορικές θεραπείες, στις οποίες περιλαμβάνεται η παρότρυνση του ατόμου να ακολουθήσει τη νυχθημερήσια ακολουθία του ύπνου. Η καλύτερη μέθοδος αντιμετώπισης της διαταραχής του κικκάδιου ρυθμού, είναι ο συνδυασμός φαρμακολογικής και συμπεριφορικής θεραπείας. Οι συμπεριφορικές θεραπείες χρησιμοποιούνται για να τροποποιήσουν τις δυσπροσαρμοστικές συνήθειες ύπνου, να μειώσουν την αυτόνομη και νοητική εγρήγορση, να αλλάξουν τις δυσλειτουργικές πεποιθήσεις και στάσεις για τον ύπνο και να ενημερώσουν τους ασθενείς σχετικά με υγιεινότερες πρακτικές ύπνου. Τα προβλήματα και οι διαταραχές του ύπνου συχνά διαιωνίζονται. Για παράδειγμα το άτομο μπορεί να περνά υπερβολικό χρόνο στο κρεβάτι, να έχει ακανόνιστο πρόγραμμα ύπνου, να μην εκτίθεται αρκετά σε ζωηρό φως στη διάρκεια της ημέρας, να κοιμάται σε περιβάλλον υπερβολικά φωτεινό, θορυβώδες, υπερβολικά ζεστό ή κρύο και να πίνει αλκοόλ ή ποτά με καφεΐνη λίγο πριν τη βραδινή κατάκλιση. Για την αλλαγή της συμπεριφοράς, η αποτελεσματικότερη μέθοδος είναι η γνωσιακή - συμπεριφορική θεραπεία, η οποία είναι συνδυασμός ελέγχου των ερεθισμάτων ή περιορισμού του ύπνου με γνωσιακή αναδόμηση και χαλάρωση. Τα πλεονεκτήματα των συμπεριφορικών θεραπειών είναι η διάρκεια και η έλλειψη εξάρτησης. Τα μειονεκτήματα είναι ότι το κλινικό όφελος μπορεί να χρειαστεί μεγάλο χρονικό διάστημα για να εμφανίσει τα αποτελέσματα του (Gelder et al., 2008b, σελ. 1364).

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Κάθε άτομο διαθέτει το προσωπικό του εσωτερικό ρολόι, γι' αυτό κάποιοι από εμάς θεωρούνται πρωϊνοί και άλλοι βραδινοί τύποι. Αν μάθουμε περισσότερα σχετικά με το βιολογικό ρολόι μας, θα είμαστε σε θέση να αυξήσουμε τις επιδόσεις μας, την παραγωγικότητά μας και να μειώσουμε τα ποσοστά των τροχαίων ή βιομηχανικών ατυχημάτων. Στο μέλλον, θα είμαστε σε θέση να προστατεύσουμε πιο αποτελεσματικά τον οργανισμό μας από διαταραχές που οφείλονται στην απορύθμιση των βιολογικών ρολογιών μας. Ακόμα και η συμπεριφορά μας μπορεί να βελτιωθεί, αν λάβουμε υπόψη μας τους βιολογικούς ρυθμούς μας. Ο χρόνος συμβάλλει αποφασιστικά στη διαμόρφωση της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Αντιδράσεις που δεν δικαιολογούνται συχνά οφείλονται στην διαφορετική χρονική αντίδραση των βιολογικών ρολογιών μας.

Η στέρηση ύπνου, είτε αποτελεί συνέπεια μιας κλινικής διαταραχής είτε του τρόπου ζωής και ανεξαρτήτως του εάν είναι οξεία ή χρόνια, προκαλεί σημαντικούς κινδύνους, από την άποψη των γνωστικών λειτουργιών, κατά την απόδοση σε πολλές καθημερινές δραστηριότητες, όπως η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων. Οι θεωρίες για το πώς η στέρηση ύπνου επηρεάζει τις γνωστικές ικανότητες αναπτύσσονται ταχέως, καθώς γίνονται καλύτερα κατανοητά τόσο το φάσμα των γνωστικών επιδράσεων λόγω της απώλειας ύπνου, όσο και η νευροβιολογία της ρύθμισης του κύκλου ύπνου - εγρήγορσης. Οι νεότερες τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης δείχνουν ότι μια αστάθεια της κατάστασης εγρήγορσης μπορεί να κρύβεται κάτω από πολλές από τις γνωστικές επιδράσεις της απώλειας ύπνου.

Αν και οι νευροφυσιολογικές διεργασίες του εγκεφάλου παρουσιάζουν παρόμοιες μεταβολές μεταξύ των ατόμων μετά από στέρηση ύπνου, η ατομική απόδοση στις μετρήσεις γνωστικών λειτουργιών ποικίλει σημαντικά ως απάντηση στην στέρηση ύπνου, υποδηλώνοντας την ύπαρξη μιας εγγενούς τάσης, πιθανότητα γενετικής, που διαφοροποιεί την ευπάθεια ή τις αντιροπιστικές μεταβολές των νευρολογικών συστημάτων που έχουν να κάνουν με τις γνωστικές λειτουργίες. Νεότερες έρευνες έχουν ξεκινήσει να διερευνούν αυτές τις πιθανές γενετικές επιρροές.

Η διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο και οι διαταραχές της κινητικότητας κατά την νύχτα παρουσιάζουν παρόμοια νευρογνωστικά ελλείμματα κατά την εγρήγορση με αυτά που διαπιστώνονται σε πρωτόκολλα πειραματικού

κατακερματισμού του ύπνου. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες των ελλειμμάτων των γνωστικών λειτουργιών στις διαταραχές του ανθρώπου και σε υγιείς ενήλικες που υποβάλλονται σε αθροιστικό περιορισμό του ύπνου. Τα αποτελέσματα τέτοιων μελετών θα έχουν σημαντικές συνέπειες για την υγεία μεγάλων τμημάτων του πληθυσμού.

Η χρόνια διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού ύπνου - εγρήγορσης έχει επιπτώσεις όχι μόνο στον ύπνο, αλλά σε πολύ περισσότερες πλευρές της ζωής. Ανάλογα με το βαθμό της διαταραχής κατά την ημέρα, το άτομο με αϋπνία μπορεί να πάσχει από σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής του. Η διαταραχή του ρυθμού αυτού επηρεάζει επίσης την εργασιακή απόδοση και μπορεί να συμμετέχει ως παράγων τροχαίων ή εργατικών ατυχημάτων. Η κατάσταση αυτή επίσης μπορεί να προάγει την μεταβολή των συνηθισμένων χρόνων ύπνου, ή να επιδεινώνει μια προϋπάρχουσα κατάσταση διαταραχής και αυτή με τη σειρά της να κάνει την κατάσταση χειρότερη δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο. Η αϋπνία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη συστηματικών και ψυχιατρικών διαταραχών και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ακόμη και την ύπαρξη μιας σχέσης μεταξύ θνησιμότητας και αϋπνίας (Mallon et al., 2002). Επίσης τα άμεσα (επισκέψεις σε γιατρό, φάρμακα) και έμμεσα (απουσίες από την εργασία, απώλεια παραγωγικότητας, ατυχήματα) κόστη που σχετίζονται με την αϋπνία επάγουν ένα σημαντικό οικονομικό φορτίο στην κοινωνία (Daley et al., 2009).

Ο προσδιορισμός των ζητημάτων υγιεινής ύπνου μπορεί να βοηθήσει το γιατρό ή τον ψυχολόγο να εκπονήσει ένα καλό σχέδιο υγιεινής ύπνου, σε συνεργασία με τον ασθενή του, έτι ώστε να αναπτύξουν μια καλύτερη, ασφαλέστερη και με καλή ψυχική διάθεση καθημερινότητα. Εάν η διαταραχή του ύπνου σχετίζεται με την υγιεινή του ύπνου, οι ασθενείς που θα αποκτήσουν το κίνητρο έχουν την ικανότητα να πραγματοποιήσουν τις ουσιώδεις μεταβολές ως προς τον ύπνο τους σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα βελτιώνοντας σημαντικά την υγιεινή του ύπνου τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Ancoli, IS., Ayalon, L., Salzman, C. (2008). Sleep in the Elderly: Normal Variations and Common Sleep Disorders, *Harvard Rev Psychiatry*, Vol. 16, No. 5, 279-286.
- Archer, NS., Robilliard LD., Skene, JD., Smits, M., Williams, A., Arendt, J. (2003). A length polymorphism in the circadian clock gene *per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep*, 26:413-415.
- Ayalon, L., Borodkin, K., Dishon, L., Kanety, H., Dagan, Y. (2007). Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology*, 68(14):1136–1140.
- Bae, K., Jin, X., Maywood, E., Hastings, M., Reppert, S., Weaver, D. (2001). Differential Functions of *mPer1*, *mPer2*, and *mPer3* in the SCN Circadian Clock. *Neuron*, 30(2):525-536.
- Basheer, R., Sherin, JE., Saper, CB. (1997). Effects of sleep on wakeinduced *c-fos* expression. *J Neuroscience*, 17:9746–9750.
- Beaumont, M., Batejat, D., Pierard, C. (1997). Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel. *Journal of Applied Physiology*, 96(1):50–58.
- Belenky, A., Sagiv, J., Fritschy, M., Yarom, Y. (2003). Presynaptic and postsynaptic GABA_A receptors in rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*, 118, Issue 4, 6: 909-923
- Berson, DM., Dunn, FA., Takao, M. (2002). Phototransduction by etinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295:1070-1073,
- Blask, DE., Dauchy, RT., Sauer, LA., Krause, SA. (2004). Melatonin uptake and growth prevention in rat hepatoma 7288 CTC in response to dietary melatonin: melatonin receptor- mediated inhibition of tumor linoleic acid metabolism to the growth siognaling molecule 1,3-hydroxyoctadecadienoic acid and the potential role of phytomelatonin. *Carcinogenesis*, 25(6): 951-60
- 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. *European Journal of Neuroscience*, 16(10):1959–1973

- Bonnet, MH, Arand, DL. (1998). Sleepiness as measured by modified multiple sleep latency testing varies as a function of preceding activity. *Sleep*, 21(5):477–483
- Boron, W., F., & Boulpaep, E., L., (2006). *Ιατρική Φυσιολογία* (Τομ. Γ). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης
- Braga-Neto, P., da Silva-Junior, FP., Sueli Monte, F., de Bruin, PF., de Bruin, VM. (2004). Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 217(1):41–45
- Burgess, HJ., Crowley, SJ., Gazda, CJ., Fogg, LF., Eastman, CI. (2003). Preflight adjustment to eastward travel: 3 days of advancing sleep with and without morning bright light. *Journal of Biological Rhythms*, 18(4):318–328.
- Buysse, DJ. (2005). Insomnia. In: Buysse DJ, ed. *Sleep Disorders and Psychiatry*. Washington, DC: *American Psychiatric Publishing Inc*
- Campbell, SS., Murphy, PJ. (2007). Delayed sleep phase disorder in temporal isolation. *Sleep*, 30(9):1225–1228
- Carpen, JD., Archer, SN., Skene, DJ., Smits, M., von Schantz, M. (2005). A single-nucleotide polymorphism in the 5'-untranslated region of the hPER2 gene is associated with diurnal preference. *Journal of Sleep Research*, 14:293-297
- Chee, MW., Choo, WC. (2004). Functional imaging of working memory after 24 hr of totalsleep deprivation. *Journal of Neuroscience*, 24(19):4560–4567.
- Chee, MW., Tan, JC., Zheng, H., et al., (2008). Lapsing during sleep deprivation is associated with distributed changes in brain activation. *Journal of Neuroscience* 28(21):5519–5528
- Choo, WC., Lee, WW., Venkatraman, V., Sheu FS, Chee MW., (2005). Dissociation of cortical regions modulated by both working memory load and sleep deprivation and by sleep deprivation alone. *Neuroimage*, 25(2):579–587
- Chuah, LY., Chee, MW., (2008). Cholinergic augmentation modulates visual task performance in sleep-deprived young adults. *Journal of Neuroscience*, 28(44):11369–11377
- Circadian rhythms, *Physiological Basis of Sleep and Wakefulness*, (2009). Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα: <http://sleep.health.am/sleep/more/your-guide-tohealthy-sleep-introduction/>
- Clayton, JD., Kyriacou, CP., Reppert, SM. (2001). Keeping time with the human genome. *Nature*, 409:829-831.

- Cohen, Zion, Ancoli-Israel, (2008). Sleep disorders. In: Hazzard's Principles of geriatric medicine and gerontology. 6th ed. New York: McGraw Hill,.
- Colten, HR., Altevogt, BM. (2006). Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Institute of Medicine, Committee on Sleep Medicine and Research. *Washington: National Academies Press*
- Corey – Bloom, J., Wiederholt, WC., Edelstein, S., Salmon, DP., Cahn, D., Barrett-Connor, E. (1996). Cognitive and functional status of the oldest old. *Journal of American Geriatrics Society*, 44(6):671–674
- Corsi - Cabrera, Miguel, Angel, Guevara, Yolanda del Río, Portilla, (2008). Brain activity temporal coupling related to eye movements during REM sleep: EEG and MEG results. *Brain Research*, 1235 (15):82-91
- Costa, G. (2003). Factor influencing health and tolerance to shift work, *Theor. Issues Ergon. Science*. 4 (3–4) 263–288..
- Crowley, SJ., Acebo, C., Carskadon, MA. (2007). Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. *Sleep Med*, 8(6):602–612
- Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire JP, Savard J. (2009).The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*, 32(1):55–64
- De Gennaro, L., Ferrara, M. (2000). Sleep deprivation and phasic activity of REM sleep: independence of middle-ear muscle activity from rapid eye movements. *Sleep*, 23(1):81–85
- Deurveilher, S., Hars, B., Hennevin, E. (1997). Pontine microinjection of carbachol does not reliably enhance paradoxical sleep in rats. *Sleep*, 20(8):593–607
- Dew, MA., Hoch, C., Buysse, DJ, et al. (2003).Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. *Psychosomatic Medicine*, 65:63–73.
- 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(5):430–440
- Doran, SM., Van Dongen, HPA., Dinges, DF. (2001). Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability. *Arch Ital Biol*, 139(3):253–267

- Drummond, SPA., Brown, GG., Stricker, JL., Buxton, RB., Wong, EC., Gillin, JC., (1999). Sleep deprivation-induced reduction in cortical functional response to serial subtraction. *Neuroreport*, 10(18):3745–3748
- Dunlap, JC. (1999). Molecular bases for circadian clocks. *Cell*, 96:271-290.
- Ebisawa, T. (2007). Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: human sleep disorders and clock genes. *Journal of Pharmacology Science*, 103(2):150–154
- Edinger, JD., Bonnet, MH., Bootzin, RR., et al. (2001). American Academy of Sleep Medicine Work Group. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep*, 27(8):1567–1596
- Figueiro, MG., John, D., Bullough, Rea, MS., (2003). Spectral Sensitivity of the Circadian System. *Lighting Research Center, Rensselaer Polytechnic Institute*, (USA), Retrieved October 2008
- Foley, DJ., Ancoli-Israel, S., Britz, P., Walsh, J. (2004). Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *Journal of Psychosomatic Research*, 56:497–502
- Fredholm, B., (2005). Adenosine, Adenosine receptors and the Actions of Caffeine. *Pharmacology & Toxicology* Vol 76(2): 93–101
- Gehrman, PR., Marler, M., Martin, JL., Shochat, T., Corey-Bloom, J., Ancoli-Israel, S. (2005). The relationship between dementia severity and rest/activity circadian rhythms. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1:155–63
- Gelder, M., López-Ibor, J., Andreasen, N. (2008b). *Oxford. Σύγχρονη Ψυχιατρική* (Τόμος Β) . Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης
- Geoffrey, B., West, J., Brown, H. (2005). The origin of allometric scaling laws in biology from genomes to ecosystems:towards a quantitative unifying theory of biological structure and organization. Review *The Journal of Experimental Biology*, 208: 1575-1592
- Gillin, JC., Ancoli-Israel, S. (2005). The impact of age on sleep and sleep disorders. In: Salzman C, ed. *Clinical geriatric psychopharmacology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 483–512.
- Gjerstad, MD., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., Larsen, JP. (2007). Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*, 78(5):476–479

- Gozal, D. (2001). Morbidity of obstructive sleep apnea in children: facts and theory. *Sleep Breath*, 5:35–42.
- Guilleminault, C., Brooks, SN. (2001). Excessive daytime sleepiness. A challenge for the practicing neurologist. *Brain*, 124:1482-1491.
- Harrison, Y., Horne, JA.. (2000).The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *Journal of Experimental Psychology*, 6(3): 236–249
- Hastings, MH., Reddy, AB., Maywood, ES. (2003). A clockwork web: circadian timing in the brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 4:649-661.
- Hastings, MH., Reddy, AB., Maywood, ES. (2003). A clockworkweb: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8):649–661
- Hirshkowitz, M., Schmidt, MH. (2005). Sleep-related erections: clinical perspectives and neural mechanisms. *Sleep Med Review*,9(4):311–329
- ICSD-2. The International Classification of Sleep Disorders (2005):Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester,IL: American Academy of Sleep Medicine
- Jefferson, CD., Drake, CL., Scofield, HM., et al. (2005). Sleep hygiene practices in a population-based sample of insomniacs. *Sleep*, 28(5):611–615
- John, J., Wu, MF., Boehmer, LN., Siegel, JM. (2004).Cataplexy-active neurons in the posterior hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior. *Neuron*, 42(4): 619–634
- Kalat, J. W., (2003), Βιολογική Ψυχολογία (Τομ. Β). Αθήνα: ΕΛΛΗΝ
- Katz, DA., McHorney, CA. (2002).The relationship between insomnia and health-related quality of life in patientswith chronic illness. *Journal of Family Practice*, 51(3):229–235
- Khalsa, SS., Jewett, ME., Cajochen, C., Czeisler, CA. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol*, 549.3:945-952.
- Klerman, EB., Duffy, JF., Dijk, DJ., Czeisler, CA. (2001). Circadian phase resetting in older people by ocular bright light exposure. *Journal of Investigative Medicine*, 49:30–40.
- Kolb, B., Wishaw, I.Q., (2009). *Εγκέφαλος και Συμπεριφορά* (Τομ. Β). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης

- Lee, CY., Low, LP., Twinn, S. (2008). Older men's experiences of sleep in the hospital. *Journal of Clinical Nursing*, 16:336–43.
- Leger, D., Guilleminault C, Bader G, Levy E, Paillard M. (2002). Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*, 25(6):625–629
- Leger, D., Scheuermaier, K., Philip, P., Paillard, M., Guilleminault, C. (2001). SF-36: evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosomatic Medicine*, 63(1):49–55
- Leise, T., Siegelmann, H., (2006). Dynamics of a multistage circadian system, *Journal of Biological Rhythms*, 21:4, 314-323.
- Lim J, Dinges DF. (2008). Sleep deprivation and vigilant attention. *N. Y. Academy of Science*, 1129:305–322
- Lowrey, PL., Shimomura, K., Antoch, MP., Yamazaki, S., Zamenides, PD., Ralph, MR., et al. (2000). Positional syntenic cloning and functional characterization of the mammalian circadian mutation tau. *Science*, 288:483-491.
- Lu, J., Jhou, TC., Saper, CB. (2006). Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *Journal of Neuroscience*, 26(1):193–202
- Mahowald, MW., Schenck, CH., Bornemann, MA. (2007). Pathophysiologic mechanisms in REM sleep behavior disorder. *Current Neurology and Neuroscience*, 7(2):167–172
- Malhotra, A., Huang, Y., Fogel, R., et al. (2006). Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *American Journal of Medicine*, 19:72.pp 9–14.
- Mallon, L., Broman, JE., Hetta, J. (2002). Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year followup study of a middle-aged Swedish population. *Journal of Internal Medicine*, 251(3):207–216
- Martins, PJF., D'Almeida, V., Vergani, N., Perez, ABA., Tufik, S. (2003). Increased plasma homocysteine levels in shift working bus drivers. *Occupational and Environmental Medicine*, 60:662–666.
- Mastin, DF., Bryson, J., Corwyn, R. (2006). Assessment of sleep hygiene using the Sleep Hygiene Index. *Journal of Behavioral Medicine*, 29(3):223–227
- McCarley, RW. (2007). Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med*, 8(4):302-330.

- McCracken, LM., Iverson, GL. (2002). Disrupted sleep patterns and daily functioning in patients with chronic pain. *Pain Research & Management*, 7:75–9.
- Mignot, E., Taheri, S., Nishino, S. (2002). Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nature Neuroscience*, 5:1071–1075
- Mileykovskiy, BY., Kiyashchenko, LI., Kodama, T., Lai, YY., Siegel, JM. (2000). Activation of pontine and medullary motor inhibitory regions reduces discharge in neurons located in the locus coeruleus and the anatomical equivalent of the midbrain locomotor region. *Journal of Neuroscience*, 20(22):8551–8558
- Moore, CA., Karacan, I., Williams, RL. (2007). Basic science of sleep. Williams and Wilkins Baltimore, *Εγχειρίδιο ψυχιατρικής*, HI Kaplan, BJ Sadock eds, εκδ. Λίτσας.
- Morales, FR., Xi, MC., Chase, MH. (2004). Interactions between GABAergic and cholinergic processes in the nucleus pontis oralis: neuronal mechanisms controlling active (rapid eye movement) sleep and wakefulness. *Journal of Neuroscience*, 24(47): 10670–10678
- Morgenthaler, T., Alessi, C., Friedman, L., et al. (2007). Standards of Practice Committee American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: *Sleep*, 30(4):519–529
- Morgenthaler, TI., Lee-Chiong, T., Alessi, C., et al. (2007). Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*, 30(11):1445–1459.
- Mu, Q., Nahas, Z., Johnson, KA., et al. (2005). Decreased cortical response to verbal working memory following sleep deprivation. *Sleep*, 28(1):55–67
- Muijtjens, M. Kobayashi, K., Takano, R., Kanno, S., Takao, M., et al. (1999). Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature*, 398:627–630
- Naylor, E., Penev, PD., Orbeta, L., et al. (2000). Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in the elderly. *Sleep*, 23(1):87–95

- Ohayon, MM., Carskadon, MA., Guilleminault, C., Vitiello, MV. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27:1255–73.
- Ohayon, MM. (2008). Nocturnal awakenings and comorbid disorders in the American general population. *Journal of Psychiatric Research*, 43(1):48–54
- Ozminkowski, RJ., Wang, S., Walsh, JK. (2007). The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. *Sleep*, 30(3):263–273.
- Porkka-Heiskanen, T., Alanko, L., Kalinchuk, A., Stenberg, D. (2002). Adenosine and sleep. *Sleep Medicine Reviews*;6(4):321–332
- 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(5316):1265–1268
- Preitner, N., Damiola, F., Luis-Lopez-Molina, Zakany, J., Duboule, D., Albrecht, U., Schibler, U. (2002). The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell* , 110(2):251-260.
- Refinetti, (2006). Variability of diurnality in laboratory rodents. *Journal of Physiology* ;192 (7):701-14
- Richardson G and Tate B, (2000). Hormonal and Pharmacological Manipulation of the Circadian Clock: Recent Developments and Future Strategies” *Sleep*, 1(23), 3:77-85.
- Rogers, NL., Dorrian, J., Dinges, DF. (2003). Sleep, waking and neurobehavioural performance. *Front Bioscience* 8: 1056–1067
- Sagar, SM., Sharp, FR., Curran, T. (1998). Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level. *Science*; 240(4857):1328–1331
- Sagberg, F. (2006). Driver health and crash involvement: a case control study. *Accid Anal Preview*, 38(1):28–34
- Saper, CB., Scammell, TE., Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063):1257–1263
- Sasseville, A., Paque, N., Sevigny, J., Hebert, M. (2006). Blue blocker glasses impede the capacity of bright light to suppress melatonin production. *Journal of Pineal Research*, 41:73–78.

- Sharifian, A., Farahani, S., Pasalar, P., Gharavi, M., Aminian, O., (2005). Shift work as an oxidative stressor. *Journal of Circadian Rhythms*, 3:15.
- Shouse, MN., Siegel, JM. (1992). Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. *Brain Research*, 571(1):50–63
- Siegel, JM., (1999). The evolution of REM sleep. In Lydic R, Baghdoyan HA: Handbook of Behavioral State Control. Boca Raton, Fla, CRC Press, 87-100
- Spadoni, G., Balsamini, C., Diamantini, G., Di Giacomo, B., Tarzia, G. (1997). Conformationally restrained melatonin analogues: synthesis, binding affinity for the melatonin receptor, evaluation of the biological activity, and molecular modeling study. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40: 1990-2002
- Steriade, M., McCormick, DA., Sejnowski, TJ. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262(5134):679–685
- Stone KL, Ewing SK, Lui LY, et al. (2006). Self-reported sleep and nap habits and risk of falls and fractures in older women: the study of osteoporotic fractures. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54:1177–83
- Szymusiak, R., Gvilia, I., McGinty, D. (2007). Hypothalamic control of sleep. *Sleep Med*, 8(4):291–301
- Turek, FW., Joshu, C., Kohsaka, A., Lin, E., Ivanova, G., McDearmon, et al. (2005). Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science* , 308:1043-1045.
- Uchiyama, M., Shibui, K., Hayakawa, T., et al. (2002). Larger phase angle between sleep propensity and melatonin rhythms in sighted humans with non-24-hour sleep-wake syndrome. *Sleep*, 25(1):83–88
- Van Dongen, HPA., Dinges, DF. (2003). Investigating the interaction between the homeostatic and circadian processes of sleepwake regulation for the prediction of waking neurobehavioural performance. *Journal of Sleep Research*, 12(3):181–187
- Van Dongen, HPA., Maislin, G., Mullington, JM., Dinges, DF. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: dose response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* , 26(2):117–126

- Vitaterna, H., Takahashi, S., Turek, W. (2001). Overview of circadian rhythms. *Alcohol Research & Health*, 25(2).
- Witt-Enderby, PA., Bennet, J., Jarzynka, MJ. (2003). Melatonin receptors and their regulation: Biochemical and structural mechanisms. *Life Science* , 72:2183–2198
- Wright, HR., Lack, LC., Kennaway, DJ. (2004). Differential effects of light wavelength in phase advancing the melatonin rhythm. *Journal of Pineal Research*, 36:140-144
- Wright, PK., Hughes, RJ., Kronauer, RE., Dijk, DJ., Czeisler, CA. (2001). Intrinsic near-24-h pacemaker period determines limits of circadian entrainment to a weak synchronizer in humans. *Neurobiology*, 98:14027-14032
- Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, et al. (2006). Frontal lobe metabolic decreases with sleep deprivation not totally reversed by recovery sleep. *Neuropsychopharmacology*, 31(12):2783–2792
- Ying, He., Jones, C., Nobuhiro, Fujiki, Ying, Bin, Guo, et al. (2009). The Transcriptional Repressor DEC2 Regulates Sleep Length in Mammals *Science*, (325) pp. 866-870
- Zepelin, H., Siegel, JM., Tobler, I. (2005). Mammalian Sleep Principles and Practice of Sleep. *Medicine* (Fourth Edition) , Pages 91-100
- Γαλανοπούλου, Κούβαρη & Μιχαηλίδου. (2001). Μελατονίνη μοριακή και κλινική προσέγγιση. *Ιατρική*, 79 (1): 48-59.
- Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, (2006). τ.53(2): 125-132
- Παπαρηγόπουλος, Ο., Κοντοάγγελος, Κ., (2003). Μελατονίνη και ψυχικές Διαταραχές, *Ψυχιατρική*, 14:287-302.