

EEG I POREMEĆAJI SPAVANJA

Nikola N. Ilanković,^{1,2} Andrej N. Ilanković²

¹ Odeljenje za organske mentalne bolesti, Centar za kliničku neurofiziologiju i poremećaje spavanja, Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Pasterova 2, Beograd

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

Rezime. Spavanje je regularno, ponavljano i reverzibilno stanje organizma, koje se odlikuje relativnim mirovanjem i porastom praga za spoljne draži u odnosu na budno stanje. Najvažnija pitanja u istraživanju spavanja su: Zašto spavamo? Šta je funkcija spavanja? Mi pretpostavljamo dve značajne funkcije spavanja: (1) fiziološku funkciju spavanja kao adaptivnog ponašanja u smislu "zaštite mozga od kritičnog rashlađenja", i (2) psihološku funkciju spavanja koja se ogleda u "održavanju kontinuiteta psihičkog života" kroz proces sanjanja (Ilanković N., 1989). Naučno istraživanje spavanja je počelo pre oko 120 godina i može se podeliti na dva perioda: (1) Pre-elektroencefalografsku eru od 1860. do 1935. godine, i (2) Elektroencefalografsku eru od 1935. do danas. EEG-era je počela 1935. godine kada su Loomis, Harvey i Hobart načinili prvu klasifikaciju stadijuma spavanja u odnosu na električnu aktivnost mozga. Aserinsky i Kleitman su otkrili tzv. REM-spavanje (spavanje sa brzim očnim pokretima), praćeno sanjanjem. Otkriće humane elektroencefalografije i tehnologije poligrafskog registrovanja spavanja, omogućilo je objektivno praćenje poremećenog spavanja kod pacijenata. Razlikuju se četiri osnovne kategorije poremećaja spavanja: (1) Poremećaji iniciranja i održavanja spavanja (Insomnije); (2) Poremećaji u smislu ekscesivne pospanosti (Hipersomnije); (3) Poremećaji ritma budnost-spavanje; i (4) Parasomnije. Pojava i razvoj kompjuterske tehnologije je učinila znatno jednostavnijom analizu i čuvanje EEG odnosno PSG (polisomnografskih) podataka dobijenih registrovanjem spavanja. Elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG) i elektromiogram (EMG) su bazična kliničko-neurofiziološka merenja koja se primenjuju u većini laboratorija za istraživanje spavanja (EEG+EOG+EMG=PSG, tj. polisomnografija). Najnoviji razvoj tehnika registrovanja u slobodnom kretanju pacijenta, tzv. Ambulatorna Kasetna Polisomnografija (ACPSG), omogućila je 24-časovno praćenje cirkadijalnog ritma budnost-spavanje, i registrovanje svih promena u dinamici i strukturi poremećenog spavanja. *Model egzogene perturbacije spavanja* je karakterističan za egzogena/reaktivna (depresivna) stanja - porast broja noćnih buđenja je statistički najznačajniji fenomen. *Model endogene perturbacije spavanja* kod endogene depresije (manije, OMB, shizofrenije, paranoidnih stanja, anoreksije, alkoholizma) karakteriše: (1) Skraćenje REM-latence; (2) Redukcija "delta-spavanja"; (3) Porast Indeksa Endogene Perturbacije (IEP); i (4) Produženje stadijuma REM-1. Rezultati naših istraživanja ukazuju da *indeks endogene perturbacije* ($IEP-P1=REM-1/NREM-1$) predstavlja statistički najznačajniji indikator razvoja/regresije endogene perturbacije spavanja kod depresije, manije, shizofrenije i drugih psihotičnih stanja (izmenjenih stanja svesti), organskih moždanih bolesti, itd.

Ključne reči: EEG (elektroencefalografija), PSG (polisomnografija), spavanje, poremećaji spavanja

1. PROCES SPAVANJA

Spavanje je regularno, povratno i lako reverzibilno stanje organizma koje karakteriše relativno mirovanje i značajan porast praga za odgovore na spoljne draži u poređenju sa budnim stanjem [1].

Najvažnije pitanje vezano za istraživanje spavanja je: Zašto spavamo? Šta su funkcije spavanja? Neki istraživači smatraju da je spavanje atavistička funkcija koja je naše pretke štitila od opasnosti u toku jednog dela dana (noću), ali sada nema značajniju funkciju. Većina istraživača smatra da je spavanje adaptivno ponašanje (adaptacija na prirodnu smenu/ritam dan-noć, svetlo-tama); ili da spavanje ima bioenergetsku/termoenergetsku funkciju u smislu štednje hrane ili energije; ili da spavanje ima restorativnu funkciju...

Sa našeg gledišta, mi pretpostavljamo dve osnovne funkcije spavanja: (1) fiziološka funkcija spavanja kao adaptivnog ponašanja koje "štiti mozak od kritičnog rashlađenja" (Ilanković N., 1986); (2) psihološku funkciju spavanja koja "održava kontinuitet mentalne aktivnosti tj. kontinuitet psihičkog života kroz proces sanjanja" (Ilanković N., 1989) [2].

1.1 NEUROFIZIOLOGIJA SPAVANJA

Budno stanje zavisi od aktivnosti ascendentnog aktivirajućeg retikularnog sistema (ARAS), koji šalje impulse preko talamičnog "pejsmejkera" i nespecifične talamokortikalne projekcije do kore velikog mozga. Priliv ovih impulsa dovodi do fizioloških fluktuacija kortikalne aktivnosti - "kortikalnog tonusa", koji je osnova svih kognitivnih i motornih funkcija. Izvesno vreme nakon otkrića ARAS-a (Moruzzi & Magoun, 1949, v. ref. [3]), pretpostavljalo se da spavanje nastupa kada se aktivnost ARAS-a smanji ispod određenog nivoa ("pasivna teorija spavanja"). Tzv. sinhronizovano ili "sporotalasno" ili NREM spavanje kod životinja možda zavisi od aktivnosti određenih centara u moždanom stablu - naročito jedara sistema raphe (nn. raphe) (Moruzzi 1962, Jouvet 1962, 1966, v. ref. [3]) i određenih areala medio-bazalnih inhibitornih struktura prednjeg mozga ("aktivna teorija spavanja"); drugi areali u hipotalamusu i talamusu se takođe ne mogu isključiti. Sa druge strane, sistemi moždanog stabla su neophodni za iniciranje i održavanje paradoksalnog ("brzotalasnog" ili REM) spavanja (spavanje sa brzim očnim pokretima). Region u kaudalnom delu moždanog stabla koji sadrži džinovske ćelije - frontalno polje džinovskih ćelija (FTG), verovatno ima direktnu ulogu u iniciranju REM spavanja. McCarley i Hobson (1975) pretpostavljaju (v. ref. [3]) da su faze spavanja regulisane procesom recipročne inhibicije između FTG-polja (džinovske ćelije) i locus-a coeruleus-a. Verovatno je da ova recipročna veza uključuje i jedra sistema raphe i druge areale (Hartmann, v. ref. [1]).

Sistem održavanja budnosti (arousal) uključuje i specifične monoaminoergične neuralne projekcije. Serotonergički raphe-sistem je neophodan za održavanje obe (elektro)fiziološke vrste spavanja - i NREM i REM. Ascendentni noradrenergički sistem koji potiče iz locus-a coeruleus-a i drugih noradrenergičnih struktura moždanog stabla, ima inhibitornu ulogu u odnosu na REM spavanje (Hartmann, 1973) [1].

1.2 SPAVANJE I SANJANJE

Mnoge psihološke i psihofiziološke studije ukazuju da se mentalne aktivnosti jasno razlikuju kod navedena dva elektrofiziološka tipa spavanja.

Mentalne aktivnosti u toku NREM spavanja su generalno uzevši manje životne, manje slikovite, slabije upamtive, više konceptualne, više prihvatljive, manje bizarne, nalik na razmišljanje a ne na sanjanje, sa manje emocionalnog naboja, više vezane za neposredna dnevna iskustva i pod većim uplivom volje.

Sa druge strane, mentalne aktivnosti u REM spavanju - snovi (sanjanje), imaju obrnute karakteristike. Snovi imaju drugi/drugačiji "jezik", različitu simboliku sa individualnim i kolektivnim značenjem, izmenjene dimenzije vremena i prostora (slično kao u stanjima izmenjene svesti).

Freud-ovo shvatanje da stanje spavanja redukcijom snage "cenzora" omogućuje sanjanje ("put u nesvesno"), može imati neurofiziološku analogiju u aktivaciji REM-a kroz aktivaciju rombencefaličkih i pridruženih limbičkih krugova zbog redukcije kontrolnih uticaja kortikofugalnog inhibitornog sistema ...

Freud (1933) takođe posmatra sanjanje kao regresivno mentalno funkcionisanje u toku spavanja (v. ref. [4]). Regresivni oblici mentalnog funkcionisanja u procesu sanjanja se mogu vezati za rombencefaličke mehanizme spavanja koji su i filogenetski i ontogenetski stariji odnosno primitivniji oblici: Jouvett (1966) referiše o REM aktivaciji kao o "drevnom spavanju" (v. ref. [1]).

Moderna neurofiziološka i psihofiziološka istraživanja su otvorila nove puteve u pokušaju razumevanja procesa sanjanja. Opstale su dve bazične i suprostavljene hipoteze: (1) Freud-ova prevashodno psihološka hipoteza o smanjenju endopsihičke "cenzure"; i (2) psihofiziološka hipoteza o spontanoj aktivaciji neuronalnih krugova kao "uzroku sanjanja". U našoj hipotezi (Ilanković, 1986) aktivacija REM spavanja (kao jedne dimenzije veoma kompleksnog procesa sanjanja), ima u osnovi procese elektromagnetne indukcije [2].

Objašnjenja funkcije snova (sanjanja) su i dalje hipotetična. Neki naučnici kažu: Freud je sve rekao; drugi (psihofiziolozi): u toku sanjanja se odigrava važan proces obrade, selekcije i memorisanja vizuelnih informacija. Hipoteza o funkciji sanjanja u "čišćenju viška informacija" i postizanju "ekvipotencijalnosti informacija", danas je veoma prihvaćena [4].

2. POREMEĆAJI SPAVANJA

Poremećaji spavanja su značajni poremećaji u psihijatriji i drugim granama medicine, pošto se preko 30 % pacijenata žali na ove smetnje. Kod nekih poremećaja spavanja, pažljivom dijagnostikom može se ustanoviti uzrok nesanice i odrediti specifični tretman.

U DSM-III-R klasifikaciji psihijatrijskih poremećaja navode se dve velike kategorije poremećaja spavanja [5]:

- (1) *disomnije*,
- (2) *parasomnije*.

Disomnije su:

- (a) Insomnia (teškoće uspavljivanja),
- (b) Hipersomnija (ekscresivna potreba za spavanjem ili ekscresivna dnevna pospanost),
- (c) Poremećaji ritma budnost-spavanje.

Parasomnije su heterogena grupa poremećaja koja karakterišu epizodična noćna zbivanja u toku spavanja (nepotpuno buđenje) ili na prelazu između budnosti i spavanja.

Vrlo je slična dijagnostička klasifikacija Američkog udruženja Centara za spavanje (ASDC) sa oko 80 poremećaja spavanja razvrstanih u četiri grupe [6]:

- (1) Poremećaji iniciranja i održavanja spavanja (DIMS),
- (2) Poremećaji u vidu ekscresivne pospanosti (DOES),
- (3) Poremećaji ritma budnost - spavanje,
- (4) Parasomnije.

3. ELEKTROENCEFALOGRAFIJA (EEG) HUMANOG SPAVANJA - ISTORIJSKI PREGLED

Naučno istraživanje spavanja je započelo pre oko 120 godina i može se podeliti u dve epohe:

- 1) Pre-EEG (pre-elektroencefalografska) era: od oko 1860. do 1935. godine,
- 2) EEG-era: period od 1935. godine do danas.

3.1 PRE-EEG ERA

U periodu pre razvoja elektroencefalografske registracije, primenjivana su različita merenja u želji da se opiše ljudsko spavanje. Merenja su uključivala: određivanje praga (buđenja), telesnu temperaturu, srčanu frekvenciju, respiraciju, reakciju i veličinu zenica, metabolički nivo, psihogalvanski odgovor na koži (GSR) i elektromiogram (EMG). Monitoring telesnih kretanja u toku spavanja je ekstenzivno primenjivan, kao dopunska tehnika.

Wohlisch (1957) dokumentuje početak naučne ere u istraživanju spavanja (v. ref. [3]) u svom osvrtu na eksperimente Kohlschuter-a vezane za prag buđenja (1860). Wohlisch takođe opisuje Fechner-ov ogled koji bi mogao biti prvi pokušaj u "merenju spavanja" - "intenzitet zvuka potreban za buđenje osobe koja spava, može biti korišćen za merenje dubine spavanja" (Fechner, 1860). Tokom godina učinjeni su mnogi pokušaji merenja i opisivanja dubine spavanja u relaciji sa intenzitetom i subjektivnom značajnošću različitih stimulusa koji mogu izazvati buđenje.

Pokreti tela u toku spavanja su ekstenzivno praćeni u pre-EEG eri, ali je i dužina spavanja bila značajan i često korišćen indikator. U periodu ovih različitih nastojanja da se proдре "u mrak" spavača (spavanja), pojavljuje se interesantna ali naizgled beznačajna novina kada je Caton (1875) zapazio električne struje postavljajući elektrode na skalp ili mozak zeca odnosno majmuna (v. ref. [3]).

Međutim, čudno je da ni 50 godina kasnije (1924) nije izazvalo posebno interesovanje otkriće Hansa Bergera koji je prvi registrovao humani EEG pomoću elektroda postavljenih na skalp. Istraživači spavanja nisu na ovu novinu obratili posebnu pažnju, kao ni naučna javnost koja je Berger-ovo delo, publikovano 1929. godine, primila sa nevericom (v. ref. [3]). Interesantno je napomenuti da Berger nije bio jedini čiji EEG nalazi nisu bili prihvaćeni. Student medicine na Harvardu Donald McPherson je 1918. godine registrovao regularnu električnu aktivnost frekvencije 10 Hz pomoću elektroda postavljenih na otvoreni mozak mačke. Pošto su ga nadređeni kritikovali da je nalaz artefakt, McPherson nije nastavio istraživanje, a njegovi EEG zapisi su slučajno nađeni kada je 1944. godine raščišćavana njegova laboratorija (v. ref. [3])! Gibbs i Gibbs (1951) objašnjavaju da Bergerovo delo nije odmah prihvaćeno i slavljeno, jer je bio psihijatar i svoje radove je objavljivao u psihijatrijskim časopisima pod naslovima koji nisu bili "naročito informativni", i da je Berger svoje radove "podelio u kraće studije, sa zadovoljavajućim opisnim naslovima, i izbegavao psihijatrijske implikacije rezultata, možda bi bio prihvaćen brže kao veliki neurofiziolog ..." (v. ref. [3]). Herbert Jasper (1969) komentariše: "... Izgledalo je prilično neverovatno da prosti, ritmični talasi ("Alpha und Beta Wellen") Hansa Bergera, psihijatra iz Jene a ne iskusnog elektrofiziologa, snimljeni vrlo prostom aparaturom, mogu predstavljati izraz električne aktivnosti tako složene nervne strukture kao što je kora velikog mozga ..." (v. ref. [3]). Bez obzira na razloge, Berger-ov rad nije prihvaćen sve dok eminentni britanski neurofiziolog Lord Adrian (1934) nije potvrdio njegove studije [3].

3.2 ELEKTROENCEFALOGRAFSKA (EEG) ERA

Istorija humane elektroencefalografije (EEG) počinje sa prihvatanjem dela Hansa Bergera. Istraživanje spavanja koje se razvijalo u drugim pravcima, nije neposredno uključilo prednosti ove nove elektrofiziološke tehnike.

EEG-era u istraživanju spavanja započinje 1935. godine kada su Loomis, Harvey i Hobart načinili prvu klasifikaciju električne aktivnosti mozga u toku spavanja (v. ref. [3]). Ovi istraživači su opisali pet različitih EEG crteža koje su označili slovima od A do E i doveli ih u vezu sa nivoima odnosno stadijumima spavanja. Objasnili su da su promene stanja svesti povezane sa promenama u tipu EEG-talasa. Međutim, tek 1953. godine, kada su Aserinsky i Kleitman izvestili o pojavi dve vrste očnih pokreta (sporih i brzih) kod subjekta koji spava (v. ref. [3]), naučni svet je postao svestan implikacija dela Loomis-a i saradnika. U proširenoj studiji 1955. godine, Aserinsky i Kleitman istražuju spavanje praćeno brzim očnim pokretima (REM) i njegove relacije sa snovima - nalaze da se spori očni pokreti javljaju u intervalima od 3-4 sekunde, a REM u "klasterima" više puta u toku noći. Kada je subjekt bio probuđen u toku REM perioda, 20 od 27 ispitanika je detaljno pričalo o snovima, dok 19 od 23 ispitanika probuđenih iz NREM spavanja nije moglo da se seti snova.

Značaj otkrića Aserinsky-og i Kleitman-a je pokazan Dement-ovim (William Dement) eksperimentima o "neophodnosti REM spavanja" (1960), v. ref. [3]. Dement je našao da se nakon ponavljanih buđenja iz REM spavanja, u sledećim noćima sa normalnim spavanjem javlja znatno veća "količina" REM spavanja (obligatna REM-kompenzacija). Otkriće REM spavanja je obnovilo interes za fiziološka merenja u toku spavanja. Pokazano je da je REM spavanje udruženo sa: generalnim porastom vegetativne aktivnosti (uključujući porast srčane frekvencije, frekvencije disanja i sistoličnog pritiska), povećanom frekvencijom penilne erekcije, povećanom potrošnjom kiseonika (nasuprot smanjenom snabdevanju), porastom sekrecije urina i njegovog osmolaliteta, promenom nivoa 17-hidrokortikoida u plazmi, generalnom desinhronizacijom neuralnih pražnjenja i porastom neuralne aktivnosti u motornim i senzornim arejama mozga, porastom cerebralne cirkulacije, porastom temperature mozga (!), i padom toničke mišićne aktivnosti (mišićnog tonusa glave i vrata, redukcija spinalnog H-refleksa).

Williams, Agnew i Webb su u Laboratoriji za spavanje Univerziteta na Floridi, započeli studiju o uspostavljanju standarda za normalno spavanje (v. ref. [7]). Istraživali su i opisali promene normalnog spavanja vezane za uzrast (maturaciju i starenje) i uočili ontogenetsku progresiju EEG aktivnosti tokom spavanja. Pomoću standarda normalnog spavanja, omogućili su dalja istraživanja poremećaja spavanja i relacija poremećenog spavanja sa psihopatološkim (neuropsihijatrijskim) poremećajima.

4. EEG I POREMEĆAJI SPAVANJA

Otkriće humane elektroencefalografije i elektrofiziološke tehnologije istraživanja spavanja, omogućilo je objektivna merenja kod pacijenata koji se žale na poremećaj spavanja. Napredak u kompjuterskoj tehnologiji je omogućio memorisanje (deponovanje) velike količine EEG informacija, i olakšao i ubrzao analizu EEG trase u toku spavanja.

Elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG) i elektromiogram (EMG) su danas bazična elektrofiziološka merenja najčešće korišćena u laboratorijama za ispitivanje spavanja (EEG+EOG+EMG=PSG, *polisomnografija*). Dopunska merenja - elektrokardiograma (EKG), krvnog pritiska, frekvencije i amplitude disanja, penilne tumescencije, saturacije krvi kiseonikom, temperature, itd., imaju takođe klinički i istraživački značaj.

Etiologija većine poremećaja spavanja nije potpuno poznata, ali je PSG (polisomnografija) omogućila kvantitativni i kvalitativni uvid u strukturu normalnog i poremećenog spavanja. Ispituju se mnoge varijable elektrofiziološkog profila spavanja (EPS), s tim da određene laboratorije daju prednost određenim varijablama noćnog spavanja. Međutim, većina svetskih centara za istraživanje spavanja koriste sledeće varijable [7]:

(1) *Vreme provedeno u krevetu* - koje se meri od trenutka ulaska subjekta (pacijenta) u krevet do trenutka kada se ujutro prekine PSG registrovanje (prosečno vreme kod muškaraca starih 20-29 godina iznosi 442.23 min.)

(2) *Vreme spavanja* - je vreme provedeno u krevetu umanjeno za vreme dok subjekt zaspe po isključenju svetla i za vreme koje još leži po jutarnjem buđenju (prosečno 424.64 min.)

(3) *Ukupno vreme provedeno u spavanju* - je vreme spavanja umanjeno za zbir vremena koje subjekt provede budan nakon uspavljivanja.

(4) *Procenat pojedinih stadijuma spavanja* (stadijumi 1, 2, 3 i 4 NREM, i REM) - je procentualno učešće pojedinih stadijuma spavanja u ukupnom vremenu provedenom u spavanju.

(5) *Latenca uspavljivanja* - vreme koje protekne od trenutka isključenja svetla do pojave stadijuma 1 odnosno 2 NREM na PSG-trasi.

(6) *Broj promena stadijuma spavanja* - je broj koji označava učestalost promena stadijuma u toku noći.

(7) *Broj buđenja* - označava broj budnih perioda u toku noći.

(8) *Latenca pojedinih stadijuma spavanja* - je vreme od uspavljivanja do pojave pojedinih stadijuma spavanja u PSG-u.

(9) *Sekvencija stadijuma spavanja* - je vreme (red) pojavljivanja pojedinih stadijuma spavanja (najbolje prezentiran u "elektrofiziološkom profilu spavanja" - EPS).

(10) *Indeks efikanosti spavanja* - dobija se kao količnik ukupnog vremena provedenog u spavanju i vremena provedenog u krevetu.

(11) *Broj REM perioda, dužina REM perioda, REM interval i gustina REM perioda* - su varijabile REM spavanja koje su značajne za procenu normalnog i poremećenog spavanja.

(12) *Odnos REM i NREM spavanja (REM/NREM)* - kao mera unutrašnje organizacije spavanja (periodiciteta/perturbacije), manje zavisna od spoljnih uticaja, dobija sve veći značaj u kliničkim i istraživačkim studijama poremećaja spavanja ("I.E.P" - "Indeks Endogenog Periodiciteta/Perturbacije", Ilanković N., 1983) [8].

U našim istraživanjima u Centru za bolesti spavanja KCS u Beogradu, nakon vizuelne ili kompjuterske analize polisomnograma (PSG), formira se "Elektrofiziološki Profil Spavanja" (EPS) sa ukupno 130 osnovnih i izvedenih parametara/varijabla noćnog spavanja [9].

4.1 TEHNOLOŠKI NAPREDAK U POLISOMNOGRAFIJI

Klasična registracija i analiza polisomnograma (EEG + EOG + EMG) vrši se u skladu sa međunarodno usvojenim standardima (Rechtschaffen & Kale, 1971) [8]. Nažalost, artefijelni uslovi registrovanja spavanja u laboratoriji (od 22h uveče do 6h ujutro) nose mnoga subjektivna i objektivna ograničenja.

Veliki napredak u tehnologiji polisomnografije je uvođenje *ambulatorne polisomnografije*, koje omogućuje registrovanje spavanja i drugih psihofizioloških parametara (EKG, respiracija, itd.) van laboratorije u kućnim uslovima. Najranije metode ambulatornog monitoringa su podrazumevale prenos podataka putem radio talasa ili telefonom na udaljeni "display" ili magnetnu traku za memorisanje. Ova metoda je prvo uvedena za transmisiju EKG signala 1921. godine, a 1949. za transmisiju EEG signala ("Tele-EEG"). Međutim, tehničar bi morao da ode u kuću pacijenta uveče da postavi elektrode i uspostavi telefonsku vezu, a ujutro da postupak ponovi u obrnutom smislu.

Daleko značajnije unapređenje ove tehnologije načinjeno je uvođenjem registrovanja na audio-kasete u "rekorderu" koji pacijent nosi na sebi u slobodnom kretanju, ponašanju i spavanju, tzv. *kasetna polisomnografija* (Ambulatory Cassette Polysomnograph - ACPSG, Sistem "Oxford-Medilog"). Signali se registruju u analognom modu, tako da je moguće sabiranje velike količine podataka na relativno jeftinom medijumu - audio-kasetama. Mada je "Holter-EKG" dizajniran još 1961. godine, višekanalni rekorder podesan za polisomnografiju je uveden u upotrebu tek 1971. godine. Wilkinson je bio prvi koji je saopštio polisomnografske podatke dobijene ovom tehnikom 1973. godine [10].

4.2 KLINIČKA PRIMENA KASETNE POLISOMNOGRAFIJE KOD POREMEĆAJA SPAVANJA I BOLESTI VEZANIH ZA SPAVANJE

Američko udruženje Centara za poremećaje spavanja, kao što smo napomenuli, deli ove poremećaje u četiri grupe: (1) Insomnije (DIMS), (2) Hipersomnije (DOES), (3) Poremećaje ritma budnost-spavanje, i (4) Parasomnije - poremećaje udružene sa spavanjem, stadijumima spavanja ili sa nepotpunim buđenjem.

(1) *Insomnije* su poremećaji započinjanja i održavanja spavanja. Ambulatorna kasetna polisomnografija (ACPSG) je kod pacijenata sa "nesanicom" ukazala na: prekide respiracije u toku spavanja (apneja u spavanju), slučajevne narkolepsije (REM-narkolepsija) i "sindrom nemirnih nogu" kod više od 70% ispitanih! Mnogi pacijenti imaju fragmentirano noćno spavanje zbog velikog broja buđenja, shodno "Reaktivnom/Egzogenom Modelu Poremećaja Spavanja" (Ilanković N., 1983) [8].

(2) *Hipersomnije* se označavaju i kao poremećaji sa ekscesivnom pospanošću. Pacijenti sa hipersomnijom imaju dve grupe simptoma: žalbe na prekomernu dužinu spavanja i ekscesivnu pospanost u toku dana. Prema najnovijim istraživanjima, u kojima je korišćena tehnika ACPSG-a, najčešći uzroci hipersomnije su bili "apneja u spavanju" i narkolepsija. ACPSG kod pacijenata sa *narkolepsijom* je ukazao na: učestale periode "dremeža", većinom započetih REM spavanjem (tzv. REM perioda, nefiziološka, na početku spavanja - SOREMP), i poremećaj noćnog spavanja. Dnevni test "Multiple Latence Spavanja" (MSLT) ponavljan u dvočasovnom intervalu, potvrđuje učestale "dremeže" koji počinju sa REM-om (SOREMP). NREM-*narkolepsija* je ili idiopatska, psihogena ("beg u san") ili simptomatska (!) (uzrokovana različitim oboljenjima CNS-a i drugih organa i sistema) prekomerna pospanost koja se odlikuje ponavljanom dnevnim pospanošću, ali se "napadi spavanja" (praćeni katapleksijom i paralizom spavanja) ne događaju i potreba za spavanjem nije "neizdrživa" kao kod prave ili REM-narkolepsije.

(3) Celodnevni 24-časovni monitoring (ACPSG) je veoma pogodan za istraživanje i dijagnostikovanje *poremećaja cirkadijalnog ritma budnost-spavanje*. Poremećaj se odlikuje nemogućnošću pacijenta da zaspi u određeno vreme, odnosno da se probudi u predviđenom vremenskom periodu. Ovaj poremećaj je stvarno cirkadijalan i jedino se može dijagnostikovati produženim ACPSG-monitoringom. Najčešći uzrok je smenski rad sa velikim implikacijama na efikasnost i bezbednost radnika, a zatim interkontinentalni letovi (promena vremenskih zona) - tzv. "Jat lag syndrome". U slučajevima pomeranja faza u spavanje (unapred ili unazad), korisno je i produženo registrovanje telesne temperature.

(4) Izveštaji o primeni ACPSG kod *parasomnija* tek "ulaze" u stručne publikacije. Kombinovanje ACPSG-a sa video-monitoringom može biti veoma korisno za dijagnostikovanje nekih parasomnija - "šetnje u snu" (mesečarstvo), "noćnog terora" (oba fenomena vezana za nepotpuno buđenje iz 3. i 4. stadijuma NREM), "noćnog ko-

šmara" (REM), "klimanja glavom" (jactatio capitis, vezano za period pre uspavljivanja ili "površno" spavanje), itd.

Sa druge strane, ACPSG se sve više koristi za dijagnostiku i praćenje drugih medicinskih stanja vezanih za spavanje ili noćne časove. Iznenadna srčana smrt se najčešće javlja u periodu bogatom REM-om odnosno između 5 i 6 sati ujutro. ACPSG je korišćena i kod istraživanja veze između ventrikularne ektopije i stadijuma spavanja, epilepsije i stadijuma spavanja, itd. Hronomedicinske studije ove vrste su naročito značajne za razlikovanje fizioloških od patoloških vegetativnih perturbacija u noćnim časovima (koronarne jedinice, odeljenja intenzivne nege).

ACPSG se koristi kod drugih sistemskih disfunkcija udruženih sa spavanjem, poput ezofagealnog refluksa, diferenciranja psihogene i organske impotencije, itd.

5. MODEL EGZOGENE I ENDOGENE PERTURBACIJE SPAVANJA®

U našem istraživanju poremećaja spavanja kod depresivnih bolesnika, istakli smo značaj parametara Elektrofiziološkog Profila Spavanja (EPS) u diferencijalnoj dijagnozi egzogenih (reaktivnih) i endogenih mentalnih poremećaja. Poremećeno spavanje, koje je veoma učestalo kod depresivnih stanja, poslužilo je kao polazište za otkrivanje značajnih neurofizioloških varijabla noćnog spavanja, kao indikatora *endogene perturbacije* hronobioloških mehanizama centralnog nervnog sistema (CNS) [9].

Selekcija uzorka, precizna neurofiziološka merenja (PSG) i egzaktna statistička analiza rezultata je istakla značaj tzv. unutrašnjih parametara noćnog spavanja (naročito REM/NREM ultradijalne periodike) kao pokazatelja biološke adaptiranosti CNS-a odnosno razvoja biološke/endogene perturbacije.

U ovom smislu, postigli smo da se korišćenjem samo 2 parametra noćnog spavanja (EPS) i to prvog ciklusa (registrovanje se skraćuje sa 8 na oko 1 čas!), dobije egzaktna klasifikacija (distinkcija) novopridošlih pacijenata: sa i bez endogene perturbacije spavanja, tj. sa reaktivnom odnosno sa endogenom (biološkom) depresijom.

Praktična primena ovog modela se ostvaruje jednostavnim određivanjem na pr. 2 parametra EPS i korišćenjem sledeće klasifikacione funkcije (tzv. "Diskriminativni Profil Spavanja", DPS), ilustrovan na primeru STAD-1,4 (4. stadijum NREM prve periode noćnog spavanja) i REM-1 (prva REM perioda u toku noći, SOREMP):

$$(k_1 - k_2) \times \text{STAD} - 1,4 + (k_1 - k_2) \times \text{REM} - 1 \begin{cases} > K_1 - K_2 \text{ (egzogeno/reaktivna depresija)} \\ < K_1 - K_2 \text{ (endogeno/biološka depresija)} \end{cases}$$

gde je

$$k_1 = 1.023, k_2 = 0.135 \text{ (za STAD-1,4),}$$

$k_1 = 1.263$, $k_2 = 1.935$ (za REM-1),

$K_1 = -44.565$, $K_2 = -66.789$.

Statistički *model egzogene perturbacije spavanja* koji je karakterističan za reaktivne poremećaje (depresije) ima sledeće načelne odlike:

- (1) Porast *broja noćnih buđenja* (NAW) - statistički najznačajniji fenomen,
- (2) Skraćenje REM-spavanja,
- (3) Produženje prve periode/ciklusa noćnog spavanja,
- (4) Pad REM/NREM odnosa.

Razvoj endogene perturbacije spavanja (progresije/regresije poremećaja) može se prognozirati (prediktivni faktori) kroz:

- (1) Smanjenje broja noćnih buđenja,
- (2) Redukciju "delta-spavanja" (stadijumi 3 i 4 NREM),
- (3) Skraćenje prve periode/ciklusa spavanja,
- (4) Porast ukupne budnosti.

Statistički *model endogene perturbacije spavanja* (Ilanković N., 1983) koji se sreće kod endogene depresije (prvenstveno), a zatim kod manije, organskih mentalnih poremećaja, shizofrenih epizoda, paranoidnih stanja, anoreksije, hroničnog alkoholizma, teških telesnih bolesti, ali i kao specifičnost određenih ranih perioda u fiziološkoj maturaciji CNS-a (!), u patološkim stanjima kod odraslih predstavlja regresiju u unutrašnjoj organizaciji spavanja. Karakteriše se:

- (1) Skraćenjem REM-latence,
- (2) Daljom redukcijom "delta spavanja",
- (3) Porastom "Indeksa Endogene Perturbacije" (I.E.P), (Ilanković N., 1983)
- (4) Produženjem prve REM periode (SOREMP).

6. INDEKS ENDOGENE PERTURBACIJE SPAVANJA (I.E.P)[®]

Neurofiziološka merenja unutrašnje organizacije spavanja (REM/NREM alternacija), su u našem ispitivanju podvrgnuta posebnoj statističkoj analizi tzv. parametarskim pristupom u diskriminativnoj analizi [10].

Rezultati ukazuju da je REM/NREM odnos po periodama/ciklusima noćnog spavanja - *indeks endogenog periodiciteta/perturbacije* (I.E.P) najvalidniji indikator razvoja (i regresije) endogene perturbacije spavanja kod endogene depresije, manije, nekih shizofrenih i drugih psihotičnih epizoda, OMS-a, itd.:

$$\text{I.E.P} = \text{REM/NREM} \quad (\text{indeks endogenog periodiciteta})$$

$$\text{I.E.P-P1} = \text{REM-1/NREM-1} \quad (\text{indeks endogene perturbacije})$$

Kod zdravog novorođenčeta starog oko 30 nedelja je I.E.P = 4, sa 1 godinom je > 1, kod zdravih odraslih (25 godina) prosečna vrednost I.E.P je 0.44, a kod starih (60-70 godina) je < 0.4.

U patološkim stanjima indeks endogene perturbacije *raste* - kod reaktivne depresije umereno (IEP-P1 = 0.77, prema 0.44), ali kod endogene depresije i u nekim psihotičnim stanjima (figurativno označenim kao "transkomunikacijska stanja" - Ilanković N., 1986) alteracija ultradijalne periodike spavanja je znatna i I.E.P-P1 je veoma visok (uslovno sličan kao u ranim periodima razvoja...) ili veoma nizak (niži nego kod starih osoba!?):

- kod endogene depresije, manije i nekih paranoidnih stanja (figurativno "hiperkomunikacijska stanja", Ilanković N., 1986) vrednosti I.E.P-P1 su veće od 2.40! (na štetu stadijuma 3,4 NREM-a);
- u shizofreniformnim stanjima (figurativno "hipokomunikacijska stanja", Ilanković, 1986) vrednosti I.E.P-P1 su manje od 0.3 (!) (na štetu REM-a)...

Značaj ovog indeksa može se videti u doprinosu klinici tj. diferencijalnoj dijagnozi mentalnih poremećaja, izboru i evaluaciji psihofarmakoterapije; ali i u daljim istraživanjima - hronobioloških mehanizama CNS, biološke starosti/starenja mozga, specifičnih stanja izmenjene svesti (psihoza), i u biofizičkom modeliranju spavanja (Ilanković N., 1995).

7. NOVI PRAVCI U ISTRAŽIVANJU SPAVANJA

Razmatrajući mehanizme i funkciju spavanja, skloni smo da podržimo hipotezu o prirodnoj uklopljenosti automatizma spavanja odnosno cirkadijalnog ritma budnost-spavanje u šire prirodne ritmove, nastale interakcijom spoljnih uticaja i unutrašnjih performansi CNS-a, sa određenim adaptivnim tj. zaštitnim ciljevima.

U tom smislu smo koncipirali hipotezu o *elektromagnetnoj prirodi spavanja i pasivnim i aktivnim zaštitnim ("help") sistemima*, čiji je cilj *održavanje moždane temperature...* (Ilanković N., 1986). Znači, naša je pretpostavka da *spavanje štiti mozak od kritičnog rashlađenja* [2].

Naime, hlađenje moždanog tkiva bi dovođilo do regresije električne aktivnosti mozga u toku NREM spavanja, a u toku REM spavanja bi se aktivnim procesima ponovo uspostavljala energetska (metabolička) homeostaza.

U toku NREM spavanja priroda pokušava da "pasivno štedi energiju" progresivnim isključivanjem (dezaktivacijom) telencefalona ("supravitalni nivo") i dezaktivacijom antigravitacione muskulature (razdvajanje tzv. "disconnection" telencefaličkih od rombencefaličkih motornih mehanizama) - *pasivni "help" sistem*. Dezaktivacija velikih mišićnih grupa je loša štednja, jer se isključuju značajni proizvođači toplotne ener-

gije. Zbog toga se uključuje ili oslobađa *aktivni "help" sistem* sa pojavom REM-spavanja u toku kojeg aktivni neuralni i metabolički procesi u moždanom stablu dovode do ubrzanja cerebralne cirkulacije, povećanja utilizacije glikoze i porasta moždane temperature! Iz ovoga bi mogla proizaći pretpostavka da procesi u toku REM-spavanja aktivno štite mozak od rashlađenja i na taj način štite funkciju neurona i život uopšte.

Naša hipoteza uključuje pored poznatih elektro-hemijskih procesa u neuronalnom funkcionisanju i niz fenomena vezanih za procese *elektromagnetne indukcije* (Ilanković N., 1989,1990). Istraživanje ovih fenomena će biti u žiži našeg naučnog rada u "Centru za istraživanje i lečenje poremećaja spavanja" KCS u Beogradu.

LITERATURA

- [1] E.L.Hartmann, *Sleep*, in H.I.Kaplan, A.M.Freedman, and B.J.Sadock: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 3rd edit. (Williams & Wilkins, Baltimor/London, 1980), Vol. 1, pp. 165-177.
- [2] N.Ilanković, *Poremećaji spavanja*, u D.Kecmanović, *Psihijatrija* (Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb & Svjetlost, Sarajevo, 1989), Tom 2, str. 1142-1176.
- [3] R.L.Williams, I.Karacan, and C.J.Hirsch, *EEG of Human Sleep - Clinical Applications* (John Wiley & Sons, New York, 1974).
- [4] H.I.Kaplan and B.J.Sadock, *Synopsis of Psychiatry*, 6th edit. (Williams & Wilkins, Baltimore, 1991).
- [5] American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edit., revised, (APA, Washington, 1987).
- [6] Association of Sleep Disorders Centers, *Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders*, 1st edit., prepared by Sleep Disorders Classification Comitee, H.P Roffwarg, Chairman, *Sleep 2* (1979), pp. 1-137.
- [7] R.L.Williams and I.Karacan, *Sleep Disorders - Diagnosis and Treatment* (John Wiley & Sons, New York, 1978).
- [8] N.Ilanković *et al*, Models of Egzogenous and Endogenous Sleep Perturbation as a Diagnostic and Therapeutic Predictors in Depression, *Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* 8 (1986), pp. 513-517.
- [9] N.Ilanković, *Elektrofiziološki profil spavanja*, Doktorska disertacija (Medicinski fakultet, Beograd, 1983).
- [10] I.V.Dixon, ed., *B.M.D.P-Health Sciences Fac. Program* (Dept. of Biomathematics, School of Medicine, University of California, Los Angeles, 1976).