

UYKU : ETKİLEYEN İLAÇLAR, NÖROKİMYASAL TEMEL UYKU BOZUKLUKLARININ SINIFLANDIRILMASI

Dr.İsmet KARACAN (*) Dr.Ercan ÖZMEN (**)

ÖZET

Uyku, organizmanın yalnız beynini değil ama tümünü etkileyen fizyolojik bir olay olarak bütün hayatımızın yaklaşık üçte birini alır. Uyku uyanıklık bozukluklarının açıklamasında pek çok mekanizma bulunduğu bilinmektedir. Son çalışmalardan alınan bilgilerin ışığında önemli bir bulgu, organizmanın uyku ve uyanıklık anında farklı fizyolojik kontrol mekanizmalarının etkisi altında bulunduğu yönündedir. Hatta zaman zaman uykunun iki ayrı devresi S-Uykusu (Senkronize veya NREM uyku) ve D-Uykusu (Desenkronize veya REM uyku) da bu tür ayrı fizyolojik kontroller altındadır denilebilir. Tabiki bu tür farklılıklar uykunun mekanizmasını, ona bağlı bozuklukları ve de sekonder uyku bozukluklarını araştırmak için oldukça önemli bir fırsat sunar. Öte yandan değişik kimyasal ve çevresel stimuller uyku ve uyanıklık üzerine çok çeşitli etkiler yaratırken beklenmeyen uyku bozukluklarına da neden olabilirler. Bu çalışmada, konuyla ilgili araştırmaların geniş bir özetini vermeye çalıştık.

Anahtar Kelimeler : Uyku, Uyku Bozuklukları, REM, NREM,
Kli.Psikofarmakol. I:1 (18-25)1990

SUMMARY

Sleep : Affected Drugs, Neurochemical Basis, Classification of Sleep Disorders

Sleep occupies one-third of our lives and turns out to involve not one but two basic biological states of the brain and body. Thus there are obviously many possibilities for disorders of sleep to arise. One finding from a number of recent studies is that the control of the body's physiological functions is decidedly different during sleep than during waking and sometimes differs even between the two major sleep states, S-Sleep (Synchronized or nonrapid eye movement (NREM) sleep) and D-Sleep (Desynchronized, dreaming or rapid eye movement (REM) sleep). That difference provides an opportunity for many specific disorders of the sleep mechanisms to appear and also results in the possibility of secondary disorders; various chemical and environmental stimuli may have different effects during sleep and during waking and may thus unexpectedly produce sleep disorders. In this study, review all the investigations about sleep and its disorders.

Key Words : Sleep, Sleep Disorders, REM, NREM,
Bull.Clin.Psychopharmacol. I:1 (18-25) 1990

GİRİŞ

Yüzyıllarca pasif ve basit bir süreç olarak tanımlanan uyku hakkındaki bilgiler EEG'nin kullanıma girmesi, uyku araştırma merkezlerinin kurulması, ve uyku bozukluklarının bağımsız bir araştırma dalı haline gelmesiyle ellili yılları takiben hızla artmıştır. Bugün uykunun karmaşık ve aktif bir süreç olduğunu biliyoruz. İnsanların çok büyük bir kısmının yaşamları boyunca geçici, önemli bir bölümünde kalıcı ve sürekli uyku bozukluklarından yakındıkları; yine pek çok hastalığın seyirinde bu yakınmaların ortaya çıktığı bilinmektedir. Merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan her türlü farmakolojik maddenin uyku ve uyanıklık süreçlerinde etkilemesi; çağımızın hızlı yaşam temposunun uyku süresi üzerindeki olumsuz etkisi, sanayileşme ile vardiya usulü çalışmanın ortaya çıkması ve kıtalararası ulaşım olanaklarının gece-gündüz ritmini bozması gibi nedenler de uyku bozukluklarının ortaya çıkmasını kolaylaştırmıştır. Tüm gerçeklere karşın ülkemizde uyku bozuklukları konusu tıp öğreniminde ihmal edilmiş bir haldedir ve tedavi yaklaşımı hipnotiklerin gelişigüzel kullanımından öteye gitmemektedir. So-

run kişisel olmaktan da öte toplumsal bir nitelik taşımaktadır. İnsan hatasından kaynaklanan pek çok kazanın -Çernobil- veya büyük uçak kazaları gibi performans düzeyinin en alt seviyede olduğu sabahın erken saatlerinde olduğu; trafik ve iş kazalarının da benzer bir kümeleşme gösterdiği göz önüne alınırsa olayın önemi daha açık anlaşılır. Dolayısıyla doktorlar kadar bireylerin de uyku ve uyku hijyeni konusunda bilgilendirilmeleri ve uyarılmaları yaşamsal önem taşır.

NREM

Devre 0 = Uyanıklık, Alfa Dalga Hakimiyeti
Devre 1 = Yüzyel Uyku, Karşık Düşük Voltaj, Hızlı Ak tivit
Devre 2 = K-Kompleks Aktivitesi Uyku İçcikleri az oran da Delta Dalgası
Devre 3 (Derin Uyku) = % 20-50 Delta Aktivitesi
Devre 4 (Derin Uyku) = % 50'den fazla Delta Aktivitesi

REM

Hızlı göz hareketleri düşük voltaj karşık frekans'ta testere dişi görünümünde dalgalar.

UYKU DEVRELERİ

(*) Psikiyatri Profesörü, Baylor College of Medicine Texas Medical Center Huston

(**) Psikiyatri Asistanı, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

GENÇ ERİŞKİN ERKEKLERDE NORMAL UYKU DEĞERLERİ

Yatakta geçen toplam süre : 442 dk.

Toplam uyku süresi : 419 dk.

Uyku etkinliği indeksi : % 95

Uyku latansı : 15 dk.

Uyku devreleri sayısı : 41

Uyanma sıklığı : 3

REM uykusu sayısı : 4

Devre 0 : % 1

Devre 1 : % 4

Devre 2 : % 46

Devre 3 : % 6

Devre 4 : % 15

REM uykusu : % 28

UYKU DEVRELERİNİN DAĞILIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yaş : Gece boyunca uyku devrelerinin dağılımını etkileyen en önemli faktör yaştır. Yaşamın ilk yılında uyanıklıktan uykuya geçiş genellikle REM uykusu ile olur. NREM-REM döngüsü doğumdan itibaren varolmasına karşın, erişkinlerde 90 dakika, yenidoğanda ise 50 ile 60 dakika kadardır (1). NREM uykusuna bağlı EEG paternleri beyin olgunlaşmasına bağlı olarak 6. aya doğru belirginleşir. Yavaş ve yüksek voltajlı delta dalgaları ile karakterize derin uyku devresi çocuklarda en yüksek orandadır ve yaşla beraber azalır. Yaş ortalamaları 10 olan bir grup çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada 120 desibel şiddetindeki bir gürültünün bile herhangi bir uyanıklık devresi oluşturmadığı saptanmıştır (2). Ergenlikte derin uyku yaklaşık % 40 oranında azalır (3). 60 'lı yaşlarda takiben derin uyku tamamen kaybolabilir, ancak kadınlarda daha ileri yaşlara kadar görülmeye devam edebilir. REM uykusu oran olarak fazlaca değişmeden ileri yaşlara kadar devam eder. REM uykusu süre olarak intellektüel işlev görme ile belirgin bir korelasyon gösterir, ve yaşlılarda organik beyin disfonksiyonlarında bariz bir azalma görülür (4). Uykudan uyanma sıklığı yaşla beraber artış gösterir. Özellikle periodik bacak hareketleri veya uyku sırasındaki solunum düzensizliklerine bağlı ve ikincil olarak ortaya çıkan kısa, kişilerin çoğu kere hatırlamadıkları ancak ileri derecede yüksek sayılara ulaşabilen uyanıklık dönemleri ertesi günkü perfonmansı ve bilişsel işlevleri olumsuz olarak etkiler.

Uyku Süresi Değişiklikleri :

Bir veya birkaç gece süren uykusuzluğu takiben uzun ve derin bir uyku dönemi görülür. Derin uyku reboundu ön plandadır, REM uykusu reboundu derin uykunun yerine konulmasını takiben ikinci ve daha sonraki gecelere kayma eğilimi gösterir. Uyku merkezi koşullarında veya farmakolojik olarak (Örneğin trisiklik antidepressanlarla REM inhibisyonu) REM veya derin uyku devreleri geçici olarak önlenirse takibeden gecelerde o uyku dönemleri rebound etkisiyle artış gösterir. Düzensiz uyku saatleri gece uykusunun sık sık ve kronik olarak bölünmesi, uzun süreli yetersiz uyku hallerinde REM uykusunun erkene kayması ile beraber hipnotik halüsinasyonlar, uyku paralizileri ve sıçramalarda artış görülür.

Sirkadyen Ritm :

Beden ısı, endokrin salgı gibi işlevlerin yanı sıra uyku da sirkadyen bir ritim takip eder (circa: yaklaşık, dies : bir gün). Çevresel uyaranların yokluğunda, örneğin karartılmış ve yemeklerin eşit zaman aralıklarında verildiği, zaman konusunda herhangi bir ipucunun bulunmadığı ortamlarda uykunun sirkadyen ritmi 25 saattir. Günlük yaşantıda da bu etkiyi özellikle tatillerde ve hafta sonlarında uyku fazının ileri kayması yani giderek daha geç yatma ve uyanma saatinin daha ilerilere kayması görmekteyiz. Uykunun sirkadyen ritminin 24 saatlik zaman dilimi ile uyumu sağlayan mekanizma hipotalamusun ventromedialinde ve chiasmanın hemen üzerinde yer alan suprachiasmatic çekirdektir. Retinadan gelen ışık uyaranları retinohipotalamik yolla bir merkeze ulaşmakta, bir biyolojik saat gibi çalışan bu çekirdek de tüm sirkadyen ritimleri bu arada uyku ritminin sağlamaktadır(5). Sirkadyen ritmin değişik fazlarında uyku devrelerinin dağılımında değişiklikler görülür. Normal bir gece uykusunda uykunun ilk yarısında derin,ikinci yarısında ise REM devreleri ön plandadır.Yatış suresi geciktirilerek,REM devrelerin hakim olduğu sabahın erken saatlerine kaydırılırsa,erkenden REM devresine girilir.Beden ısı ile uyku dağılımı arasındaki ilişki incelendiğinde uykuya dalma eğiliminin beden ısısının düşmeye başladığı saatlerde arttığı görülmüştür(6).

ÇEVRE ISISI: Çevre ısısındaki aşırılıklar uyku bütünlüğünü ve kalitesini olumsuz yönde etkiler.REM devresi bu değişikliklere NREM uykusunda daha duyarlıdır. REM uykusunda termoregulasyon ortadan kalkmakta, terleme ve titreme gibi mekanizmalar çalışmamaktadır. Bir başka deyişle REM devresinde beden ısısı kontrolü poikilotermiktir. Bu nedenle aşırı düşük ve yüksek ısılar özellikle REM uykusunun hakim olduğu gecenin ikinci yarısında sorun oluşturur(7).

UYKU PATOLOJİLERİ:

Uyku bozukluklarında belirgin olarak uykuya ilişkin yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişikliklerin saptanması tanı ve tedavi sürecinin izlenmesinde de çok yararlı olmaktadır. Narkolepside REM uykusuna giriş süreci ileri derecede kısalmıştır. Gündüz uyku eğiliminin derecesi de, MSLT (Multiple Sleep Latency Test) ile nesnel olarak belirlenebilmekte, bu test aşırı gündüz uykululuğu olan hastalarda tanusal önem taşımaktadır. Toplumun önemli bir kesimini, özellikle, fazla kilolu ve orta yaş üstü erkekleri etkileyen önemli bir uyku bozukluğu olan apne sendromunda üst solunum yollarındaki tonus azalmasına ve uykuda solunum gazlarının karşı duyarlılığın azalmasına bağlı olarak solunum sık sık kesilmekte ve buna bağlı komplikasyonlar oluşmaktadır. Bu bozuklukta gece boyunca solunum yüzlerce kere kesilmekte, kan oksijen düzeyi zaman zaman tehlikeli olarak düşmekte ve apne süresini takip eden hava açlığı ve hızlı solunum nedeniyle uyuk sık sık bölünmektedir. Bu kişilerde hem REM ve hem de NREM devreleri ileri derecede fragmentedir. Yine sık raslanan bir uyku patolojisi olan huzursuz bacak sendromunda benzer bir fragmentasyon görülür.

İLAÇLAR VE BAZI FARMAKOLOJİK MADDELERİN UYKU-UYANIKLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Günlük pratikte yaygın olarak kullanılan ilaçlar ve sosyal amaçla kullanılan alkol, nikotin gibi maddelerin uyku

ve uyanıklık üzerine önemli etkileri vardır. İyilik halinin tam olarak sağlanması ve sürdürülmesi, günlük performansın optimum düzeyde kalabilmesi klinisyenin bu etkileri iyi bilmesi ve ilaç yan etkilerini en aza indirgeyerek bir tedavi yaklaşımı ile mümkündür(8).

Antidepressanlar

Depressif hastaların büyük kısmında uyku değişiklikleri saptanır. Uykunun bütünlüğünün bozulması, sık uyanma, derin uyku devrelerinin azalması, REM uykusunun gecenin ilk yarısına kayması ve özellikle kısa REM latansı bu değişikliklerin en önemlilerindedir. REM uykusu değişiklikleri depresyonun şiddeti, alttıpi ve yaş ile de bağlantıdır; ağır seyreden hecmelerde, psikotik özellikli depresyonlarda, ve ileri yaşlarda bu değişiklikler daha belirgindir ve REM latansı (normalde 80-100 dakika) 25 dakikanın altına inebilmektedir. Bu değişikliklerin depresyon için ileri derecede özgün olduğu ve biyolojik marker olarak kullanılacağı düşünülmektedir (9).

Tüm antidepressanların uyku üzerine erken ortaya çıkan ve belirgin etkileri vardır. Çoğu etki mekanizmalarından bağımsız olarak REM uykusunu baskırlarlar. Gerçekten de amitriptilin, clomipramin, nottriptilin ve desipramin gibi trisiklik bileşikler, mianserin ve maprotilin gibi tetrasiklikler, clorglyline ve pargyline gibi monoaminooksidaz inhibitörleri ve viloksazin, zimelidin, fluoxetin, indalpin ve nomifensin gibi monoamini uptake inhibitörleri REM uykusunun dağılımını normalleştirici etki göstermektedir. Amitriptilin, doksepin ve mianserin gibi sedatif etkileri güçlü antidepressanlar gündüz uyanıklık halini olumsuz yönde etkileyebilir ve günlük işlev görmeyi bozabilir. Öte yandan, clomipramin, desipramin nortriptilin ve protriptilin'in yan etkileri daha azdır. Zimelidin ve nomifensin ise psikomotor aktiviteyi artırıcı ve bilişsel işlevleri düzeltici etkileriyle uyanıklığı olumlu yönde etkilerler. Genel olarak antidepressanlar klinik etkinin ortaya çıkmasından çok daha erken olarak uyku parametrelerini etkilerler ve depressif hastalarda sık görülen terminal insomnia üzerine olumlu etki gösterirler. Özellikle ayakta tedavi edilen hastalarda gündüz uykululuk şeklinde ortaya çıkan yan etkiler uygun ilaç seçimi ve kişisel doz ayarlamaları ile giderilmelidir.

Lityum :

Lityum manik bozuklukların ve bipolar mizaç bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Başlangıçta artmış 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve azalmış norepinefrin salınımına yol açmakta, tedavinin devamı ile bu değerler normale dönebilmektedir (10). Manik bozuklukta uyku dalma süresi önemli derecede uzamakta, toplam uyku süresi kısalmışken derin uyku ve REM devreleri azalmaktadır. Lityumun uyku üzerindeki etkileri nöroleptiklere benzerdir. Derin uyku süresi artarken, REM latansı uzar ve toplam uyku süresi genellikle artış gösterir. Normal kişilerde de uykululuk hali, halsizlik ve bilişsel işlev bozuklukları gibi yan etkiler çıkabilmekte ancak bu etkiler zaman içinde azalmakta veya kaybolmaktadır.

Nöroleptikler :

Bu ilaçlar psikotik bozukluklarda etkin ve yaygın olarak kullanılmakta ve merkezi dopamin reseptör blokajı ile etki göstermektedir. Ancak periferik ve merkezi alfa adrenore-

septör blokajına bağlı olarak sedasyon ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler görülmekte, ayrıca 5-HT₂, muskarinik asetilkolin ve histamin (H₁) reseptörleri üzerinde değişik güçteki etkileri nedeniyle uyku ve uyanıklık hallerinde değişiklikler olabilmektedir. Nöroleptikler alkol, hipnotikler, narkotikler ve antihistaminiklerin sedasyon yapıcı etkilerini de artırır. Butirofenonlar (haloperidol ve spiroperidol) ve piperazin türevleri (trifluoperazin ve flufenazin) daha az uykululuk hali oluşturmada iken alkilamino fenotiazin grubu (klorpromazin ve promazin) ve dibenzodiazepin (clozapin) işlev görmeyi etkileyebilecek derecede sedatif etki gösterebilmektedir. Ancak tedavinin devamı ile bu yan etkiler azalmakta ve psikomotor aktivite artmaktadır. Psikotik bozukluklarda uyku değişiklikleri özellikle alevlenmeler ve akut hecmelerde belirgindir ve insomnia, azalmış REM ve derin uyku devreleri, uyku fragmentasyonları ile karakterizedir (11). Nöroleptiklerin uyku üzerindeki etkileri karmaşıktır ve etkiledikleri reseptörlere göre değişiklikler gösterirler. Göreceli olarak reseptörlerindeki etkisinin hakimiyeti nedeniyle REM uykusunu azaltıcı etki yapmaktadır. Antikolinergik etkileri yüksek olan nöroleptikler muskarinik reseptör antagonizması ile REM uykusunu baskırlamaktadır. Sonuç olarak nöroleptikler psikotik semptomları gidererek ve değişik oranlarda sedasyon sağlayarak uykuya dalma sürelerini azaltmakta ve etki mekanizmalarına bağlı olarak uyku parametrelerini değişik şekillerde etkilemektedir.

Uyarıcılar :

Ksantinler :

En yaygın olarak kullanılan uyarıcılar ksantinlerdir. Kafein pek çok ilacın bileşiminde yer almakta ve sosyal amaçlarla da yüksek oranlarda tüketilmektedir. Ksantinler adenosin reseptör antagonizması yapmakta, düşük dozlarda zihinsel işlevlerini uyarıcı etkiler yaparken daha yüksek dozlarda uykuyu olumsuz yönde etkilemekte ve performansı bozmaktadır. Uyku üzerindeki en belirgin etkilerini uyku latansını uzatması, derin uykuyu azaltması ve toplam uyku süresini kısaltmasıdır.

Dopamin Agonistleri:

Amfetamin ve metilfenidat, pemoline, prolintan gibi amfetamin türevleri halsizlik yakınmaları, depressif bozukluklar, dikkat eksikliği bozukluğu ve narkolepside yaygın olarak kullanılmaktadır. Uyanıklığı artırıcı ve zayıflatıcı etkileri nedeniyle kötüye kullanımı da yaygın olan bu maddeler merkezi dopamin aktivitesini artırır. Özellikle narkolepside uyanıklığı artırıcı etkileri çok bariz olarak görülen amfetamin türevi maddeler uyku üzerinde olumsuz etkiler yapmakta, uyku latansı uzarken derin uyku azalmakta, REM uykusu baskılanmakta ve uyku fragmentasyonu oluşturmaktadır. Bu ilaçların verilmesinde dozların gün içine kaydırılması ve akşam saatlerinde verilmemesi önerilmektedir.

Antikonvülanlar:

Ethosüksimid uykunun 1. devresini artırıcı, derin uykuyu azaltıcı ve REM uykusunu baskılayıcı etki gösterir. Valproik asit çocukta derin uykuyu artırır. Fenitoin REM uykusunu azaltır ve 4. devreyi uzatır. Gündüz uykululuğu tüm antikonvülanlarda yaygın olarak görülen bir yan etkidir; valproik asit ve fenitoinde daha bariz olan bu etki valproik asit ve karbamazepin ile daha az oranda görülmektedir.

Analjezikler:

Morfin REM uykusunu azaltıcı etki gösterir. Morfin ve eroin algılama, öğrenme ve bellek üzerinde olumsuz etki yapar. Eroin, morfin ve metadon uykunun 2. dönemini baskımlarken kas aktivitesini artırır. Opioid olmayan maddelerden aspirin insomniyak kişilerde, hipnotik etki gösterebilir. Alttan yatan mekanizmanın serumda artan serbest triptofan seviyesinden daha çok, prostoglandin sentez inhibisyonu olduğu düşünülmektedir (12).

Antikolinergikler:

Scopolamin REM latansını kısaltır, toplam REM süresini azaltır, vücut hareketlerinin ve 2. devre uykusunun artışına yol açar. İlaç kesilmesine bağlı REM reboundu sıklıkla görülür.

Kalp-Damar Sistemi İlaçları:

Beta Adrenoreseptör Antagonistleri: Aritmiler ve angina kullanımlarına rağmen anksiyete bozukluklarında da etkilidir. Kullanımlarına bağlı uykululuk hali, yorgunluk, uyku bozuklukları, kâbuslar ve halüsinasyonlar bildirilmesine karşın bunların normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olup olmadıkları tartışmalıdır. Genel etkileri REM uykusunu baskılamak şeklindedir. Alttan yatan mekanizmanın adrenerjik iletimin inhibisyonu olduğu düşünülmektedir. Bazı beta blokerlerin serotonerjik iletiyi baskılaması sonucu derin uyku azalır (13).

Alfa adrenoreseptör agonistleri: Clonidin'in antihipertansif eyleminin merkezi alfa2 adrenoreseptör uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Clonidin 2 devre uykuyu artırır, toplam uyku süresini uzatır, tedavi dozlarında REM latansını uzatır ve REM uykusu süresini kısaltır. Çoğu kişiler clonidin ile daha derin uyduklarını bildirmekte, nadiren kabus ve erken uyanma yakınmaları olmaktadır. Bu ilacın en önemli yan etkisi sedasyondur ve tedavinin devamı ile azalma gösterir (14).

Diüretikler : Genellikle MSS yan etkileri nadirdir. Acetazolamid'in hafif hipnotik etkisi vardır.

Etil Alkol :

Alkol düşük dozlarda bile uyku değişikliklerine yol açar. 10 mg/dl altındaki düzeylerde toplam uyku süresinde artış görülebilmekte daha yüksek düzeylerde uyku ve derin uyku latansı kısalmaktadır. REM uykusunu baskılayıcı etkisine ek olarak derin uyku devrelerini azaltmakta uyanma sıklığını arttırmaktadır. Alkoliklerde derin uyku azalması ön planda olmaktadır.

Nikotin :

Nikotinin uyku üzerindeki etkileri konusundaki bilgiler yetersizdir. Uykudan hemen önce intramusküler olarak uygulanan nikotinin uyku parametreleri üzerinde önemli etkileri olmamıştır. Nikotin yoksunluğunda huzursuzluk, uyku bozuklukları, gündüz uykululuk hali yakınmaları bildirilmiştir.

Hipnotikler :

Hipnotikler tolerans, bağımlılık riski ve kronik kullanım da uykuyu olumsuz etkilemeleri yalnızca çok kısa sürelerle ve dikkatli bir seçim sonucu verilmelidir. Uyku bozukluklarının yaygın bir yakınma olması ve hipnotik tedavisi ile sorunu çözmeye çalışmak gibi yanlış alışkanlıklar nedeniyle bu gruptaki ilaçlar gereğinden fazla kullanılmaktadır. Oysa,

dikkatli bir anamnez ile alttan yatan medikal veya psikiyatrik sorunların saptanması, uyku hijyeni konusunda hastaları bilgilendirmek çoğu kere uyku yakınmalarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Hipnotik kullanımının gerekli olduğu durumlarda ise özellikle ilaç yarı ömürleri dikkate alınarak gündüz uykululuğu, ilaç birikimi gibi komplikasyonlar önlenmeye çalışılmaktadır.

SIK KULLANILAN HIPNOTİKLER

Kimyasal İsmi	Doz		Emilim hızı	Erişkindeki yarı ömrü
	Erişkin	Yaşlı		
Triazolam	0,25-0,5 mg	0,125 mg	Hızlı	3-4 s.
Oxazepam	10-20 mg	5 mg	Çok yavaş	8 s.
Temazepam	15-30 mg	7,5 mg	Yavaş	8-10 s.
Lorazepam	1-2 mg	0,5 mg	Hızlı	12 s.
Alprazolam	0,25-0,5 mg	0,125 mg	Hızlı	10-12 s.
Chlordiazepoxide	10-20 mg	5 mg	Hızlı	25-50 s.
Diazepam	2-5 mg	1 mg.	Hızlı	45-50 s.
Clorazepate	7,5-15 mg	3,75 mg	Yavaş	40-60 s.
Flurazepam	15-30 mg	7,5 mg	Hızlı	40-100 s.

UYKU SIRASINDA GÖZLENEN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER :

Uykunun her devresinin kendine özgü patolojileri olduğu gibi spesifik fizyolojik bulguları da vardır.

Kardiyovasküler Fizyoloji :

Kan basıncı NREM uykusunun 3. ve 4. dönemlerinde yani derin uykuda en düşük düzeyine iner. REM uykusu sırasında ise kan basıncı oynaktır. Normalde uykuda pulmoner arter basıncı hafifçe yükselir. Bu yükselme aşırı horlayanlarda ve uyku apne sendromlu hastalarda, ya da diğer solunum yetmezliği hallerinde zararlı düzeylere erişebilir.

Kalp ritmi uykuda yavaşlar. Derin uyku sırasında kalp ritmi en düşük düzeyine iner ve çok düzenlidir. REM uykusunda kalp ritmi çok değişkendir; göz hareketleri ve miyoklonik seğirmelere taşikardiler eşlik eder, bazen bunları bradikardiler izler. Uykunun kardiyak ritim bozukluklarına etkisi henüz belirlenememiştir. Bazı çalışmalar REM uykusunda prematür ventriküler atımların arttığını, bazı çalışmalar ise azaldığını bildirmektedir.

Uykuda kardiyak output azalır. Bu durum da uykuda gözlenen hipotansiyona katkıda bulunur.

Fazik REM uykusu dönemlerinde vazokonstriksiyon oluşur; muhtemelen renal kan akımının azalmasına bağlı idrar miktarı azalması ve plazma katekolamin düzeylerinin artması sonucunda üriner serbest yağ asitlerinin miktarında artış gözlenir. Koroner dolaşımında ve kalpte oluşan bu fazik yüklenmeler REM uykusu sırasında kalp krizi ortaya çıkmasına neden olabilir. Bazı araştırmacılar nokturnal anjina ataklarının genellikle REM uykusu sırasında geliştiğini, kardiyak nedenlere bağlı ölümlerin daha çok uykuda görüldüğünü bildirmişlerdir. Ölümlerin çoğu genellikle REM uykusu dönemine karşılık gelen, sabaha karşı 5-6 sularında gözlenir (15).

Serebral Metabolizma-İntrakranial Basıncı ve Serebral Kan Akımı

REM uykusu sırasında göz hareketleriyle bağlantılı olarak serebral kan akımında artış gözlenir (16).

Uykuda gözlenen serebral kan akımı değişikliklerinin meka-

nizması bilinmemektedir. Kimi yazarlar kan akımı değişikliklere kimileri ise nörojenik serebral vazodilatasyona bağlanmaktadır.

REM uykusunda intrakranial basınç artar, NREM uykusunda ise değişiklik olmaz (17). Beyin ısısı beyinde dolaşan kanın ısısında ve serebral metabolizmaya bağlı olarak REM uykusunda artar, NREM uykusunda ise azalır.

Vücutta total O₂ tüketimi REM uykusunda, NREM uykusuna oranla artar ancak uyanıklık haliyle karşılaştırıldığında genede düşüktür. Bu bulgu REM uykusu sırasında serebral metabolizmanın arttığına bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. REM uykusunda artan nöronal aktivite de metabolizma artışına ve beyin ısısının yükselmesine neden olur.

Solunum :

NREM uykusu sırasında azalan metabolizmaya ve solunum nöronal kontrolünün değişmesine bağlı olarak solunum hızı ve ventilasyon azalır. Solunum NREM döneminde, özellikle derin uykuda düzenlenir, ancak 1. ve 2. uyku dönemlerinde özellikle yaşlı erkeklerde ve yüksek rakımlarda bazen periyodik hale gelir. Solunum yetmezlikleri REM döneminde belirginleşir. Bu dönemde solunum hızı ve düzensizdir. REM döneminde diyafram aktivitesini sürdürür ancak bazı solunum kasları (interkostal kaslar ve bazı üst solunum yolu kasları) atonik hale gelir. Bu atoniler ya da hipotoniler hipoventilasyona zemin hazırlayabilir.

Uyku-apne sendromlarında da sıkça görülen horlama üst solunum yollarında uykudan uyanıklıklarında darlığa bağlıdır. Şişmanlık, tonsiller ve adenoid hipertrofi, mandibuler malformasyonlar horlamaya neden olabilir. Horlama erkeklerde daha sık gözlenir ve insidansı yaşla birlikte artar.

Uykuda mukosilier klirens azalır (18). Akciğer rahatsızlığı olan hastalar sıklıkla uykudan uyanıklıklarında balgam çıkartıklarını söylerler. Özofajial reflü nedeniyle bazı hastalarda aspirasyon gözlenebilir.

Uyanıklık sırasında larenx stimülasyonu öksürüğe neden olur. REM ve NREM dönemlerinde yapılan stimülasyon sonucunda ise tersine refleks apnesi ortaya çıkar. Bazı ani çocuk ölümlü sendromları vakalarının larinks de aspiratuar stimülasyon sonucu oluşan apnelere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

NREM döneminde solunum yollarındaki düz kasların tonusu azalır; REM döneminde de bu kasların tonusu genel olarak azalmakla birlikte zaman zaman vagus aktivitesine bağlı olarak artar. Bu durum bronşiyal astım hastalarında gece görülen alevlenmeleri açıklayabilir. Bazı yazarlar gece ortaya çıkan astım atakları ve REM uykusu arasında bir ilişki bulunduğunu bildirmişlerse de, tersini savunan araştırmacılar da vardır (19, 20).

Isı Regülasyonu :

Vücut ısısı gece boyunca düşer ve erken sabah saatlerinde en düşük düzeyine iner. REM döneminde ise artışlar gözlenebilir. Bu devrede terleme yoktur; her REM döneminden 2-3 dk. önce terleme azalır ve REM uykusunun bitimine dek sürer. Ancak bu durum tek başına vücut ısısı artışını açıklamaz; deride meydana gelen vazodilatasyon da bu duruma muhtemelen katkıda bulunmaktadır.

REM uykusunda ısı regülasyonu yoktur. Hayvan deneyleri REM döneminde hipotalamik termo regulatuar yapıların

inaktif olduğunu düşündürmektedir.

Endokrin Fonksiyonlar :

Büyüme hormonu (GH) genellikle NREM uykusu sırasında, özellikle derin uykuda, gecenin ilk saatlerinde salınır. 3 aylıktan küçük bebeklerde bu salınım gözlenmez. Puberte öncesinde GH gece salınır, pubertede ise GH salınımı artar ve önemli kısmı uykuda olmakla birlikte, gündüz de salınımı devam edebilir.

Erişkinlerde GH salınımı azalır ve gecenin ilk saatlerinde en yüksek düzeyine erişir. Yaş ilerledikçe uykuda GH salınımı azalır ya da kaybolur. GH salınımı uykuya ile doğrudan ilişkilidir uykuya gecikir ya da öne kayarsa GH salınımı da gecikir ya da öne kayar. NREM uykusunun ve hipotalamustaki salınımla ve salınımın inhibisyonu ile ilgili faktörlerin raphe çekirdeğindeki aynı serotonerjik nöronlar module edildiği düşünülmektedir. Ancak serotoninin farmakolojik olarak metabolizması, salınımı ve geri alınımı değiştirildiğinde GH salınımına etkisi çeşitli çalışmalarda değişik sonuçlar vermiştir. Somatostatin hem uykuyu hem de GH salınımını azaltır. GH salınımı Cushing sendromlu, Şizofrenik, depresif ve narcoleptik hastalarda durur.

Prolaktin düzeyi uykuya başladıktan 30-90 dakika sonra artar ve uykunun geç dönemlerinde en yüksek seviyesine ulaşır. GH gibi prolaktin salınımı da uykuya ile doğrudan ilişkilidir; Gündüz şekerlemelerinde de prolaktin salınır ve salınım uykuya-uyanıklık düzeninde yapılan değişikliğe uyar. Bu salınım her yaşta ve artmış prolaktin düzeylerine karşın gebelikte de aynı biçimde devam eder.

Tiroid Stimulan Hormon (TSH) salınımı akşam üzeri artar ve uykuda inhibe olur. Uykuya uyumadığı takdirde TSH düzeyi giderek yükselir ve ne zaman uyunursa o zaman düşer. Ancak TSH sirkadiyen ritim düzenine bağlı olarak yalnız belli saatlerde en yüksek seviyesine erişir.

Gonadotropin sekresyonu pubertede uykuda oluşur. Luteinizan hormon (LH) düzeyi başlangıcında artar ve uyanıklıkla inhibe olur. Prepubertal dönemde LH da ortaya çıkan artışlar puberteyi başlatır. Aynı dönemde plazma testesteron düzeylerinde görülen bu değişiklikler uykuya ile doğrudan bağlantılıdır. Uykuya gecikmesi ya da uykuya-uyanıklık siklusunun tersine dönmesi LH ve testesteron salınımında değişikliklere neden olur. Yetişkin bir insanda LH uykuda azalır ya da ortadan tamamen kalkarken testesteron düzeyleri en yüksek seviyesine erişir.

Puberte döneminde kızlarda LH ve folikül stimulan hormon (FSH) uykuda artar, östrodiol düzeyleri ise 10-14 saat sonra artar. Normal siklusları olan kadınlarda LH da uykuya bağlı bir değişiklik görülmez; uykunun ilk 2-3 saatinden sonra LH salınımı inhibe olabilir.

Plazma kortizol konsantrasyonu uykunun sonuna doğru ya da kalkar kalkmaz en üst seviyeye erişir. Uykuya-uyanıklık düzeni değiştirilerek yapılan araştırmalarda ACTH-kortizol sirkadiyen ritminin uykudan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Gene de uykunun saati ne olursa olsun uykuya başlangıcında plazma kortizol konsantrasyonunda bir azalma saptanır. Bu durum uykunun ACTH-kortizol sirkadiyen ritmini inhibe ettiğini düşündürmektedir.

Uykuda Böbrek Fonksiyonları :

Uykuda idrar miktarı, Na, Cl, K ve Ca atılımı azalır. Uykuya

sırasında vazopressin herhangi bir uyku devresiyle bağlantılı olmaksızın 2-4 kez artış gösterir. Plazma prolaktin düzeyinde uykunun sonuna doğru görülen yükselmeler Aldosteronun ve ADH'nin etkisini potansiyelize edebilir.

Serum paratiroid hormon konsantrasyonları uykuda artar, bu durum uykuda Ca salınımının azalmasına neden olabilir.

Renin sekresyonu sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. REM döneminde gözlenen idrar miktarı azalması intrarenal bir mekanizma ile ilgili olabilir; Sempatik aktivite renal hemodinamikleri değiştirebilir ve REM sırasındaki idrar miktarının azalmasına yol açabilir.

Sindirim Sistemi Bozuklukları :

Bazı araştırmacılar uykuda gastrik asid sekresyonunun arttığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda yutma sıklığı ve özafagus moliliteside azalır. Uykuda barsak hareketlerini incelemek üzere yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar bildirilmektedir.

Penil Tümesans :

Uyku sırasında, erkeklerde bebeklik döneminden yaşlılığa kadar penil ereksiyon dönemleri gözlenir (21). Buna paralel olarak kadınlarda ise klitoral ereksiyonlar oluşur (22).

Tümesans episodları genellikle REM uykusu sırasında oluşur. Prepuberte ve puberte döneminde uykudaki total tümesans zamanı her yaş dilimindekinden çoktur, puberte sonrası dönemde giderek azalır. Nokturnal penil tümesansın polisomnografik tetkiklerle saptanması organik ve psikojenik empotansin ayırıcı tanısında kullanılır.

UYKUNUN NÖROFİZYOLOJİK ve NÖROKİMYASAL MEKANİZMALARI :

Humoral Kontrol : Uykuyu başlatan bir biyokimyasal madde, bir hipnotik faktör saptamak amacıyla pekçok araştırma yapılmıştır, ancak sonuçlar tartışmalıdır. Halikazırda pekçok uyku başlatan kimyasal madde izole edilmiştir ve araştırılmaktadır. Bunlar arasında üzerinde ençok durulanlar delta uyku indükleyici peptit ve faktör S'tir. Faktör S'in EEG de yavaş dalgaların amplitüdünü artırdığı ve EEG frekansını azalttığı gösterilmiştir.

Uyku peptitleri araştırmacıları vücutta toksin oluşumunu uyku ile ilişkilendirirken aynı zamanda uykuyu immün sistemle de bağlantılandırmaktadırlar. Örneğin barsaklardaki peptitlerin fizyolojik özellikleri, yemeklerden sonra neden uyku bastırıldığını, ya da neden uykunun vücudun immün sistemi ile sinerjistik biçimde çalışarak bizi hastalıktan koruduğunu ve gene nekahat döneminde hastaya yardımcı olduğunu anlamamızı sağlayabilir.

Nörokimyasal Kontrol :

Serotonin : Yapılan çalışmalar normal uykunun oluşumu için raphe sistemindeki assandan serotonerjik yolların gerekli olduğunu göstermiştir. Serotonin düzeyi azalınca uyku miktarı da azalır. Ancak uzun süreli izleme çalışmalarında daha sonra uykunun tekrar arttığı gösterilmiştir. Bu durum pekçok bilim adamı tarafından belirtilen sinir sisteminin plastik ya da adaptif yapısı olduğu gözlemine uymaktadır. Beyinde zedelenme sonrasında fonksiyonlar en azından kısmen ya da değişik biçimde geri dönebilmektedir.

Katekolaminler; Dopamin (D) ve Norepinefrin (NE) : D ve NE in aktivite ve uyanıklık oluşumunda önemli olduğu düşünülmektedir. D blokajı motor aktiviteyi bloke eder, benzer biçimde NE sentezinin blokajı da sedasyon oluşturur.

Asetilkolin : Serebral dolaşıma asetilkolinin direkt injeksiyonu EEG de uyanıklık ritmini ortaya çıkarır. Asetilkolinin REM uykusunun oluşumunda ve sürdürülmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

UYKU İLE İLGİLİ NÖROANOTOMİK YAPILAR :

Assandan Retiküler Aktive edici sistem (ARAS) : ARAS, spinal kordondan talamusa uzanan nöronal aksın ventromediyal bölgesinde yeralan bir nöron demeti olarak tanımlanabilir. Hem çıkan, hem de inen lifleri olmasına karşın, adından da anlaşılacağı gibi assandan yolları araştırmacılarının başlıca konusu olmuştur. Beynin bu bölgesinin inhibitör, ekstatör ve entegre edici fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Araştırma verileri ARAS'ın uyku-uyanıklık siklusunun kontrolü için önemli mekanizmalar içerdiğini düşündürmekle birlikte, bu yapının gerekliliği/yeterliliği konusunda hala yanıtlanmamış sorular mevcuttur.

Diffüz Talamik Sistem : Bazı araştırmacılara göre uyku düzeni talamik çekirdeklerden kortekse uzanan diffüz talamik sistem tarafından düzenlenmektedir. ARAS ve Diffüz Talamik Sistem arasında karşılıklı ya da paralel ilişki/işbirliği olduğunu kuvvetle düşündüren pek çok çalışma mevcuttur. Özetle, uykuda beyinde çeşitli yapılar devreye girmekte, beyinde ve otonom sinir sisteminde önemli değişiklikler oluşmaktadır. Bunlar arasındaki ilişkinin niteliği ise belirsizdir. Uyku sirkadiyen ritim tarafından mı düzenlenmektedir, yoksa uyku mu günde bir kez aktiviteyi azaltarak sirkadiyen ritimleri oluşturmaktadır? Eğer bir özel deney uyku oluştursa bu etki bir uyku merkezinin aktivasyonu ile mi yoksa bir uyanıklık merkezinin harekete geçmesi ile mi oluşmaktadır? Bu gibi soruların yanıtları bu gün için belirsizdir.

ULUSLARARASI UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASI

1 . Dissomniyalar

- A . İntrensek Uyku Bozuklukları
- B . Ekstrensek Uyku Bozuklukları
- C . Uyku uyanıklık dönemi bozuklukları
(Sirkadiyen ritim bozuklukları)

2 . Parasomniyalar

- A . Uyanma bozuklukları
- B . Uyku-Uyanıklık geçiş bozuklukları
- C . Genellikle REM uykusu ile ilişkili parasomniyalar
- D . Diğer parasomniyalar

3 . Tıbbi/Psikiyatrik nedenlere bağlı uyku bozuklukları

- A . Mental bozukluklara bağlı uyku bozuklukları
- B . Nörolojik bozukluklara bağlı uyku bozuklukları
- C . Diğer tıbbi bozukluklara bağlı uyku bozuklukları

4 . Önerilen uyku bozuklukları

I . DİSSOMNİYALAR

A . İntersek uyku bozuklukları

- 1 . Psikofizyolojik insomniya
- 2 . Uyku durumu algılama bozukluğu
- 3 . İdyopatik insomniya
- 4 . Narkolepsi
- 5 . Tekrarlayıcı hipersomniya
- 6 . Posttravmatik hipersomniya
- 7 . Tıkayıcı uyku apne sendromu
- 8 . Merkezi uyku apne sendromu
- 9 . Merkezi alveoler hipoventilasyon sendromu
- 10 . Periyodik ekstremite hareketleri bozukluğu
- 11 . Huzursuz bacak sendromu
- 12 . Başka türlü sınıflandırılmayan intrensek uyku bozuklukları

B . Ekstresek uyku bozuklukları

- 1 . Yetersiz uyku hijyeni
- 2 . Çevre koşullarına bağlı uyku bozuklukları
- 3 . Yüksek rakım insomniyası
- 4 . Uyum bozukluğuna bağlı insomniya
- 5 . Yetersiz uyku sendromu
- 6 . Kısıtlı zamana bağlı uyku bozukluğu
- 7 . Uykuya dalma çabırışım bozukluğu
- 8 . Tıkayıcı uyku apne sendromu
- 9 . Nokturnal yeme (içme) sendromu
- 10 . Hipnotiklere bağlı uyku bozukluğu
- 11 . Stimulanlara bağlı uyku bozukluğu
- 12 . Alkole bağlı uyku bozukluğu
- 13 . Toksinlerin neden olduğu uyku bozukluğu
- 14 . Başka türlü sınıflandırılmayan ekstresek uyku bozuklukları

C . Uyku uyanıklık düzeni bozuklukları

(Sirkadiyen ritm uyku bozuklukları)

- 1 . Zaman kuşağı değışikliği sendromu
- 2 . Vardiya çalışmasına bağlı uyku bozukluğu
- 3 . Düzensiz uyku-uyanıklık döngüsü
- 4 . Gecikmiş uyku fazı sendromu
- 5 . Öne kaymış uyku fazı sendromu
- 6 . 24 saatlik sirkadiyen ritme uymayan uyku-uyanıklık bozukluğu
- 7 . Başka türlü sınıflandırılmayan uyku-uyanıklık düzeni bozuklukları

II . PARASOMNİYALAR

A . Uyanma bozuklukları

- 1 . Konfüzyonel uyanmalar
- 2 . Uykuda yürüme
- 3 . Uyku terörü

B . Uyku-uyanıklık geçiş bozuklukları

- 1 . Ritmik hareket bozuklukları
- 2 . Uyku irkilmeleri
- 3 . Uykuda konuşma
- 4 . Nokturnal bacak krampları

C . Genellikle REM uykusu ile ilişkili parasomniyalar

- 1 . Kabuslar
- 2 . Uyku paralizisi

- 3 . Uykuda penil ereksiyon bozukluğu
- 4 . Uykuda ağrılı ereksiyon
- 5 . REM uykusuyla ilişkili sinüsal arrest
- 6 . REM uykusu davranış bozukluğu

D . Diğer parasomniyalar

- 1 . Uykuda diş gıcırdatma (Bruksizm)
- 2 . Uykuda işeme
- 3 . Uyku ile ilişkili anormal yutma sendromu
- 4 . Nokturnal paroksizmal distoni
- 5 . Açıklanamayan ani nokturnal ölüm sendromu
- 6 . Primer horlama
- 7 . Bebek uyku apnesi
- 8 . Konjenital merkezi hipoventilasyon sendromu
- 9 . Ani bebek ölümü sendromu
- 10 . Selim neonatal uyku miyoklanisi
- 11 . Başka türlü sınıflandırılmayan diğer parasomniyalar

III . TIBBİ/PSİKİYATRİK NEDENLERE BAĞLI UYKU BOZUKLUKLARI

A . Mental bozukluklara bağlı

- 1 . Psikozlar
- 2 . Mood bozuklukları
- 3 . Anksiyete bozuklukları
- 4 . Panik bozukluklar
- 5 . Alkolizm

B . Nörolojik bozukluklara bağlı

- 1 . Serebral dejeneratif bozukluklar
- 2 . Demans
- 3 . Parkinsonizm
- 4 . Fatal ailevi insomniya
- 5 . Uyku epilepsisi
- 6 . Uykuda elektriksel status epileptikus
- 7 . Uykuya bağlantılı baş ağrıları

C . Diğer tıbbi bozukluklara bağlı

- 1 . Uyku hastalığı
- 2 . Nokturnal kardiyak iskemi
- 3 . Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 4 . Uyku astması
- 5 . Uykuda gastroözafajial reflü
- 6 . Peptik ülser
- 7 . Fibrozitis sendromu

IV . ÖNERİLEN UYKU BOZUKLUKLARI

- 1 . Kısa uyuyanlar
- 2 . Uzun uyuyanlar
- 3 . Mahmurluk sendromu
- 4 . Fragmanter myokloni
- 5 . Uyku hiperhidrozi
- 6 . Menstrüasyonla ilişkili uyku bozukluğu
- 7 . Gebelikle ilişkili uyku bozukluğu
- 8 . Ürkütücü hipnagogik halusinasyonlar
- 9 . Uyku ile ilgili nörojenik taşipne
- 10 . Uyku ile ilgili laringospazm
- 11 . Uyku hava açlığı sendromu

KAYNAKLAR

- 1 . Carscadon MA, Dement WC: Normal sleep and its variations. Principles and Practice of Sleep Medicine, Kryger M, Roth T, Dement WC. WB Saunders Company, 1989.
- 2 . Busby K, Pivik RT: Failure of high intensity auditory stimuli to affect behavioral arousal in children during the first sleep cycle. Pediatric Research 17(10): 802-805, 1983.
- 3 . Carscadon MA, Dement WC: Sleepiness in the normal adolescent Sleep and Its Disorders in Children. Guilleminault C (ed), New York, Raven Press, 1987, 53-56.
- 4 . Prinz P: Sleep patterns in the healthy aged: Relationship with intellectual function. Journal of Gerontology 32(2): 179-186, 1977.
- 5 . Rusak B, Zucker I: Neural regulation of circadian rhythms. Physiology Review 59(3): 449-526, 1979.
- 6 . Strogatz SH: The mathematical Structure of Human Sleep-Wake Cycle. New York, Springer-Verlag, 1986.
- 7 . Parmegiiani PL: Temperature regulation during sleep: A study in homeostatis. Orem J, Barnes CD(ed): Physiology in Sleep. New York, Academic Press, 1980.
- 8 . Nicholson AN, Bradley C, Pascoe PA; Medications: Effect on sleep and Wakefulness Principles and Practice of Sleep Medicine Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) WB Saunders Comp. s 228-236 1989.
- 9 . Mendlewicz J: REM latency and DST results American Journal of Psychiatry 141:473-474, 1984.
- 10 . Lanair J, Lithium and states of alertness Adr. Biosci. 21: 157-167, 1978.
- 11 . Kupfer DJ, Wyatt RJ, Scott J, Synder F: Sleep disturbance in acute schizophrenic patients. American Journal of Psychiatry 126: 1213-1223, 1970.
- 12 . Horne JA, Percival JE, Traynor JR: Aspirin and Human sleep Encephalograms. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol 49: 409-413, 1980.
- 13 . Koella WP: CNS related side effects of β blockers with special reference to mechanisms of action Eur J. Clin. Pharmacol 28: 55-63, 1985.
- 14 . Paykel ES, Fleminger R, Watson JP: Psychiatric side effects of antihypertensive drugs other than reserpine. J Clin. Pharmacol 2(1): 14-39, 1982.
- 15 . Kryger M.H, Roth T, Dement WC: Principles and Practice of Sleep Medicine WB Saunders Comp, 1989.
- 16 . Reivich M, Blood flow metabolism couple in brain. Brain Dysfunction in Metabolic Disorders (ed) F.PWM, Raven, New York, 125-140, 1974.
- 17 . Gücer G, Viernstein LJ, Intracranial pressure in the normal monkey while awake and sleep. Journal of Neurosurgery 51,206-210, 1979.
- 18 . Bateman JRM, Clarke SW, Pavia D, Sheahan NF: Reduction in clearance of secretions from the human lung during sleep Journal of Physiology 284, 1978a.
- 19 . Ravenscroft K, Hartmann EL: The temporal correlation of nocturnal ashtmatic attacks and the D-state Psychophysiology 4, 396-397, 1985.
- 20 . Kales A, Beall GN, Bajor GF, Jacobson A, Kales JD: Sleep studies in asthmatic adults: relationship of attacks to sleep stage and time of night. J. Allerg. 41, 164-173, 1988.
- 21 . Karacan I, Williams RL, Thornby JI, Salis PJ American Journal of psychiatry 132. 932-937, 1975.
- 22 . Karacan I, Williams RL, Salis PJ: The effect of sexual intercourse on sleep patterns and nocturnal penile erections Psychophysiology 7, 338-339 1988.