Cirkadijani ritmovi u sisavaca

Harmicar, Iva

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:361696

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

CIRKADIJANI RITMOVI U SISAVACA

CIRCADIAN RYTHMS IN MAMMALS

SEMINARSKI RAD

Iva Harmicar
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

Zagreb, 2018.

Sadržaj

1. UVOD 1

2. SPAVANJE 2

3. NEURALNA KONTROLA CIRKADIJANIH RITMOVA 6

4. MOLEKULARNA PODLOGA CIRKADIJANIH RITMOVA 10

5. POREMEĆAJI POVEZANI S CIRKADIJANIM RITMOM 15

5.1. Poremećaji cirkadijanog ritma 15

5.2. Poremećaji spavanja (somnipatije) 15

5.3. Alzheimerova bolest 16

5.4. Parkinsonova bolest 17

5.5. Shizofrenija 19

5.6. Depresija 20

5.7. Anksiozni poremećaji 22

6. LITERATURA 24

7. SAŽETAK 29

8. SUMMARY 30

1. UVOD

Cirkadijani ritmovi obuhvaćaju sve biološke procese koji pokazuju predvidljive, endogene oscilacije kroz otprilike 24 sata. Takvi su ritmovi promatrani kod mnogih organizama, uključujući biljke, životinje, gljive i cijanobakterije (Edgar i sur. 2012). Iako su sami po sebi endogeni (samoodržavajući, dolaze iznutra), usklađuju se s vanjskim uvjetima poput svjetlosti, temperature i redoks ciklusa. Cirkadijani ritmovi vidljivi su na svim razinama organizacije živih bića, od genske ekspresije i staničnih metabolita do kompleksnih ponašanja poput hranjenja i razmnožavanja.

Iz evolucijske perspektive, životinje su uskladile cirkadijani ritam s okolišem da bi povećale šanse za preživljavanjem. Brojna su ponašanja ograničena na određeno doba dana kao odgovor na selekcijski pritisak. Na primjer, diurnalne životinje se kreću, hrane i razmnožavaju tijekom dana da bi izbjegle predatore koji su aktivni tijekom noći. Analogno, sove su nokturalna vrsta koja je aktivna noću kad je najdostupniji plijen poput malih glodavaca (Pfaff i sur. 2002). Ljudi su kao vrsta diurnalne životinje, vid je najrazvijeniji osjetni sustav koji je predcima omogućio lov i skupljanje hrane pri sunčevoj svjetlosti.

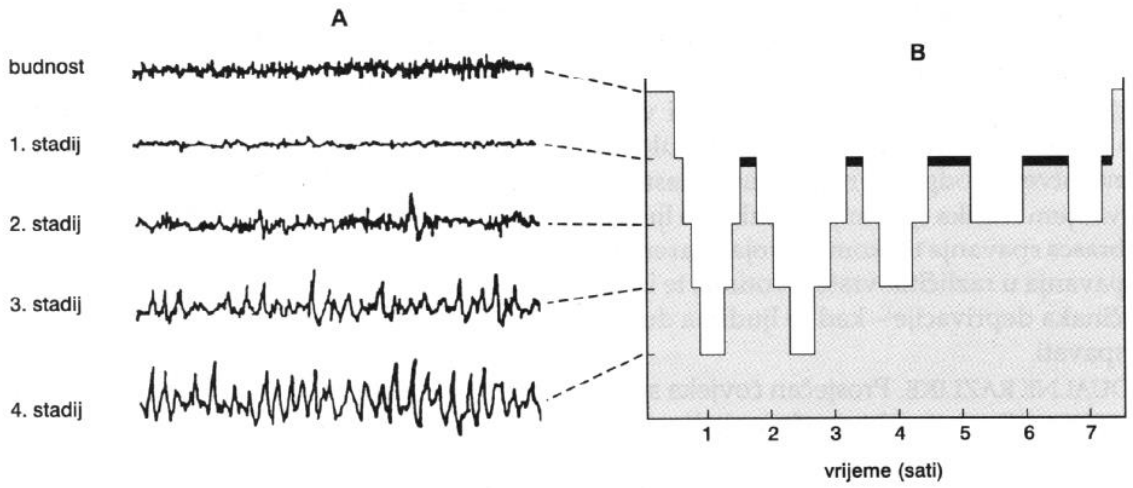
Cirkadijane oscilacije postoje u svakoj stanici, no da ne bi došlo do desinkronizacije u kompleksnim višestaničnim organizmima, potrebni su neuralni mehanizmi koji usklađuju cijelo tijelo s vanjskim podražajima. Kod sisavaca je vanjski sat promjena u razini osvjetljenja okoliša koja „podešava“ unutarnji cirkadijani sat. Osim očitih bihevioralnih ritmova, oscilacije se događaju u koncentraciji hormona (melatonin, glukokortikoidi, gonadotropini i prolaktin), tjelesnoj temeperaturi, pa čak i u sastavu mikroflore probavila (Voigt i sur. 2016).

Industrijalizacija je smanjila razlike u osvjetljenju okoliša kroz period od 24 sata, a pošto je svjetlost glavni regulator cirkadijanih ritmova u mnogih vrsta, nije iznenađujuće da su poremećaji cirkadijanih ritmova povezani sa sve većim brojem bolesti. Cirkadijani sat regulira stanične, endokrine i neuralne procese, stoga je njegova uloga otkrivena u raku (Savvidis i Koutsilieris, 2012), kardiovaskularnim bolestima (Takeda i sur 2011), metaboličkom sindromu (Maury i sur. 2010), neurodegenerativnim (Musiek, 2015a) i psihičkim bolestima (Asarnow i sur., 2013). Zbog rastućeg broja otkrića na ovom području cirkadijani ritmovi privlače pažnju sve većeg broja znanstvenika i istraživanje se ubrzano nastavlja.

2. SPAVANJE

Jedan od najočitijih cirkadijanih ritmova je ritam budnosti i spavanja. Svi sisavci i ptice spavaju, dok ribe, gmazovi, vodozemci pa i insekti prolaze kroz stadije smanjenih reakcija koje nalikuju na spavanje sisavaca (Shaw i sur., 2000). Životinje tijekom sna riskiraju napad predatora i druge opasnosti pa ono očito ima važnu funkciju. Iako svrha spavanja još uvijek nije razjašnjena, mehanizmi koji ga reguliraju dobro su poznati.

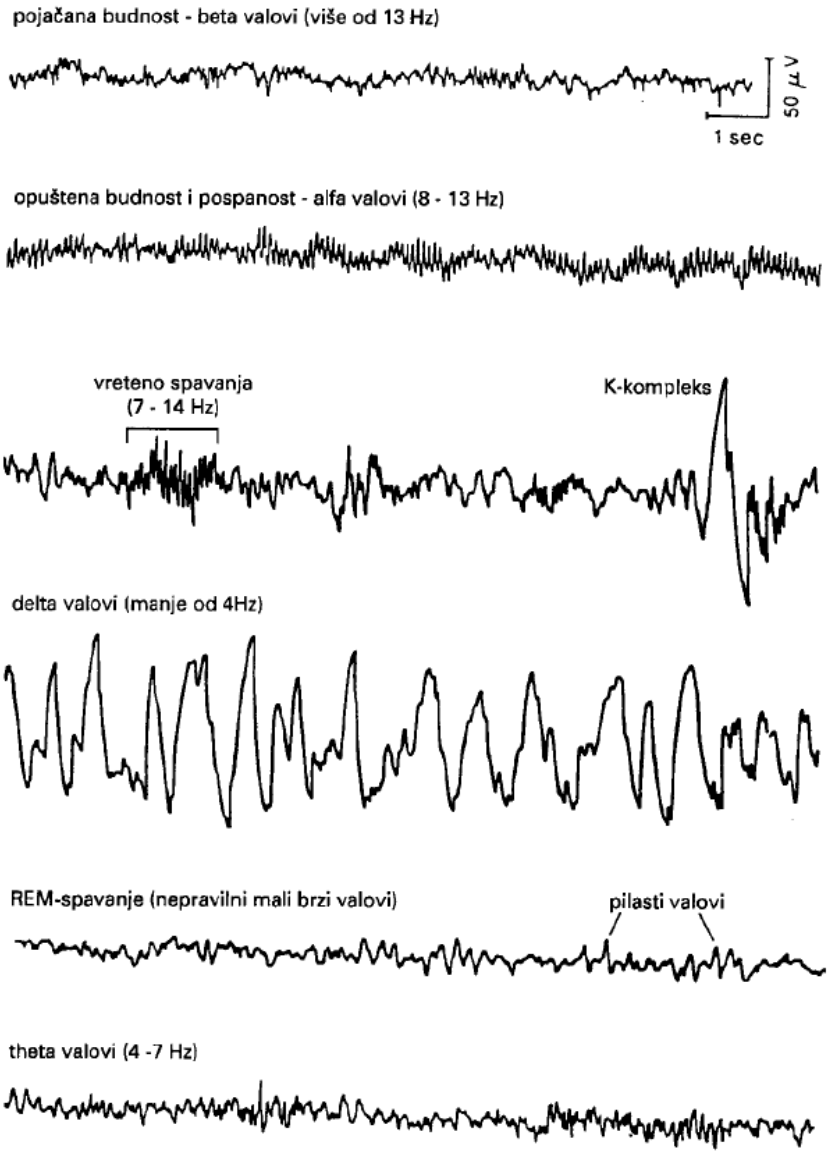
Za istraživanje spavanja koriste se tri standardna mjerenja: elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG) i elektromiogram (EMG). EEG mjeri promjene izvanstaničnog protoka struje koji nastaju uslijed trajne i istodobne električne aktivnosti velikog broja pojedinačnih stanica moždane kore. Taj izvanstanični protok snima se kao površinski potencijali zabilježeni makroelektrodama postavljenim na meki oglavak te su izraz postsinaptičkih, a ne akcijskih potencijala. Površinski zapis električne aktivnosti moždane kore odraz je neto učinka lokalnih postsinaptičkih potencijala kortikalnih neurona. Valove karakterizira frekvencija (od 1 do 50 Hz) i amplituda (od 20 do 100 μV) (Judaš i Kostović, 1994).



Slika 2.1. Stadiji spavanja. **A)** EEG zapisi tipični za svaki stadij. **B)** Uobičajeno smjenjivanje stadija spavanja tijekom noći. (preuzeto iz Judaš i Kostović, 1994.)

Na temelju frekvencije razlikuju se četiri vrste EEG valova. Alfa-valovi (Bergerov ritam) imaju frekvenciju od 8-13 Hz, karakteristični su za stanje opuštene budnosti i najveću amplitudu imaju u zatiljnom području (vidni korteks). Beta-valovi imaju najveću frekvenciju, iznad 13 Hz, znak su pojačane budnosti i usmjerene pozornosti. Primjećujemo ih u zatiljnom području kad subjekt otvori oči i zagleda se u nešto. Theta-valovi imaju kontinuirani ritam od

4-7 Hz te su zamijećeni, između ostalog, u hipokampusu i povezani s pamćenjem (Hasselmo, 2005). Najsporiji su delta-valovi (frekvencija niža od 4 Hz) koji imaju najveću amplitudu i primarno su povezani sa spavanjem. Promatranjem korteksa u cjelini razlikujemo EEG aktivaciju u kojoj spore valove zamjenjuju brzi (visokofrekventni) te dolazi do desinkronizacije, tj. u različitim područjima korteksa javljaju se različiti ritmovi. Suprotno tome, tokom inaktivacije brze valove zamjenjuju spori koji se obično javljaju iznad najvećeg dijela korteksa (EEG sinkronizacija).



Slika 2.2. Vrste EEG valova

(preuzeto iz Judaš i Kostović, 1994.)

Tijekom spavanja primjećuju se 4 stadija koji se razlikuju prema EEG aktivnosti i izmjenjuju se kroz noć (sl. 2.1.). U trenutku kad osoba zaspi dolazi do nagle promjene iz alfa-valova u 1. stadij sna u kojem EEG pokazuje niskovoltažne valove visoke frekvencije koji su slični, no sporiji od alfa-valova. Tijekom prelaska u sljedeće stadije dolazi do povećanja amplitude i smanjenja frekvencije valova. Za 2. stadij karakteristična su tzv. vretena spavanja i K-kompleks (sl. 2.2.). Vretena spavanja su naleti sinkroniziranih oscilacija, umetnuti u delta-valove kao vretena od 12-16 Hz koji traju 1-2 sekunde. K-kompleksi su jedan do nekoliko sporih, uzastopnih valova koji se javljaju u frontalnom ili centralnom području korteksa. U 3. stadiju povremeno se javljaju delta valovi koji dominiraju u 4. stadiju (duboki san), u kojem osoba ostaje neko vrijeme dok se ne počne vraćati unatrag prema 1. stadiju u kojem ovaj puta dolazi do REM sna. REM san dobio je ime po očnim pokretima koji su popraćeni gubitkom tonusa skeletnih mišića, mjestimičnom aktivacijom mozga na razinu budnosti, povećanjem aktivnosti autonomnog živčanog sustava (povišenje tlaka, pulsa, respiracije) i povremenim trzajima ekstremiteta. Iako pripada 1. stadiju spavanja, ne javlja se tokom inicijalnog 1. stadija nego svaki sljedeći puta kad osoba uđe u taj stadij. Tijekom normalnog sna izmjenjuju se REM i ne-REM ciklusi otprilike svakih 90 minuta. Kroz noć trajanje 3. i 4. stadija (duboki san) postepeno opada, a REM san postaje češći i intenzivniji (Staner, 2003).

Nužnost spavanja očita je iz posljedica neispavanosti koje uključuju povišeni rizik od hipertenzije, dijabetesa, pretilosti te srčanog i moždanog udara (Colten i Altevogt, 2006). Nakon jedne ili više neprospavanih noći ljudi pokazuju sporiju reakciju pri rješavanju nekih jednostavnih testova, pri čemu EEG zapis u nekim dijelovima korteksa pokazuje spore, theta valove nalik onima koji su prisutni tijekom dubokog sna. Nir i suradnici su 2017. pokazali da se usporena reakcija događa na razini samog neurona u medijalnom temporalnom režnju. Neuronu treba dulje da odgovori na podražaj, taj odgovor je oslabljen i dulje traje. Zanimljiva je informacija da nakon deprivacije spavanja od jedne ili više noći, osoba ne spava mnogo dulje nego što je navikla, ali spava efikasnije tako da više vremena provede u dubokom snu (3. i 4. stadij). Također, ako se subjekta probudi više puta tijekom noći kad je u dubokom snu, sljedeće jutro osjećat će se jako umorno. Suprotno tome, ako ga se budi svaki put kad uđe u REM fazu, sljedeće jutro neće osjetiti veliku razliku u razini energije. Iz toga je moguće zaključiti da je duboki san nužan za odmor. Osim toga, duboki san povezan je s plastičnosti mozga i pozitivno korelira s deklarativnim pamćenjem (Stickgold i sur. 2000; Philal i Born, 1997). Deprivacija REM sna također ima posljedice, iako nisu uočljive spavaču. Tijekom deprivacije subjekta je potrebno probuditi sve više puta svaku noć da bi se eliminirao REM san, a nakon deprivacije prve 2-3 noći on provede više vremena u REM fazi (Pinel, 2007). Biološka funkcija REM sna

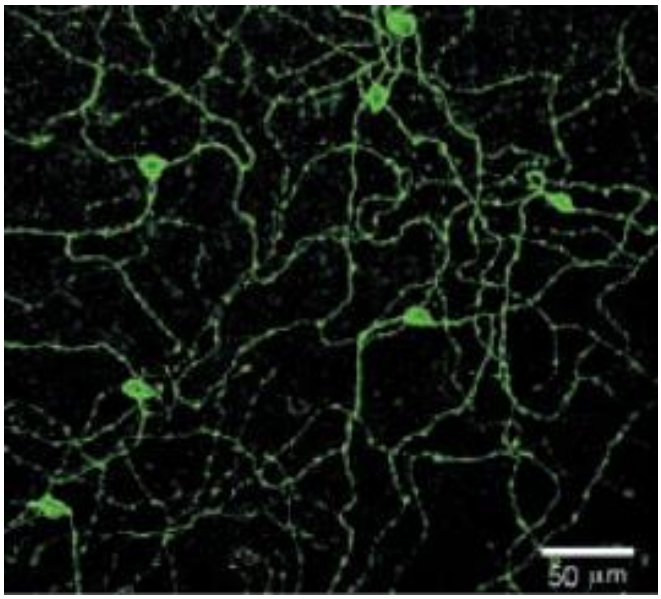
nije u potpunosti razjašnjena, no povezan je sa sanjanjem, određenim vrstama pamćenja i neuralnom ontogenezom, pošto novorođenčad ima velik udio REM sna.

Snovi su oduvijek zanimljivi znanstvenicima i njihova simbolika intrigirala je mnoge psihologe. Sanjanje ima značajke svijesti, ali nastaje bez vanjskih podražaja. Moguće je u gotovo svim stadijima spavanja, no živopisni snovi najčešći su u REM fazi. Začetnik psihoanalize Sigmund Freud pridodao je snovima veliko značenje 1899. godine u svojoj knjizi „Tumačenje snova“. Vjerovao je da su snovi potaknuti neprihvatljivim, potisnutim željama, obično seksualne prirode. Zaključio je da se ključ razumijevanja ljudi i njihovih psihičkih poteškoća nalazi u značenju njihovih snova koji su manifestacija podsvijesti. Njegova teorija o snovima nikad nije dobila uvjerljive dokaze te je ubrzo odbačena, no postavila je temelje za daljnje istraživanje te se zadržala u široj javnosti kao činjenica i izvor razonode. Zamijenila ju je hipoteza sinteze aktivacije koju su postavili John Allan Hobson i Robert McCarley 1977., a od tada je evoluirala s novim otkrićima. Temelji se na zapažanju da se tijekom sanjanja aktiviraju mnogi neuralni putevi u produljenoj moždini koji nasumično "bombardiraju" korteks signalima. Prema toj teoriji, snovi su zapravo rezultat pokušaja korteksa da nađe smisao u tim nasumičnim podražajima. Oni ne poriču da snovi imaju značenje, ali se to značenje ne nalazi u samom snu već u načinu na koji osoba stvara smislenu radnju od nasumičnih podražaja.

3. NEURALNA KONTROLA CIRKADIJANIH RITMOVA

Mnoge tjelesne stanice imaju vlastiti „unutarnji sat“ sastavljen od transkripcijskih i netranskripcijskih povratnih sprega. U konstantnim uvjetima stanični dan traje oko 25,3 sata (Lavie, 2001). Pošto dan zapravo traje 24 sata, potrebno je sinkronizirati tijelo s okolišem, što je uloga živčanog sustava. Okolišni znakovi po kojima se fiziološki sat orijentira nazvani su *zetigeber* (davatelj vremena), a osnovni *zeitgeber* je svjetlost.

Iako su osnovne fotoreceptorske stanice kralješnjaka štapići i čunjići u mrežnici oka, oni nisu nužni za sinkronizaciju cirkadijanog ritma. Glavnu ulogu ovdje imaju ganglijske stanice retine koje u svojim tijelima, dendritima i proksimalnim dijelovima aksona sadrže melanopsin, pigment sličan opsinu (sl. 3.1.). Aksoni ganglijskih stanica se na području optičke hijazme odvajaju od optičkog živca i tvore retinohipotalamički trakt koji završava na neuronima hipotalamusa.



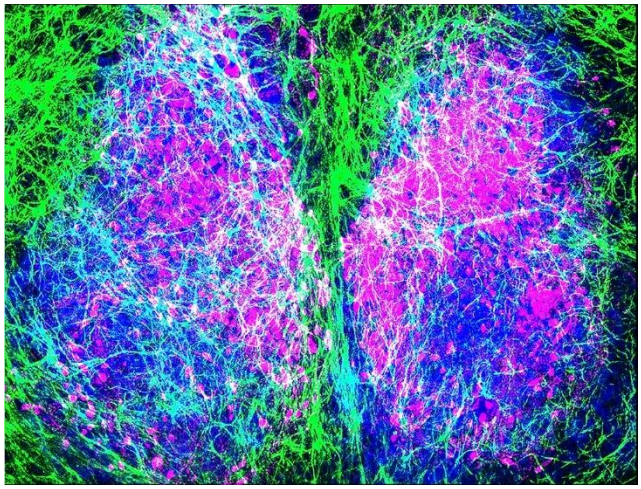
Slika 3.1. Imunocitokemijsko bojenje ganglijskih stanica retine koje sadrže melanopsin (prilagođeno prema Hattar i sur. 2010)

Retinohipotalamički put kodira osnovnu razinu iluminacije okoliša, informaciju koja je potrebna za više fizioloških procesa: sinkronizaciju biološkog sata, kontrolu raširenosti zjenice, akutnu supresiju lokomotorne aktivnosti, otpuštanje melatonina i dr. (Hattar i sur., 2010).

Na dorzalnoj strani hipotalamusa, superiorno od optičke hijazme, nalazi se parna suprahijazmatska jezgra (SCN). Bilateralne suprahijazmatske lezije trajno eliminiraju cirkadijane ritmove konzumiranja tekućine i lokomotorne aktivnosti u miševa (Stephan i

Zucker, 1972). SCN je mreža od oko 20.000 neurona koji tijelu služe kao „pejsmejker“. Oni kontroliraju oscilatore perifernih tkiva kao reakciju na dnevno-noćni ritam svjetlosti u okolišu. Eferenti SCN-a kaudalno završavaju u medijalnom hipotalamusu i kroz MFB snop (*fasciculus telenecephalicus medialis*) vode u lateralni hipotalamus (Moore, 1974).

Suprahijazmatska jezgra (sl. 3.2.) ima 2 odjeljka koji drugačije reguliraju ekspresiju Per gena. Jedan pokazuje endogenu ritmičnost mRNA *Per1*, *Per2* i *Per3*. Drugi odjeljak nema ritmičnu mRNA ekspresiju, nego eksprimira *Per1* i *Per2,* ovisno o svjetlu putem ionskih kanala, a *Per3* se eksprimira aritmično u velikim količinama (Hamada i sur., 2001). Iako su individualni neuroni u SCN autonomni cirkadijani pejsmejkeri, pokazuju nasumične varijacije u trajanju perioda te su snažno povezani kako bi uspostavili stabilan period u cijelom organizmu. Otpuštaju neurotransmitere GABA i peptid VIP, koji moduliraju stanične oscilatore kroz transkripcijski faktor CREB (Abel i sur. 2016).



Slika 3.2. Imunofluorescencijska snimka suprahijazmatske jezgre (označena plavo). Astrociti su označeni zelenom bojom, a neuroni dorzalne SCN ružičasto. (Brancaccio i sur., 2017)

Unatoč kompleksnosti mreže neurona suprahijazmatske jezgre, ispostavilo se da neuroni čine samo polovicu našeg neuralnog sata. Dugo zanemarivani, a sada središte brojnih otkrića, astrociti su se pokazali kao aktivni regulatori cirkadijanog ritma. Dok su neuroni SCN-a najaktivniji tijekom cirkadijanog dana (sudeći prema unutarnjoj koncentraciji kalcija), okolni astrociti metabolički su aktivni tijekom noći. Oni u ekstracelularni prostor otpuštaju gliotransmiter glutamat koji ima ekscitacijsko djelovanje na okolne neurone koji otpuštaju inhibicijski nerotransmiter GABA. Na taj način astrociti zapravo inhibiraju aktivnost neurona suprahijazmatske jegre tijekom noći (Brancaccio i sur. 2017).

Sam hipotalamus je struktura limbičkog sustava zadužena za povezivanje živčanog i endokrinog sustava putem hipofize. Dobro je povezana sa strukturama moždanog debla (retikularnom formacijom), ostalim strukturama *diencephalona* i amigdalom. Na taj način regulira tjelesnu temperaturu, glad, žeđ i spolno ponašanje. Također, zajedno s retikularnom formacijom, regulira budnost i spavanje.

Još početkom 20. stoljeća, tijekom 1. svjetskog rata, neurolog Constantin von Economo otkrio je 2 regije hipotalamusa koje reguliraju spavanje. Anteriorni hipotalamus (regija pokraj prednjeg mozga) potiče spavanje, dok posteriorni hipotalamus (regija pokraj *mesencephalona*) promovira budnost. U produljenoj moždini nalazi se jedna od filogenetski najstarijih mreža neurona: retikularna formacija. Čine ju brojne, morfološki nejasno razgraničene skupine neurona s mnogim funkcijama, a zbog svoje uloge u regulaciji spavanja nazvana je retikularni aktivacijski sustav. Niska razina njene aktivnosti rezultira pospanošću, dok visoka razina aktivnosti promovira budnost. U kaudalnom dijelu retikularne formacije razasute su jezgre koje produciraju REM san. Umjesto jedne regije koja inicira tu vrstu sna, svaka pojedina jezgra regulira neku komponentu REM sna (EEG desinkronizacija, smanjeni tonus skeletnih mišića, trzaji ekstremiteta, brzi pomaci očiju itd.).

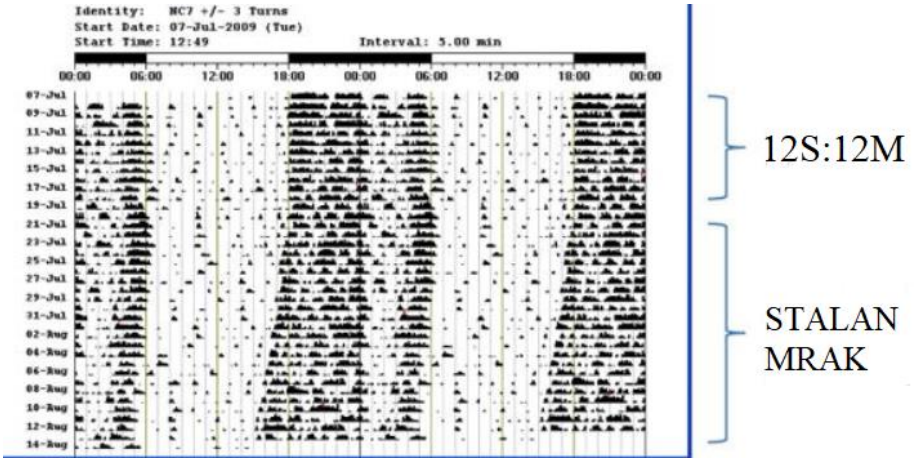
U srednjem mozgu (*mesencephalon*) nalaze se dvije strukture koje u ostatak mozga šalju dopaminergičke projekcije: ventralna tegmentalna area (VTA) i *substantia nigra pars compacta* (SNc). Aksoni dopaminergičkih neurona dosežu razne dijelove mozga, čineći mreže koje reguliraju mnoge procese, uključujući spavanje. Dopamin potiče budnost tako da inhibira određene neurone u korteksu, međumozgu i moždanom deblu, koji iniciraju spavanje (Monti i Jantos, 2008).

Spori EEG valovi koji se javljaju tijekom dubokog sna generirani su u samom korteksu, no regulira ih i usklađuje talamus (Steriade i sur. 1993). Na staničnoj razini spori valovi su odraz sinkroniziranih tranzicija između depolarizacija i hiperpolarizacija u velikim populacijama piramidalnih neurona. EEG visoke rezolucije pokazuje da takvi valovi počnu u frontalnim regijama i šire se na ostatak moždane kore (Murphy i sur, 2000). Osim sporovalnog sna, talamus regulira i vretena spavanja koja se javljaju u 2. stadiju. Retikularna jezgra talamusa (*thalamic reticular nucleus*, TRN) koja lateralno obavija ovu strukturu dorzalnog *diencephalona* proizvodi nagle oscilacije koje se šire kroz korteks kao vretena spavanja (Steriade, 2003). Vretena spavanja aktiviraju neuralne mreže uključene u pamćenje (Schabus i sur. 2007) te povećanje u broju, trajanju i amplitudi tih vretena pozitivno korelira s poboljšanjem pamćenja (Fogel i Smith, 2011).

Između hemisfera, na stražnjoj stijenci treće moždane komore, nalazi se epifiza ili pinealna žlijezda. Stanice (pinealociti) oblikuju režnjiće međusobno odijeljene vezivnim pregradama. Kod odraslih ljudi ovdje su vidljiva ovapnjenja žlijezde. U nižih kralješnjaka ona je glavni regulator cirkadijanog ritma jer preko parijetalnog oka ili prolaskom svjetla kroz svod lubanje opaža razliku između svjetla i tame te usklađuje ostatak tijela s tom razlikom. Kod sisavaca je glavnu regulatornu ulogu preuzela suprahijazmatska jezgra čiji eferenti vode u epifizu. Žlijezda tijekom noći proizvodi veće količine hormona melatonina koji potiče san, no uklanjanje epifize nema značajne posljedice za sisavce, iz čega je očito da melatonin nije nužan za regulaciju cirkadijanog ritma. Znanstvenicima su korisne informacije o dnevnim varijacijama u koncentracijama melatonina u serumu jer su lako dobavljiv pokazatelj cirkadijanog ritma. Na taj način je niska razina melatonina povezana s manjkom REM sna (Kunz i sur. 2004).

4. MOLEKULARNA PODLOGA CIRKADIJANIH RITMOVA

Miševi (*Mus musculus*) su nokturalne životinje, no čak i kada žive u potpunom mraku, nastavljaju pokazivati ritmičku aktivnost s periodom od otprilike 24 sata (sl. 4.1.). Taj fenomen ukazuje na postojanje unutarnjeg „molekularnog sata“ koji ne ovisi o vanjskim podražajima poput svjetla. Postavlja se pitanje koje su komponente tog sata te kako je on reguliran.



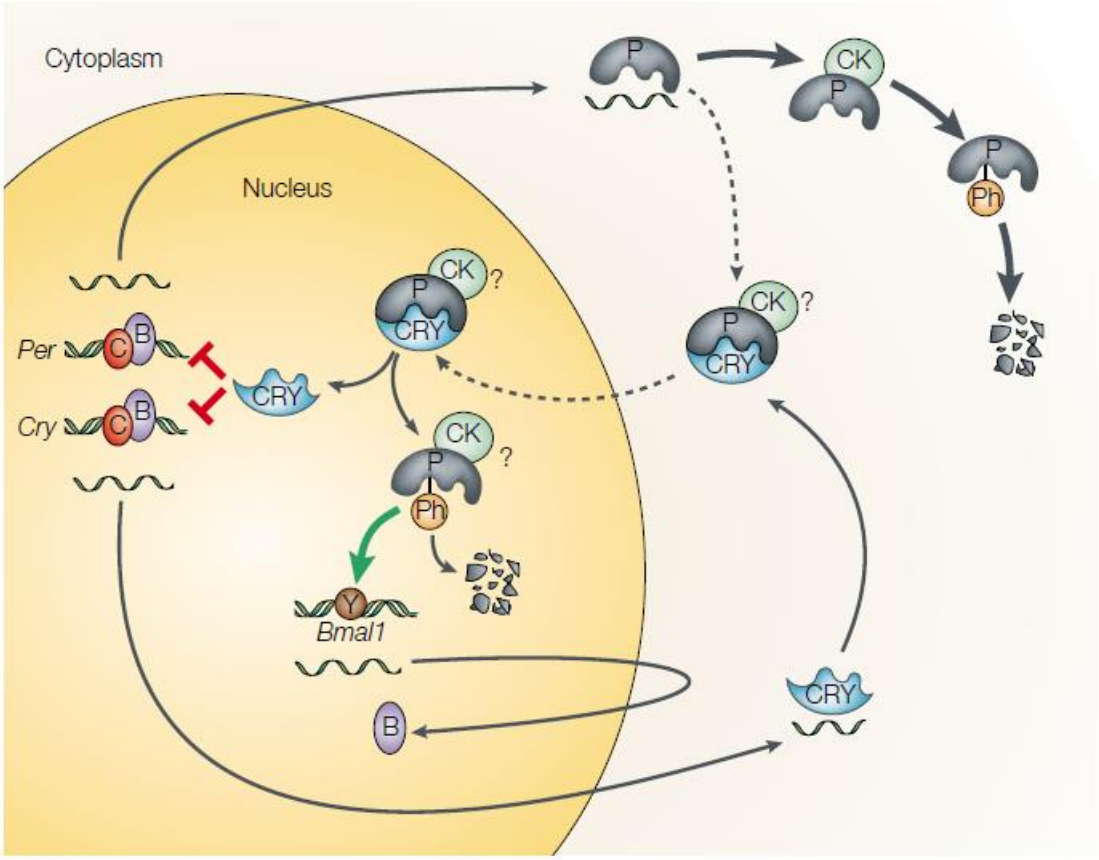
Slika 4.1. Aktogram; grafički prikaz ponašanja miševa u standarnim uvjetima (12 sati svjetla i 12 sati mraka) i u potpunom mraku.
(prilagođeno prema Eckel-Mahan i Sassone-Corsi, 2015)

1970-ih godina dobiveni su prvi odgovori istraživanjem vinskih mušica (*Drosophila melanogaster*), te se ubrzo pokazalo da je molekularni mehanizam cirkadijanog ritma konzerviran kod svih životinja, od mušica do sisavaca. Radi se o kombinaciji transkripcijskih i netranskripcijskih mehanizama, pri čemu je ključna auto-inhibitorna transkripcija gena molekularnog sata čiji produkti reguliraju druge gene koji pokazuju cirkadijane oscilacije. Cirkadijana regulacija ekspresije gena nije ograničena na neurone već je otkrivena u gotovo svim stanicama perifernog tkiva.

Transkripcijsko-translacijska povratna sprega uključuje transkripcijske faktore sa PAS (*Per-Arnt-Sim*) i heliks-omča-heliks domenama: Clock i Bmal1. U povratnu spregu uključeni su i period geni (*Per1, Per2, Per3*) te kriptokrom geni (*Cry1* i *Cry2*). Proteinski produkti stvaraju kompleks CLOCK/BMAL1 koji aktivira transkripciju period i kriptokrom gena tako da se veže na e-box (*enhancer box*) njihovih promotora. PER i CRY proteini akumuliraju se tijekom noći i povezuju u heterodimer koji zatvara krug inhibirajući aktivnost kompleksa CLOCK/BMAL1, na taj način inhibirajući vlastitu transkripciju. Ekspresija Bmal1 i Cry1 također je regulirana sekundarnom povratnom spregom koja se sastoji od nuklearnih

hormonskih receptora Rev-Erbα /Rev-Erbβ i „orfan“ receptora sličnih retinoidima (Liu i sur. 2014).

Osim regulacije transkripcije, bitnu ulogu igra i fosforilacija komponenti molekularnog sata. Ona određuje brzinu akumulacije proteina, subcelularnu lokalizaciju te njihovu razgradnju. Na taj se način regulira stabilnost, ritam i amplituda cirkadijanih oscilatora. Transkripcijski i netranskripcijski mehanizmi zajedno održavaju ritmičku fiziologiju sisavaca (sl. 4.2.)

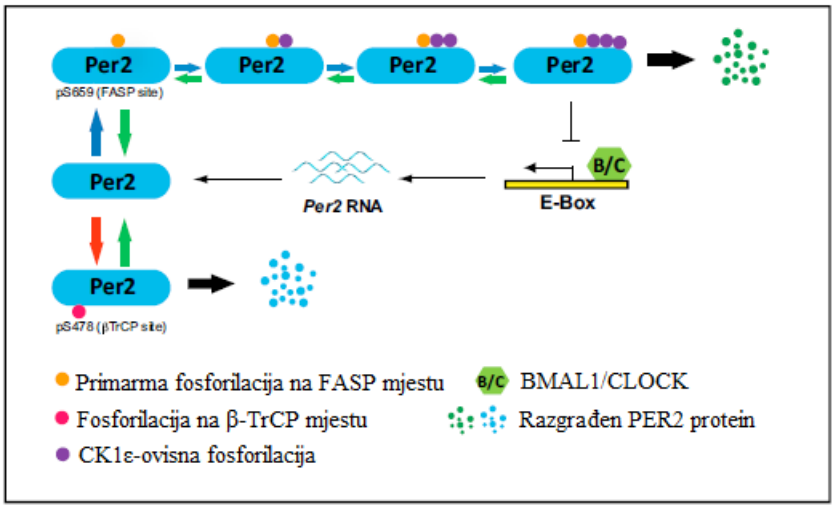


Slika 4.2. Interakcije komponenti molekularnog sata. Kazein kinaza 1ε (CK1ε) fosforilacijom utječe na stabilnost i lokalizaciju PER proteina. Formiranjem PER/CRY kompleksa potiče se premještanje proteina u jezgru. PER i CRY proteini mogli bi imati različite mete u jezgri: PER2 protein potiče ekspresiju Bmal1 gena, dok proteini CRY1 i CRY2 potiskuju transkripciju Per i Cry gena. B, BMAL1; CK, kazein kinaza 1ε; C, CLOCK; CRY, CRY1/1; P, PER1-3; Y, PER2; Ph, fosfatna skupina; isprekidane strelice, moguća kašnjenja. (prilagođeno prema Young i sur. 2001)

Clock (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) gen prvi je puta otkriven 1994. godine u mišu. Heterozigoti s mutiranim *Clock* genom imali su dulje periode od 24,4 sata u usporedbi s kontrolom koja je imala period od 23,3 sata. Homozigoti su pokazivali još dulji

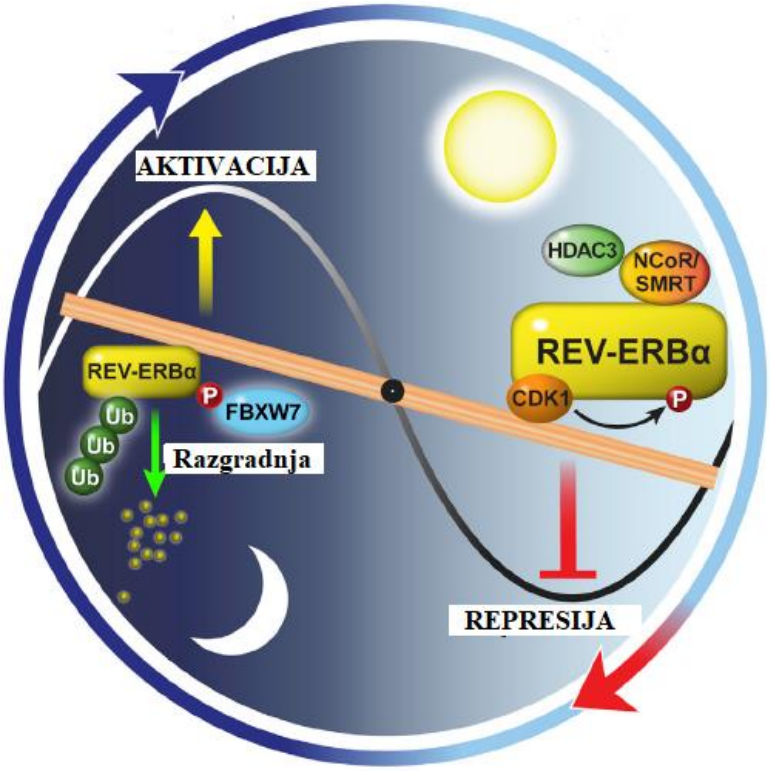
period od 27,3 sata, no ubrzo su u potpunom mraku postali aritmični (Vitaterna i sur. 1994.). Eksprimirani CLOCK protein povezuje se sa BMAL1 (*Brain and Muscle ARNT-Like 1*) proteinom preko njihovih PAS domena. Ljudski analog BMAL1 proteina je ARNTL protein (*Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1*). Osim što potiču transkripciju *Per* i *Cry* gena, CLOCK protein pokazuje i histon acetiltransferaznu aktivnost koja se pojačava dimerizacijom s BMAL1 proteinom (Doi i sur. 2006).

Period gen u sisavaca ima tri paraloga: *Per1*, *Per2* i *Per3*. Sva tri oblika gena imaju očuvan motiv od 5 serina udaljenih za 3 mjesta (SXXS). PER1 protein povezuje cirkadijani ritam i metabolizam. Mutacija jednog od navedenih serina u *Per1* genu miša akcelerira molekularni sat i uzrokuje preuranjeno vrijeme hranjenja, zbog čega se poremeti ekspresija nekoliko regulatora metabolizma u jetri i masnom tkivu. Posljedično se miševi ubrzano debljaju (Liu i sur. 2014.). *Per2* gen kod ljudi uključen je u FASP (*familial advanced sleep phase*) sindrom koji uzrokuje pomak u cirkadijanom ritmu pacijenata: zaspe i probude se jako rano (oko 3 ujutro). FASP uzrokuje *missense* mutacija S662G koja sprečava primarnu fosforilaciju PER2 proteina. Primarna fosforilacija nužna je za daljnju fosforilaciju pomoću CK1ε-ovisne fosforilacije na nizvodnim serinima (FASP mjesta). Osim FASP postoji i β-TrCP fosforilacijsko mjesto, a oni zajedno čine "fosfoprekidač" (sl. 4.3.) koji regulira stabilnost i proeosomalnu degradaciju PER2 proteina kao odgovore na metaboličke signale i temperaturne promjene (Zhou i sur. 2015). *Per3* gen je povezan sa suprotnom vrstom poremećaja DSPS (*delayed sleep phase syndrome*) koji je okarakteriziran kasnim polaskom na počinak i otežanim buđenjem ujutro (Archer i sur., 2003).



Slika 4.3. PER2 „fosfoprekidač“. Fosforilacija β-TrCP mjesta uzokuje bržu degradaciju nego uzastopne fosforilacije FASP mjesta.
(Prilagođeno prema Zhou i sur. 2015)

Kriptokromi su razred flavoproteina, receptora plavog svjetla, pronađenih u biljkama, životinjama i ljudima. Fotociklus životinjskih kriptokroma sličan je reakcijskim mehanizmima biljnih kriptokroma. Oba ciklusa uključuju redukciju flavina što dovodi do promjena između aktivnog (radikal) i neaktivnog (oksidiranog) oblika. Ljudski kriptokromi CRY1 i CRY2 eksprimirani u kulturi stanica *in vivo* reagiraju na plavo svijetlo promjenom oksidacijskog stanja. Kriptokromi su eksprimirani u mnogim tipovima stanica te im primarna uloga nije primanje svijetla već regulacija cirkadijanih ritmova. *Knockout* miševi bez *Cry1* i *Cry2* gena pokazuju potpunu odsutnost ritmičkog ponašanja (Hoang i sur., 2008). CRY protein regulira cirkadijani ritam kvantitativno (autoregulacijom) i kvalitativno (fosforilacijom). Fizički asocira s PER proteinima prije ulaska u jezgru, gdje mu je glavna uloga blokiranje transkripcije *Per* i *Cry* gena. Sam CRY protein ima fleksibilnu P-omču i C-terminalnu domenu s aminokiselinskim ograncima koji se fosforiliraju. Takva višemjesna fosforilacija CRY proteina može služiti kao kumulativni tajmer (Hoang i sur. 2008).



Slika 4.4. Regulacija cirkadijane ekspresije putem REV-ERBα i FBXW7
(Prilagođeno prema Zhao i sur. 2016)

Osim gena osnovne povratne sprege, bitan inhibitor cirkadijane transkripcije je REV-ERBα protein koji modulira amplitudu ekspresije cirkadijanih gena ključnih za metabolizam jetre i homeostazu cijelog tijela (sl. 4.4.). REV-ERBα protein direktno kontrolira *Cry* i *Per*

gene tako da inhibira transkripciju ciljnih gena vezanjem za elemente genomskog odgovora (RORE), na koje se kompetitivno vežu „orfan“ nuklearni receptori (RORα i γ). Sama razina proteina REV-ERBα regulirana je fosforilacijom pomoću CDK1 kinaze koja je nužna za prepoznavanje od strane FBXW7 proteina. Protein FBXW7 (*F-box/WD repeat-containing protein 7*) usmjeruje fosforilirani REV-ERBα protein u proteasom te smanjenjem represije amplificira ekspresiju cirkadijanih gena (Zhao i sur, 2016).

5. POREMEĆAJI POVEZANI S CIRKADIJANIM RITMOM

Poremećaji samog cirkadijanog ritma negativno utječu na kvalitetu života pacijenta jer onemogućuju funkcioniranje u društvu koje ima kolektivan raspored rada i spavanja. Poremećaji spavanja mogu ozbiljno narušiti fizičko, mentalno, društveno i emocionalno stanje pojedinca. Istodobno, razne psihičke i neurološke bolesti mogu dovesti do narušavanja kvalitete sna i cirkadijanog ritma. Uloga spavanja i cirkadijanog ritma u velikom spektru poremećaja tek je u pionirskoj fazi istraživanja, kao i same psihičke te neurodegenerativne bolesti. Svako saznanje donosi nove nepoznanice te bi globalna znanstvena zajednica trebala uložiti trud u daljnja istraživanja koja bi razjasnila molekularnu i fiziološku podlogu takvih bolesti.

5.1. Poremećaji cirkadijanog ritma

Većina ljudi ima određeni kronotip: mogu biti jutarnji ili večernji tip, ovisno o periodu dana kad najbolje funkcioniraju. Ako je ta preferencija ekstremna i onemogućuje sudjelovanje osobe u društvu, radi se o poremećaju cirkadijanog ritma. Cirkadijani ritam može se poremetiti zbog vanjskih učinaka (putovanje u drugu vremensku zonu, rad u noćnoj smjeni) ili endogeno, poremećajem jedne od komponenti unutrašnjeg sata. „Pomak“ ritma od više sati ranije ili kasnije od prosjeka ukazuje na poremećaj uranjene ili zakašnjele faze spavanja. Oba poremećaja povezana su s polimorfizmom gena Per3 (Archer i sur. 2003), pri čemu je kraća verzija gena povezana s večernjom aktivnošću i poremećajem zakašnjele faze spavanja, dok je dulji alel povezan s ranim buđenjem i jutarnjom aktivnošću. Osim pomaka faze, moguće je da se ritam uopće ne sinkronizira s okolinom zbog čega osoba svakog dana krene spavati sat do dva kasnije nego prijašnji dan. Takvo stanje često se javlja u slijepih osoba kod kojih suprahijazmatska jezgra ne dobiva signal o svjetlosti u okolišu. Zabilježeni su slučajevi i kod osoba koje nemaju problema s vidom te uzrok tog poremećaja nije poznat (Reid i sur. 2009).

5.2. Poremećaji spavanja (somnipatije)

Poremećaji vezani uz trajanje i kvalitetu sna pogađaju 35-40% odrasle populacije i obuhvaćaju više od 80 različitih poremećaja (Hossain i Shapiro, 2002). Česta je nesanica ili insomnija s kojom pacijent ne može zaspati ili se često budi. Nesanica može biti popratni simptom neke psihičke ili fizičke bolesti (astma, dijabetes, bolesti srca itd.).

Suprotno tome, hipersomniju karakterizira pretjerana pospanost tijekom dana. Jedan od oblika hipersomnije je narkolepsija, kronični neurološki poremećaj čije žrtve uz lošu kvalitetu

sna i pospanost tijekom dana mogu doživjeti i katapleksiju, nagli gubitak tonusa mišića obično povezan sa snažnim emocijama, poput napadaja REM sna usred budne aktivnosti. Iako se patologija otkriva *post mortem* kao gubitak hipokretinskih neurona u hipotalamusu, sam poremećaj često je pogrešno dijagnosticiran kao insomnia ili epilepsija (Koziorynska i Rodriguez, 2011). Najčešće se tretira stimulansima centralnog živčanog sustava koji imaju brojne nuspojave i često se zloupotrebljuju, no omogućuju funkcioniranje oboljelih od narkolepsije.

Parasomnije su skup poremećaja koji se manifestiraju kao neželjeni pokreti ili emocije tijekom sna ili buđenja. Česte su kod djece, a moguće su i kod odraslih pojedinaca. Dijele se na REM i ne-REM parasomnije, ovisno o fazi sna u kojoj se odvijaju. Primjeri ne-REM parasomnija su mjesečarenje i noćni terori. Oba poremećaja pokazuju se tijekom 3. i 4. stadija, u prvoj trećini noći, povezani su s velikom količinom stresa u odraslih i popraćeni amnezijom. Mjesečari se u snu dignu iz kreveta i otvorenih očiju hodaju prostorijom, ponekad pričaju, potpuno nesvjesni svojih radnji i ljudi oko njih. Stariji ljudi koji mjesečare češće su potreseni i uplašeni, što povećava vjerojatnost ozljede pacijenta ili promatrača. Kad se mjesečarenje događa često (iznad 50% noći) ili redovito uzrokuje ozljede i slične probleme, stanje se liječi antiepileptikom klonazepamom (Fleetham i sur. 2014). Noćni terori su epizode koje tipično traju do 5 minuta, tijekom kojih se osoba digne u sjedeći položaj, vrišti u strahu od percipirane prijetnje te ponekad pokušava pobjeći od nje, pri čemu može ozlijediti sebe i druge. Povezani su s velikim brojem psihičkih poremećaja, tipični za PTSP.

Primjer parasomnije koja se odvija u REM fazi sna je bihevioralni poremećaj REM sna. To je gubitak atonije skeletnih mišića tijekom REM sna, povezan s oštećenjem *nucleus magnocelularis* u retikularnoj formaciji (Pinel, 2007). Osobe s tim poremećajem provode kretnje koje i sanjaju, što može uključiti trčanje i vikanje, sa zatvorenim očima. Za razliku od ne-REM parasomnija, kad se osoba probudi može živopisno opisati san. Suprotno ovom poremećaju, kod paralize sna dolazi do atonije dok je osoba budna. Paraliza se obično dogodi u trenutku kad se osoba probudi ili prije nego utone u san. Iako je osoba svega svjesna, ne može se pomaknuti ni govoriti i nerijetko dolazi do živopisnih halucinacija ili osjećaja prisutnosti zloslutnog bića. Paraliza sna povezana je sa stresom i lošom higijenom spavanja.

5.3. Alzheimerova bolest

Ova teška neurodegenerativna bolest karakterizirana je agregacijom i akumulacijom amiloid-β (Aβ) i tau proteina te je vodeći uzrok demencije kod starijih ljudi. Poremećaji u

cirkadijanom ritmu i spavanju su uobičajeni simptom Alzheimerove bolesti i smatraju se kasnom posljedicom neurodegeneracije, no novija istraživanja pokazuju da se narušavanje cirkadijanog ritma često javlja rano u tijeku bolesti, prethodi kognitivnim simptomima te je moguće da utječe na samu patogenezu te bolesti. Pacijenti s Alzheimerovom bolešću imaju poremećeno vrijeme i trajanje spavanja, što najčešće uključuje povećanu budnost noću i spavanje tijekom dana, što može uznapredovati do stadija u kojem na spavanje više ne utječe doba dana. Što se tiče kvalitete spavanja, pacijenti imaju manje REM i sporovalnog sna od zdravih ljudi u istoj dobnoj skupini.

Istraživanja na miševima pokazuju kauzalnu ulogu nakupljanja amiloida-β u takvom narušavanju cirkadijanog ritma i kvalitete spavanja. Aβ kod zdravih pojedinaca pokazuje dnevno-noćne oscilacije u svojoj koncentraciji, što je povezano s aktivnošću neurona. Tijekom budnosti neuroni su aktivniji i količina amiloida-β poraste, a u sporovalnom spavanju dolazi do veće hiperpolarizacije neurona pa je sve niža koncentracija amiloida-β. Prema tome je logično da nakupljanje Aβ kod oboljelih dovodi do manje količine sporovalnog sna. Paralelno, kod mišjih modela za Alzheimerovu bolest pokazano je da deprivacija spavanja dovodi do naglog porasta amiloidnih plakova u neuronima što ukazuje na dvosmjernu povezanost spavanja i patologije (Musiek i sur. 2015b).

Loša higijena spavanja mogla bi povećati rizik od Alzheimerove bolesti. Također, ovim se spoznajama otvara mogućnost za tretiranje disfunkcije cirkadijanog ritma i spavanja u ranim fazama bolesti, kako bi se prevenirala ili usporila patologija i demencija koja slijedi. Potrebna su daljnja istraživanja molekularne povezanosti cirkadijanog ritma i patologije Alzheimerove bolesti kojima bi se pronašle potencijalne mete farmakoterapije i produbilo razumijevanje neurodegenerativnih bolesti.

5.4. Parkinsonova bolest

Neurodegenerativna bolest koja primarno pogađa motorički sustav histološki se prepoznaje po akumulaciji alfa-sinukleina u neuronima, u tvorbe zvane Lewyjeva tijela. Iako je Parkinsonova bolest poznata po motoričkim simptomima uzrokovanima smrću dopaminergičkih neurona u regiji *substantia nigra pars compacta*, sama neurodegeneracija obuhvaća cijeli živčani sustav. Zbog te spoznaje sve se više pozornosti pridaje simptomima koji nisu izravno povezani s motorikom. Sam James Parkinson, koji je prvi opisao ovu bolest 1817. godine primijetio je da pacijenti imaju znatne poteškoće sa spavanjem. Danas je liječnicima poznato da se pacijenti žale na pretjeranu pospanost tijekom dana, često buđenje tijekom noći,

nemirno spavanje, nesanicu te velik broj pacijenata ima bihevioralni poremećaj REM sna (Claassen i Kutscher, 2011).

Bolest se tretira lijekovima koji povećavaju količinu dopamina u mozgu da bi se neutralizirao učinak manjka dopaminergičkih neurona. Neurotransmiter dopamin ne nalazi se samo u motoričkim bazalnim ganglijima, već je uključen u mnoge kompleksne procese među kojima je i regulacija budnosti i spavanja (Monti i Jantos, 2008). Iz ovog razloga od ključne je važnosti razlikovati simptome bolesti od nuspojava lijekova.

Pretjerana pospanost tijekom dana na koju se žali velik broj pacijenata česta je nuspojava agonista dopamina te se kao takva ne bi trebala ubrajati u simptome bolesti. S druge strane, često buđenje tijekom noći zapravo se ublažava agonistima dopamina ako se konzumiraju prije spavanja, iz čega se može zaključiti da opadanje broja dopaminergičkih neurona uzrokuje taj problem. Buškova i suradnici 2011. su usporedili pacijente u ranim stadijima bolesti koji nisu koristili nikakvu terapiju sa zdravim kontrolama i otkrili da oboljeli od Parkinsonove bolesti imaju lošiju kvalitetu sna, pojačanu budnost tijekom noći i smanjeno trajanje REM sna. Diederich i suradnici, 2005. godine, primijetili su da se simptomi vezani uz spavanje pogoršavaju kako bolest napreduje.

Histopatološkim istraživanjima (Langston i Forno, 1978) i *in vivo* PET skeniranjem (Politis i sur. 2008) dokazano je da Parkinsonova bolest pogađa hipotalamus. Također se pokazalo da miševi s pojačanom ekspresijom alfa-sinukleina imaju manju aktivnost suprahijazmatske jezgre, što potencijalno oslabljuje komunikaciju SCN-a s ostatkom tijela (Kudo i sur. 2011). Posljedica toga je generalno niža koncentracija melatonina u serumu koja bi mogla objasniti manjak REM sna kod pacijenata. Poremećaj je uočen i na molekularnoj razini u smanjenoj ekspresiji gena Bmal1 koja nije pokazivala varijacije tijekom 24 sata (Breen i sur. 2014). Ta abnormalnost otkrivena je u mononuklearnim leukocitima, što potvrđuje hipotezu da Parkinsonova bolest utječe na sposobnost suprahijazmatske jezgre da regulira cirkadijane fluktuacije u perifernim stanicama tijela.

Za razliku od Alzheimerove, Parkinsonova bolest nije povezana s prijašnjim lošim navikama vezanim uz spavanje. Sve poteškoće vezane uz spavanje javljaju se kao simptom bolesti ili nuspojava lijekova, što ukazuje na povezanost dopamina i spavanja. Daljnja istraživanja patofiziologije Parkinsonove bolesti dovest će do otkrića o funkcioniranju unutarnjeg sata zdravih pojedinaca.

5.5. Shizofrenija

Shizofrenija je kronični psihijatrijski poremećaj koji pogađa sposobnost razmišljanja, izvršne funkcije (kognitivnu kontrolu ponašanja) i otežava percepciju stvarnosti. Brojni simptomi svrstavaju se u dvije kategorije: pozitivni (halucinacije, deluzije, neorganiziran govor) i negativni simptomi (smanjeno izražavanje emocija, manjak ambicija, nemogućnost osjećanja užitka). Poremećaj je neizlječiv, s vremenom se može stabilizirati ili pogoršavati, dok je potpuna remisija jako rijetka. Zbog povišene učestalosti suicida, nesreća i raznih bolesti povezanih sa simptomima očekivani životni vijek oboljelih manji je za 10-25 godina (Laursen i sur. 2012). Abnormalna povezanost neuralnih puteva i poremećaji u plastičnosti mozga smatraju se ključnim patološkim obilježjima ovog poremećaja, a oboje se odražava u EEG-u tijekom sna (Stephan i sur. 2006).

Česti simptom shizofrenije je insomnija koja uključuje dulje vrijeme potrebno da osoba zaspi, smanjenu kvalitetu sna i manji ukupni broj sati proveden u snu (Chouinard i sur. 2004). EEG otkriva dvije abnormalnosti koje su vezane uz spore valove i vretena spavanja. Smanjen broj sporih valova (0,5-4 Hz) tijekom cijelog perioda spavanja primijećen je kod svih pacijenata bez obzira na farmakoterapiju, ali i kod zdravih bliskih srodnika pacijenata što ukazuje na mogućnost da je to svojstvo povezano s predispozicijom za shizofreniju (Keshavan i sur. 2004). Deficiti u vretenima spavanja vidljivi su u mnogim parametrima kao što su amplituda, trajanje i učestalost vretena (Ferrarelli i sur. 2010). Ti deficiti specifični su za shizofreniju i nisu nađeni ni u jednom drugom psihijatrijskom poremećaju. Također, deficiti su povezani s pozitivnim simptomima bolesti i kao takvi mogu biti korisni kao biološki marker shizofrenije. Vretena spavanja važna su za kontinuirani san, plastičnost i pamćenje, te njihov manjak objašnjava mnoge simptome i ukazuje na poremećaj u retikularnoj jezgri talamusa (*thalamic reticular nucleus*, TRN) koja generira vretena. TRN je ključna struktura biološke hipoteze o smanjenoj funkciji NMDA receptora kao uzroku shizofrenije. Prema toj hipotezi, smanjena funkcija NMDA receptora na neuronima TRN smanjuje inhibiciju talamokortikalnih neurona i dovodi do hiperaktivnosti korteksa zbog čega nastaju poremećaji u plastičnosti mozga i psihotični simptomi (Gilmour i sur. 2012).

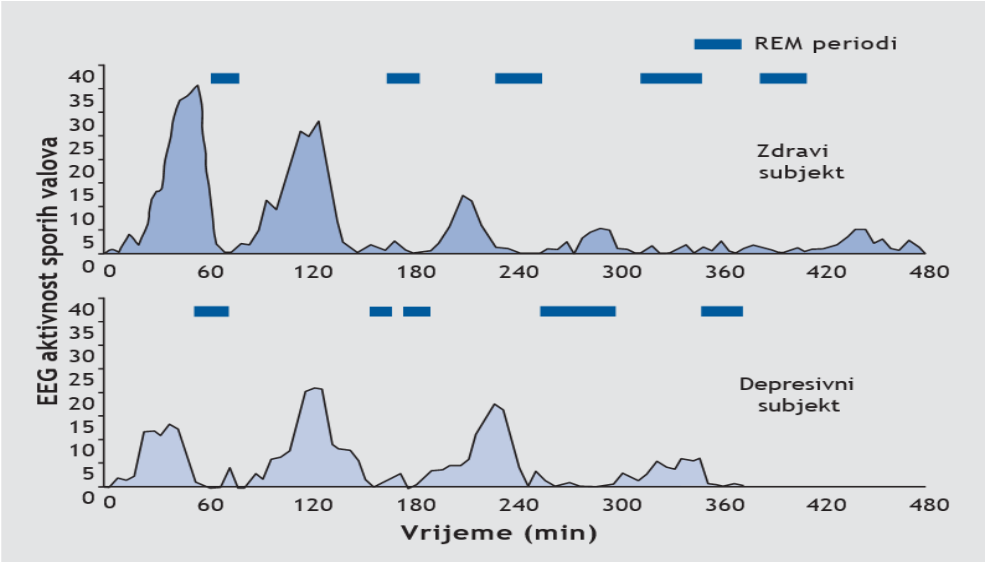
Neurotransmiterski sustavi igraju veliku ulogu u patogenezi shizofrenije. Brojna istraživanja pokazuju smanjenu dopaminsku neurotransmisiju u korteksu i povećanu transmisiju u striatumu shizofreničara (Howes i sur. 2012). Pacijenti također imaju veći broj D4 dopaminskih receptora koji se nalaze na neuronima epifize i TRN (Gonzalez i sur. 2012), što bi moglo utjecati na mnoge aspekte spavanja.

Shizofrenija se najčešće tretira antagonistima dopaminskih receptora koji mogu djelovati i na acetilkolinske, serotoninske i histaminske receptore. Antipsihotici su relativno učinkoviti u liječenju pozitivnih simptoma poput halucinacija, ali ne olakšavaju kognitivne simptome bolesti. Zbog relativnog afiniteta za različite receptore antipsihotici imaju brojne nuspojave poput pospanosti, abnormalnih pokreta i poremećaja REM sna. Efikasnija i specifičnija verzija antipsihotika je prijeko potrebna, no tome vjerojatno prethode još brojne godine istraživanja detaljne patofiziologije ove bolesti. Manipulacija moždanom aktivnosti tijekom spavanja je obećavajući smjer istraživanja koji bi mogao poboljšati kognitivnu funkciju i pamćenje oboljelih od shizofrenije (Sprecher i sur. 2015).

5.6. Depresija

Postoji značajna povezanost između kliničke depresije i poremećaja spavanja. Depresija spada u skupinu poremećaja raspoloženja, a tipični simptomi tog poremećaja su loše raspoloženje, umor, kognitivna disfunkcija (nisko samopouzdanje, negativne misli), gubitak apetita i libida, suicidalna ideacija i problemi sa spavanjem. Oko 75% pacijenata ima simptome insomnije, a hipersomnija je prisutna u 40% oboljelih koji su mlađi od 30 godina i 10% starijih pacijenata (Nutt i sur. 2008). Ti simptomi imaju veliki utjecaj na kvalitetu života i dokazani su rizični faktor za suicid (Agargun i sur. 1997). Ako problemi sa spavanjem ustraju i kad su ostali simptomi izliječeni, povećan je rizik od relapsa, odnosno povratka depresije. EEG zapisi pokazuju dulje vrijeme potrebno da subjekt zaspi, povećan broj buđenja tijekom noći, smanjeno trajanje sporovalnog spavanja i brojne poremećaje vezane uz REM san.

Uz smanjeno vrijeme provedeno u dubokom snu, primijećena je još jedna anomalija kod depresivnih pacijenata (sl. 5.1.). U zdravih ljudi najveća aktivnost sporih valova vidljiva je tijekom prvog ne-REM perioda u noći i postepeno pada u svakom sljedećem periodu pošto je osoba odmorenija. Oboljeli od depresije pokazuju najveću aktivnost sporih valova u drugom ne-REM periodu i sporije opadanje aktivnosti u sljedećim periodima (Armitage, 2007).



Slika 6.1. Prikaz promjena u sporovalnom spavanju kod oboljelih od depresije. (prilagođeno prema Nutt i sur. 2008)

Promjene u REM snu javljaju se kod 50-70% oboljelih od depresije (Riemann i sur. 2001). To uključuje kraću REM latenciju (interval između početka spavanja i prve REM epizode), produljeno trajanje prve REM epizode, dulje ukupno trajanje REM sna i povišenu REM frekvenciju (frekvencija brzih pokreta očiju po REM epizodi). Kod nekih pacijenata REM faza može početi u trenutku kad pacijent zaspi. Longitudinalne studije pokazale su da promjene u REM frekvenciji postoje prije pojave samog poremećaja i mogle bi predvidjeti tijek depresije (Giles i sur. 1988,1990). Velik broj antidepresiva, od tricikličkih do SSRI, inhibira REM san tako da produljuje REM latenciju i smanjuje ukupno trajanje REM sna. Iako su abnormalnosti REM sna u depresiji poznate desetljećima i antidepresivi se koriste preko 70 godina, uzrok i uloga tih problema u simptomima depresije nije potpuno razjašnjena. Poznato je da potpuna deprivacija sna, kao i selektivna REM deprivacija, pruža privremeno poboljšanje simptoma kod nekih pacijenata (Vogel, 1975). Ovo, međutim, nije efikasna terapija zbog „rebound“ efekta, dodatno povećane količine REM sna nakon deprivacije, koji je vidljiv i tijekom odvikavanja od antidepresiva. Agargun i Cartwright 2003. predložili su ulogu REM sna u regulaciji negativnih emocija nakon što su primijetili snažnu povezanost parametara poput povišene REM frekvencije sa samoozljeđivanjem, suicidalnom ideacijom, opsesivnim mislima i manjkom koncentracije. Autori su također primijetili da su REM snovi subjekata bili sadržajno negativniji i agresivniji od ne-REM snova, te su se subjekti brže prisjetili emocionalno negativnih uspomena kad bi ih probudili iz REM faze u usporedbi s buđenjem iz drugih faza i budnog stanja. Do sad nije istraženo jesu li ti fenomeni ograničeni na oboljele od depresije ili se javljaju u široj populaciji.

Zbog kompleksnosti depresije kao poremećaja, velikih razlika između pacijenata i međudjelovanja različitih uzročnika i patofizioloških markera ove bolesti, teško je odrediti uzročno-posljedične veze između bioloških faktora i simptoma. Neke od navedenih EEG abnormalnosti popravljaju se farmakoterapijom, ali ne i psihoterapijom te ostaju prisutne i tijekom remisije. Problemi sa spavanjem nisu specifični samo za depresiju i definitivno nisu njezin uzrok, ali moguće je da povećavaju sklonost depresiji i pogoršavaju neke simptome poput umora i suicidalne ideacije. Hipoteze o disbalansu neurotransmitera kao uzroku depresije mogu objasniti neke EEG abnormalnosti, pošto spavanje regulira velik broj neurotransmiterskih sustava, no potrebno je više empirijskih dokaza da bi se razjasnila klinička depresija i uloga spavanja u tom poremećaju (Palagini i sur. 2012).

5.7. Anksiozni poremećaji

Tjeskoba i strah svakodnevne su emocije čija je funkcija da nas upozori na potencijalnu opasnost, no kod nekih pojedinaca te emocije su intenzivne, česte ili kontinuirane te otežavaju svakodnevno funkcioniranje. Takvim osobama dijagnosticiran je neki od anksioznih poremećaja, što prema najnovijem DSM-u uključuje preko 7 poremećaja koji se razlikuju po situaciji u kojoj dolazi do takvih emocija i rezultirajućim bihevioralnim promjenama. Iz ove skupine generalizirani anksiozni i panični poremećaji najčešće uzrokuju poteškoće sa spavanjem pa će na njima biti fokus u daljnjem tekstu. Unatoč činjenici da je to najčešća kategorija psihičkih poremećaja, istraživanje patofiziologije anksioznih poremećaja još uvijek je u pionirskom stadiju. Česti komorbiditet različitih anksioznih poremećaja, kao i postojanje anksiozno-depresivnog poremećaja otežavaju istraživanje zasebnih komponenti svakog poremećaja.

Poremećaj koji je najuže povezan s poteškoćama sa spavanjem je generalizirani anksiozni poremećaj (GAP). GAP je opisan kao stanje kontinuirane tjeskobe koje traje dulje od 6 mjeseci te više od 70% pacijenata pati od insomnije (Staner, 2003), koja bi mogla objasniti i druge simptome poremećaja poput umora i razdražljivosti. Objektivna mjerenja (EEG) pokazuju otežano započinjanje sna, često buđenje tijekom noći i kraće ukupno vrijeme spavanja u usporedbi sa zdravim subjektima (Mellman, 2006). Pošto su anksiozni poremećaji povezani s pretjeranom pobuđenosti centralnog živčanog sustava, rezultati koji potvrđuju nesanicu su bili i očekivani (Saletu-Zyhlarz i sur. 1997). Što se tiče anomalija u arhitekturi spavanja, rezultati su nedosljedni (Monti i Monti, 2000). Jedno objašnjenje za to je često uključivanje anksiozno-depresivnih pacijenata u istraživanja anksioznosti. Pošto depresija ima specifične EEG

abnormalnosti, takva istraživanja trebalo bi isključiti iz meta-studija. U pokušaju da razjasne razlike između spavanja u anksioznim i depresivnim poremećajima, Papadimitriou i sur. (1998a, 1998b) su kroz dva istraživanja promatrali razlike između pacijenata s generaliziranim anksioznim poremećajem, anksiozno-depresivnim poremećajem, kliničkom depresijom i kontrolne skupine. Glavne karakteristike GAP-a u odnosu na kliničku depresiju su dulje vrijeme potrebno da pacijent zaspi, kraće ukupno vrijeme spavanja, manje buđenja tijekom noći i dulja REM latencija. Oboljeli od kliničke depresije imali su najkraću REM latenciju u odnosu na sve druge skupine. Zanimljivo je da se pacijenti s GAP-om nisu razlikovali od skupine s anksiozno-depresivnim poremećajem, iz čega bi se moglo zaključiti da anksiozna komponenta „poništava" abnormalnosti koje se javljaju u depresiji. Ipak, rezultate ovih istraživanja treba prihvatiti s dozom opreza jer su uključivali relativno malen broj ispitanika i nisu ispitali abnormalnosti REM sna navedene u prošlom poglavlju. Novijim metodama (EEG visoke rezolucije, kompjuterizirana analiza podataka) i s većim brojem ispitanika mogle bi se nedvosmisleno razriješiti dvojbe i protumačiti proturječnost starijih istraživanja.

Panični poremećaj karakteriziran je čestim napadajima panike koji nisu ograničeni na specifičnu situaciju ili okolnosti i kao takvi su nepredvidljivi. Najčešći simptomi vezani uz autonomni živčani sustav su lupanje srca, znojenje, drhtanje, bol u prsima, hiperventiliranje i mučnina. Uz to je najčešće prisutan intenzivan strah od smrti, gubitka kontrole i gubitka razuma. EEG snimke spavanja pokazuju dulje vrijeme potrebno da pacijent zaspi i kraće ukupno vrijeme spavanja (Uhde, 2000), što su promjene tipične za kategoriju anksioznih poremećaja. Ono što je specifično za ovaj poremećaj je tzv. noćna panika koja je dominantni simptom u podgrupi pacijenata. Radi se o buđenju iz sna u stanju panike, što se najčešće dogodi u prvoj trećini noći, u prijelazu iz 2. u 3. stadij (Papadimitriou i Linkowski, 2005). Najgora posljedica noćne panike je nastajanje kondicioniranog straha od spavanja koji stvara pozitivnu povratnu spregu. Pošto deprivacija sna dodatno pogoršava anksiozne poremećaje, dolazi do još češćih napadaja panike i pacijenti se zateknu u začaranom krugu u kojemu im se stanje progresivno pogoršava (Uhde, 2009).

6. LITERATURA

Abel, J. H., K. Meeker, D. Granados-Fuentes, P. C. St John, T. J. Wang, B. B. Bales, F. J. Doyle, 3rd, E. D. Herzog i L. R. Petzold (2016). "Functional network inference of the suprachiasmatic nucleus." Proc Natl Acad Sci U S A 113(16): 4512-4517.

Agargun, M. Y. i R. Cartwright (2003). "REM sleep, dream variables and suicidality in depressed patients." Psychiatry Research 119(1-2): 33-39.

Agargun M. Y., Kara H., Solmaz M. (1997). "Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression." J Clin Psychiatry. 58: 249-251.

Asarnow, L. D., A. M. Soehner i A. G. Harvey (2013). "Circadian rhythms and psychiatric illness." Curr Opin Psychiatry 26(6): 566-571.

Armitage, R. (2007). "Sleep and circadian rhythms in mood disorders." Acta Psychiatr Scand 115(433): 104–115.

Brancaccio, M., A. P. Patton, J. E. Chesham, E. S. Maywood i M. H. Hastings (2017). "Astrocytes Control Circadian Timekeeping in the Suprachiasmatic Nucleus via Glutamatergic Signaling." Neuron 93(6): 1420-1435 e1425.

Breen, D. P., R. Vuono, U. Nawarathna, K. Fisher, J. M. Shneerson, A. B. Reddy i R. A. Barker (2014). "Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease." JAMA Neurol 71(5): 589-595.

Buskova, J., J. Klempir, V. Majerova, J. Picmausova, K. Sonka, R. Jech, J. Roth i E. Ruzicka (2011). "Sleep disturbances in untreated Parkinson's disease." J Neurol 258(12): 2254-2259.

Chouinard, S., J. Poulin, E. Stip i R. Godbout (2004). "Sleep in Untreated Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis." Schizophrenia Bulletin 30(4): 957-967.

Claassen, D. O. i S. J. Kutscher (2011). "Sleep disturbances in Parkinson's disease patients and management options." Nat Sci Sleep 3: 125-133.

Diederich, N. J., M. Vaillant, G. Mancuso, P. Lyen i J. Tiete (2005). "Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients." Sleep Med 6(4): 313-318.

Edgar, R. S., E. W. Green, Y. Zhao, G. van Ooijen, M. Olmedo, X. Qin, Y. Xu, M. Pan, U. K. Valekunja, K. A. Feeney, E. S. Maywood, M. H. Hastings, N. S. Baliga, M. Merrow, A. J. Millar, C. H. Johnson, C. P. Kyriacou, J. S. O'Neill i A. B. Reddy (2012). "Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms." Nature 485(7399): 459-464.

Ferrarelli, F., M. J. Peterson, S. Sarasso, B. A. Riedner, M. J. Murphy, R. M. Benca, P. Bria, N. H. Kalin i G. Tononi (2010). "Thalamic Dysfunction in Schizophrenia Suggested by Whole-Night Deficits in Slow and Fast Spindles." Am J Psychiatry 167: 1339-1348.

Fleetham, J. A. i F. J.A.E. (2014). "Parasomnias." CMAJ : Canadian Medical Association Journal 186(8): E273-E280.

Fogel, S. M. i C. T. Smith (2011). "The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation." Neurosci Biobehav Rev 35(5): 1154-1165.

Giles, D. E., M. M. Biggs, A. J. Rush i H. P. Roffwarg (1988). "Risk factors in families of unipolar depression. I. Psychiatric illness and reduced REM latency." Journal 0f Affecfiue Disorders 14: 51-59.

Giles, D. E., H. P. Roffwarg i A. J. Rush (1990). "A Cross-Sectional Study of the Effects of Depression on REM Latency." Biol Psychiatry 28: 697-704.

Gilmour, G., S. Dix, L. Fellini, F. Gastambide, N. Plath, T. Steckler, J. Talpos i M. Tricklebank (2012). "NMDA receptors, cognition and schizophrenia--testing the validity of the NMDA receptor hypofunction hypothesis." Neuropharmacology 62(3): 1401-1412.

Goder, R., M. Boigs, S. Braun, L. Friege, G. Fritzer, J. B. Aldenhoff i D. Hinze-Selch (2004). "Impairment of visuospatial memory is associated with decreased slow wave sleep in schizophrenia." J Psychiatr Res 38(6): 591-599.

Gonzalez, S., D. Moreno-Delgado, E. Moreno, K. Perez-Capote, R. Franco, J. Mallol, A. Cortes, V. Casado, C. Lluis, J. Ortiz, S. Ferre, E. Canela i P. J. McCormick (2012). "Circadian-related heteromerization of adrenergic and dopamine D(4) receptors modulates melatonin synthesis and release in the pineal gland." PLoS Biol 10(6): e1001347.

Hamada, T., J. LeSauter, J. M. Venuti i R. Silver (2001). "Expression of Period Genes: Rhythmic and Nonrhythmic Compartments of the Suprachiasmatic Nucleus Pacemaker." J Neurosci. 21(19): 7742.

Hasselmo, M. E. (2005). "What is the function of hippocampal theta rhythm?--Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data." Hippocampus 15(7): 936-949.

Hattar, S., H. W. Liao, M. Takao, D. M. Berson i K. W. Yau (2002). "Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity." Science 295(5557): 1065-1070.

Hoang, N., E. Schleicher, S. Kacprzak, J. P. Bouly, M. Picot, W. Wu, A. Berndt, E. Wolf, R. Bittl i M. Ahmad (2008). "Human and Drosophila cryptochromes are light activated by flavin photoreduction in living cells." PLoS Biol 6(7): e160.

Hossain, J. L. i C. M. Shapiro (2002). "The Prevalence, Cost Implications, and Management of Sleep Disorders: An Overview." Sleep and Breathing 6(2): 85-102.

Howes, O. D., J. Kambeitz, E. Kim, D. Stahl, M. Slifstein, A. Abi-Dargham i S. Kapur (2012). "The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment." Arch Gen Psychiatry 69(8): 776-786.

Judaš M. i Kostović I. (1997) "Opće moždane funkcije: uzlazni aktivacijski sustavi, EEG, stupnjevi budnosti i stanja svijesti" U: Temelji neuroznanosti (pp.191-203), Zagreb: MD

Keshavan, M. S., V. A. Diwadkar, D. M. Montrose, J. A. Stanley i J. W. Pettegrew (2004). "Premorbid characterization in schizophrenia: the Pittsburgh High Risk Study." World Psychiatry 3(3): 163-168.

Koziorynska, E. I. i A. J. Rodriguez (2011). "Narcolepsy: Clinical Approach to Etiology, Diagnosis, and Treatment." Neurol Dis. 8(3/4): e97-e106.

Kriegsfeld, L. J., J. LeSauter, T. Hamada, S. M. Pitts i R. Silver (2002). "Circadian Rhythms in the Endocrine System" U: Hormones, Brain and Behavior (pp. 33-91), D. W. Pfaff, A. P. Arnold, S. E. Fahrbach, A. M. Etgen i R. T. Rubin, San Diego: Academic Press.

Kunz, D., R. Mahlberg, C. Muller, A. Tilmann i F. Bes (2004). "Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials." J Clin Endocrinol Metab 89(1): 128-134.

Laursen, T. M., T. Munk-Olsen i M. Vestergaard (2012). "Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia." Curr Opin Psychiatry 25(2): 83-88.

Liu, Z., M. Huang, X. Wu, G. Shi, L. Xing, Z. Dong, Z. Qu, J. Yan, L. Yang, S. Panda i Y. Xu (2014). "PER1 phosphorylation specifies feeding rhythm in mice." Cell Rep 7(5): 1509-1520.

Manoach, D. S., C. Demanuele, E. J. Wamsley, M. Vangel, D. M. Montrose, J. Miewald, D. Kupfer, D. Buysse, R. Stickgold i M. S. Keshavan (2014). "Sleep spindle deficits in antipsychotic-naive early course schizophrenia and in non-psychotic first-degree relatives." Front Hum Neurosci 8: 762.

Maury, E., K. M. Ramsey i J. Bass (2010). "Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease." Circ Res 106(3): 447-462.

Mellman, T. A. (2006). "Sleep i anxiety disorders." Psychiatr Clin North Am 29(4): 1047-1058; abstract x.

Mohawk, J. A. i J. S. Takahashi (2011). "Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators." Trends Neurosci 34(7): 349-358.

Monti, J. i H. Jantos (2008). "The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking." Progress in Brain Research 172: 625-646.

Monti, J. M. i D. Monti (2000). "Sleep disturbance in generalized anxiety disorder and its treatment." Sleep Medicine Reviews 4(3): 263-276.

Moore, R. Y. i D. C. Klein (1974). "Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltranferase activity." Brain Research 71: 17-33.

Musiek, E. S. (2015). "Circadian clock disruption in neurodegenerative diseases: cause and effect?" Front Pharmacol 6: 29.

Musiek, E. S., D. D. Xiong i D. M. Holtzman (2015). "Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease." Exp Mol Med 47: e148.

Nir, Y., T. Andrillon, A. Marmelshtein, N. Suthana, C. Cirelli, G. Tononi i I. Fried (2017). "Selective neuronal lapses precede human cognitive lapses following sleep deprivation." Nat Med 23(12): 1474-1480.

Nutt, D., S. Wilson i L. Peterson (2008). "Sleep disorders as core symptoms of depression." Dialogues in Clinical Neuroscience 10: 329-336.

Ode, K. L., H. Ukai, E. A. Susaki, R. Narumi, K. Matsumoto, J. Hara, N. Koide, T. Abe, M. T. Kanemaki, H. Kiyonari i H. R. Ueda (2017). "Knockout-Rescue Embryonic Stem Cell-Derived Mouse Reveals Circadian-Period Control by Quality and Quantity of CRY1." Mol Cell 65(1): 176-190.

Palagini, L., C. Baglioni, A. Ciapparelli, A. Gemignani i D. Riemann (2013). "REM sleep dysregulation in depression: state of the art." Sleep Med Rev 17(5): 377-390.

Papadimitriou, G. N. i P. Linkowski (2005). "Sleep disturbance in anxiety disorders." Int Rev Psychiatry 17(4): 229-236.

Papadimitriou, G. N., M. Kerkhofs, C. Kempenaers i J. Mendlewicz (1988a). "EEG Sleep Studies in Patients With Generalized Anxiety Disorder." Psychiatry Research 26: 183-190.

Papadimitriou, G. N., P. Linkowski, M. Kerkhofs, C. Kempenaers i J. Mendlewicz (1988b). "Sleep EEG recordings in generalized anxiety disorder with significant depression." Journal of Affective Disorders 15: 113-118.

Pinel, John P. J. (2007). "Sleep, Dreaming and Circadian Rhythms" U: Biopsychology (pp.348-372) London: Pearson.

Plihal, W. i J. Born (1997). "Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory." Journal of Cognitive Neuroscience 9(4): 534-547.

Politis, M., P. Piccini, N. Pavese, S. B. Koh i D. J. Brooks (2008). "Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study." Exp Neurol 214(1): 112-116.

Reid, K. J. i P. C. Zee (2009). "Circadian rhythm disorders." Semin Neurol 29(4): 393-405.

Riemann, D., M. Berger i U. Voderholzer (2001). "Sleep and depression - results from psychobiological studies: an overview." Biological Psychology 57: 67-103.

Saletu-Zyhlarz, G., B. Saletu, P. Anderer, N. Brandstätter, R. Frey, G. Gruber, G. Klösch, M. Mandl, J. Grünberger i L. Linzmayer (1997). "Nonorganic insomnia in generalized anxiety disorder. 1. Controlled studies on sleep, awakening and daytime vigilance." Neuropsychobiology 36: 117-129.

Sandyk, R., R. P. Iacono i C. R. Bamford (1987). "The hypothalamus in Parkinson Disease." Ital. J. Neurol. Sci. 8: 227-234.

Sato, T. K., R. G. Yamada, H. Ukai, J. E. Baggs, L. J. Miraglia, T. J. Kobayashi, D. K. Welsh, S. A. Kay, H. R. Ueda i J. B. Hogenesch (2006). "Feedback repression is required for mammalian circadian clock function." Nat Genet. 38(3): 312-319.

Savvidis, C. i M. Koutsilieris (2012). "Circadian rhythm disruption in cancer biology." Mol Med 18: 1249-1260.

Sprecher, K. E., F. Ferrarelli i R. M. Benca (2015). "Sleep and plasticity in schizophrenia." Curr Top Behav Neurosci 25: 433-458.

Staner, L. (2003). "Sleep i anxiety disorders." Dialogues in Clinical Neuroscience 5(3): 249-258.

Stephan, F. K. i I. Zucker (1972). "Circadian Rhythms in Drinking Behavior and Locomotor Activity of Rats Are Eliminated by Hypothalamic Lesions." Proc. Nat. Acad. Sci. 69(6): 1583-1586.

Stephan, K. E., T. Baldeweg i K. J. Friston (2006). "Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia." Biol Psychiatry 59(10): 929-939.

Steriade, M., (2003). "The corticothalamic system in sleep." Front Biosci. 1(8): d878-899

Steriade, M., D. A. McCormick, T. J. Sejnowski (1993). "Thalamocortical Oscillations in the Sleeping and Aroused Brain." Science 262: 679-685.

Stickgold, R., L. James, J. A. Hobson (2002). "Visual discrimination learning requires sleep after training." Nature Neuroscience 3(12): 1237-1238.

Takeda, N. i K. Maemura (2011). "Circadian clock and cardiovascular disease." J Cardiol 57(3): 249-256.

Uhde, T. W., B. M. Cortese i A. Vedeniapin (2009). "Anxiety and Sleep Problems: Emerging Concepts and Theoretical Treatment Implications." Current Psychiatry Reports 11: 269-276.

Uhde, T. W. (2000). "Anxiety disorders." U: Principles and practice of sleep medicine (pp. 1123–1139) M. H. Kryger, T. Roth i W. C. Dement, Philadelphia: W. B. Saunders Company

Vitaterna, M. H., D. P. King, A. M. Chang, J. M. Kornhauser, P. L. Lowrey, J. D. McDonald, W. F. Dove, L. H. Pinto, F. W. Turek i J. S. Takahashi (1994). "Mutagenesis and Mapping of a Mouse Gene, Clock, Essential for Circadian Behavior." Science 264(5159): 719-725.

Vogel, G. W. (1975). "A Review of REM Sleep Deprivation." Arch Gen Psychiatry 32: 749-761.

Voigt, R. M., C. B. Forsyth, S. J. Green, P. A. Engen i A. Keshavarzian (2016). "Circadian Rhythm and the Gut Microbiome." Int Rev Neurobiol 131: 193-205.

Waite, F., E. Myers, A. G. Harvey, C. A. Espie, H. Startup, B. Sheaves i D. Freeman (2016). "Treating Sleep Problems in Patients with Schizophrenia." Behav Cogn Psychother 44(3): 273-287.

Young, M. W. i S. A. Kay (2001). "Time zones: a comparative genetics of circadian clocks." Nat Rev Genet. 2(9): 702-715.

Zhao, X., T. Hirota, X. Han, H. Cho, L. W. Chong, K. Lamia, S. Liu, A. R. Atkins, E. Banayo, C. Liddle, R. T. Yu, J. R. Yates, 3rd, S. A. Kay, M. Downes i R. M. Evans (2016). "Circadian Amplitude Regulation via FBXW7-Targeted REV-ERBalpha Degradation." Cell 165(7): 1644-1657.

Zhou, M., J. K. Kim, G. W. Eng, D. B. Forger i D. M. Virshup (2015). "A Period2 Phosphoswitch Regulates and Temperature Compensates Circadian Period." Mol Cell 60(1): 77-88.

7. SAŽETAK

Cirkadijani ritmovi su svi biološki procesi koji pokazuju endogene oscilacije kroz 24 sata. Reguliraju stanične, endokrine i neuralne procese. Ritam budnosti i spavanja je najbolje istražen cirkadijani ritam, pri čemu je spavanje definirano elektroencefalografskim snimkama i prema varijacijama u EEG valovima podijeljeno na 4 stadija i REM san. Unutrašnji cirkadijani sat sinkronizira se s osvjetljenjem okoliša putem retinohipotalamičkog trakta koji završava na stanicama suprahijazmatske jezgre, glavnog regulatora dnevno-noćnih ritmova u tijelu. Samo spavanje reguliraju mnogi dijelovi mozga, uključujući hipotalamus, talamus, retikularnu formaciju u produljenoj moždini i regije srednjeg mozga. Epifiza, koja kod brojnih kralješnjaka ima glavnu ulogu u regulaciji cirkadijanih ritmova, od manje je važnosti kod sisavaca. U tjelesnim stanicama postoji molekularni sat koji se temelji na transkripcijsko-translacijskim povratnim spregama i fosforilaciji njihovih komponenti. Uz poremećaje pomaka samog cirkadijanog ritma u odnosu na vanjske uvjete, vrlo su česti poremećaji vezani uz spavanje koji uključuju insomniju, hipersomniju i parasomnije. Poremećaji spavanja povezani su s neurodegenerativnim i psihičkim bolestima, iako je ta veza relativno slabo istražena. Problemi sa spavanjem nisu samo simptomi mnogih bolesti koji se trebaju liječiti odvojeno, već su elementarni dio patofiziologije čije daljnje proučavanje ima potencijala da razjasni patogenezu tih bolesti s ciljem unapređenja terapije.

8. SUMMARY

Circadian rhythms include all biological processes that display endogenous oscillation of about 24 hours. These rhythms regulate cellular, endocrine and neural processes. A well-known circadian rhythm is the sleep-wake cycle. Sleep is physiologically characterized by 4 stages and REM sleep, all of which have different EEG wave patterns. Body's internal clock is synchronized with environmental illumination via retinohypothalamic tract that leads to suprachiasmatic nucleus, the main regulator of circadian rhythms in the body. Sleep itself is regulated by numerous parts of the brain, including hypothalamus, thalamus, reticular formation in medulla and regions of midbrain. The pineal gland, which serves as the main clock in many vertebrates, has a less important function in mammals. Cells have their own molecular circadian clock which is based on transcriptional-translational feedback loops and phosphorylation of its components. Apart from phase shifts that characterize circadian rhythm disorders, a common problem in general population are sleep disorders which include insomnia, hypersomnia and parasomnias. Sleep disorders are linked to neurodegenerative and psychiatric disorders, but this connection hasn't yet been adequately clarified. Sleep problems aren't a mere symptom of many disorders that needs to be treated separately, but a core part of pathophysiology. Further research has the potential to clarify pathogenesis of these diseases and improve therapy for patients.