

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Slobodanka Pejović Nikolić

**EFEKTI PRODUŽENOG SPAVANJA NA POSPANOST I
PSIHOBIOLOŠKE PARAMETRE POSLE JEDNE RADNE
NEDELJE BLAGE RESTRIKCIJE SPAVANJA**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Slobodanka Pejović Nikolić

**THE EFFECTS OF RECOVERY SLEEP ON SLEEPINESS
AND PSYCHOBIOLOGICAL PARAMETERS AFTER ONE
WORK WEEK OF MILD SLEEP RESTRICTION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

PODACI O MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor: Prof. dr Miroslava Jašović-Gašić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva

Komentor: Prof. dr Alexandros N. Vgontzas, Centar za istraživanje i lečenje poremećaja spavanja, Klinika za psihijatriju Medicinskog centra «Milton Hershey», Medicinski fakultet «Penn State» Univerziteta, SAD

Članovi komisije:

Akademik Prof. dr Vladimir S. Kostić, Klinika za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srpska akademija nauka i umetnosti

Akademik Prof. dr Dušica Lečić-Toševski, Institut za mentalno zdravlje, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srpska akademija nauka i umetnosti

Prof. dr Miodrag Vukčević, Klinika za internu medicinu, Kliničko-bolnički Centar Zemun-Beograd, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Akademik Prof. dr Veselinka Šušić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srpska akademija nauka i umetnosti

Prof. dr Vera Popović-Brkić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Datum odbrane:

Zahvaljujem se:

Mentoru Prof. dr Miroslavi Jašović-Gašić, na ukazanom poverenju i na kontinuiranoj i nesebičnoj pomoći, podršci i ohrabrenju tokom izrade disertacije i edukacije iz psihijatrije;

Komentoru Prof. dr Alexandrosu Vgontzasu, bez koga ne bi bilo moguće sprovesti ovo istraživanje, na nesebičnoj podršci i pomoći u izradi disertacije, na izuzetnoj edukaciji u istraživanju humanog spavanja koja je podstakla moje veliko interesovanje za nauku o spavanju i na stalnoj inspiraciji i motivaciji za učenjem i traganjem za novim saznanjima u medicini spavanja.

Veliku zahvalnost dugujem svim članovima komisije na dragocenim savetima, vremenu i izraženoj volji da učestvuju u stručnoj proceni disertacije.

Zahvaljujem se Prof. dr Edwardu Bixleru na dragocenim savetima iz neurofiziologije spavanja i medicinske statistike, Prof. dr Hung Mo Lin i dr Ilija Kritikou na pomoći prilikom obrade statističkih podataka, istraživačkom koordinatoru Carrie Criley na tehničkoj pomoći prilikom organizacije studije, kao i tehničkom osoblju Centra za istraživanje spavanja Medicinskog fakulteta Univerziteta Penn State koji su doprineli izvođenju studije.

Mojim roditeljima

EFEKTI PRODUŽENOG SPAVANJA NA POSPANOST I PSIHOBIOLOŠKE PARAMETRE POSLE JEDNE RADNE NEDELJE BLAGE RESTRIKCIJE SPAVANJA

REZIME

Uvod. Jedna nedelja blage restrikcije spavanja ima negativne efekte na pospanost, performansu i proinflatatorne citokine i dovodi do povećanja energetskeg unosa. Mnogi pojedinci pokušavaju da prevaziđu navedene štetne efekte spavajući duže preko vikenda. Međutim, efekti produženog spavanja posle blage restrikcije spavanja na sekreciju hormona stresa i hormona koji regulišu apetit, kao i na stepen gladi i energetskeg unos, nisu bili predmet dosadašnjih studija.

Ciljevi istraživanja. Proceniti efekte produženog ("vikend") spavanja posle "jedne radne nedelje" blage restrikcije spavanja na pospanost/budnost, inflamaciju i hormon stresa, kortizol, kao i na energetskeg unos, stepen gladi, i na dvadesetčetvoročasovnu sekreciju cirkulišućeg leptina.

Materijal i metode. Trideset zdravih, mladih muškaraca i žena (prosečne godine starosti \pm SD, 24.7 ± 3.5 , prosečna vrednost ITM \pm SD, 23.6 ± 2.4 kg/m²) učestvovali su u eksperimentalnoj studiji laboratorije za istraživanje spavanja. Studija je trajala 13 dana [4 bazalne noći (8h/noć), posle kojih su usledile 6 noći restrikcije spavanja (6h/noć) i 3 noći produženog spavanja (10h/noć)]. Dvadesetčetvoročasovni profili cirkulišućeg interleukina-6 (IL-6), kortizola i leptina; objektivne i subjektivne dnevne pospanosti (Test višestrukog uspavlivanja i Stendfordska skala pospanosti), neurobihejvioralne performanse (Test psihomotorne vigilnosti), raspoloženja (Profili stanja raspoloženja), energetskeg unos i stepen gladi evaluirani su četvrtog (bazalni period), desetog (posle jedne nedelje restrikcije spavanja) i trineastog dana (posle 2 noći produženog spavanja).

Rezultati. Dvadesetčetvoročasovni serijski nivoi IL-6 u plazmi su značajno porasli u toku restrikcije spavanja, dok su se posle produženog spavanja vratili na bazalne nivoe. Dvadesetčetvoročasovni serijski nivoi kortizola ostali su

nepromenjeni tokom restrikcije spavanja u poređenju sa bazalnim nivoima, ali su bili značajno niži posle produženog spavanja. Subjektivna i objektivna pospanost bile su značajno povećane posle restrikcije spavanja, dok su se posle produženog spavanja vratile na bazalni nivo. Nasuprot tome, neurobihevioralna performansa pogoršala se značajno posle restrikcije spavanja i nije se vratila na bazalni nivo posle produženog spavanja. Step en gladi se nije značajno promenio ni posle restrikcije niti posle produženog spavanja, dok je energets ki unos bio značajno povećan posle restrikcije spavanja i nije se vratio na bazalni nivo posle produženog spavanja. Serijski dvadesetčetvoročasovni nivoi leptina se nisu značajno promenili ni tokom restrikcije spavanja niti tokom produženog spavanja.

Zaključci. Rezultati naše studije su pokazali da produženo spavanje tokom vikenda eliminiše efekte jedne nedelje blage deprivacije spavanja na dnevnu pospanost, umor, raspoloženje, i nivoe IL-6 i snižava nivoe kortizola, ali, sa druge strane, ne koriguje deficite psihomotorne performanse. Dodatno, rezultati naše studije ukazuju na to da produženo spavanje tokom vikenda ne dovodi do smanjenja energetskog unosa, značajno povećanog posle pet uzastopnih dana blage restrikcije spavanja. Navedeni nalazi, izgleda da, nisu povezani ni sa promenama u apetitu i sekreciji leptina, hormona koji učestvuje u regulaciji apetita, niti sa promenama u sekreciji kortizola, hormona stresa. Postoji potreba za dodatnim istraživanjima kako mehanizama tako i dugoročnih posledica ponavljanja nedeljnih ciklusa restrikcije /produženog spavanja na regulaciju telesne težine kod ljudi. Dugoročni efekti ponavljanja nedeljnih ciklusa deprivacije/produženog spavanja, svake nedelje, ostaju nepoznati.

KLJUČNE REČI: restrikcija spavanja, produženo spavanje, pospanost, psihomotorna performansa, kortizol, interleukin-6, leptin, glad, energets ki unos

NAUČNA OBLAST: medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: medicina spavanja

THE EFFECTS OF RECOVERY SLEEP AFTER ONE WORK WEEK OF MILD SLEEP RESTRICTION ON SLEEPINESS AND PSYCHOBIOLOGICAL PARAMETERS

SUMMARY

Introduction. One workweek of mild sleep restriction adversely impacts sleepiness, performance and pro-inflammatory cytokines. Many individuals try to overcome these adverse effects by extending their sleep on weekends. Furthermore, energy intake increases after sleep restriction, however, the effects of extended recovery sleep following prolonged sleep curtailment on hunger, food consumption, and appetite- and stress-regulating hormones have not been studied.

Aims. To assess the effects of extended “weekend” recovery sleep after “one workweek” of mild sleep restriction on sleepiness/alertness, inflammation and stress hormones, as well as on energy intake, hunger, and 24-hour circulating leptin.

Material and methods. Thirty healthy, young men and women (mean age \pm SD, 24.7 ± 3.5 ; mean body mass index \pm SD, $23.6 \pm 2.4 \text{ kg/m}^2$) participated in a sleep laboratory experiment of 13 nights [4 baseline nights (8h/night), followed by 6 sleep restriction nights (6h/night) and 3 recovery nights (10h /night)]. Twenty-four-hour profiles of circulating interleukin-6 (IL-6), cortisol, and leptin; objective and subjective daytime sleepiness (Multiple Sleep Latency Test and Stanford Sleepiness Scale), performance (Psychomotor Vigilance Task), mood (Profile of Mood States), energy intake, and hunger were assessed on days 4 (baseline), 10 (after one week of sleep restriction) and 13 (after 2 nights of recovery sleep).

Results. Serial 24-h IL-6 plasma levels increased significantly during sleep restriction and returned to baseline after recovery sleep. Serial 24-h cortisol levels during restriction did not change compared to baseline, but after recovery they were significantly lower. Subjective and objective sleepiness increased significantly after restriction and returned to baseline after recovery. In contrast, performance deteriorated significantly after restriction and did not improve after recovery. Furthermore, feelings of hunger did not change during either sleep

restriction or recovery, while, energy intake increased significantly during sleep restriction and did not return to baseline after recovery. Serial 24-h leptin levels did not change significantly during either sleep restriction or recovery.

Conclusions. Extended recovery sleep over the weekend reverses the impact of one workweek of mild sleep restriction on daytime sleepiness, fatigue and IL-6 levels, reduces cortisol levels, but does not correct performance deficits. Also, two days of extended sleep do not reverse the increased energy intake associated with 5 consecutive days of sleep restriction. These findings do not appear associated with changes of appetite and the appetite-regulating hormone leptin, or the stress hormone cortisol. Further studies on the mechanisms and long-term effects of a repeated sleep restriction/recovery weekly cycles on weight regulation in humans are needed. The long-term effects of a repeated sleep restriction/sleep recovery weekly cycle in humans remain unknown.

KEY WORDS: recovery sleep, sleep restriction, sleepiness, psychomotor performance, cortisol, IL-6, leptin, hunger, energy intake

ACADEMIC EXPERTISE: medicine

FIELD OF ACADEMIC EXPERTISE: sleep medicine

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija i karakteristike normalnog spavanja	1
1.2. Funkcije spavanja	5
1.3. Mehanizmi regulacije spavanja	7
1.4. Deprivacija spavanja	10
1.5. Efekti restrikcije spavanja na pospanost	12
1.6. Efekti restrikcije spavanja na performansu	16
1.7. Efekti restrikcije spavanja na raspoloženje	19
1.8. Spavanje, stres sistem i efekti restrikcije spavanja na stres sistem	21
1.9. Spavanje, proinflamatorni citokini i efekti restrikcije spavanja na proinflamatorne citokine	27
1.10. Efekti proinflamatornih citokina i HPA osovine na spavanje i pospanost	30
1.11. Spavanje, energetska ravnoteža i efekti deprivacije spavanja sekreciju leptina, apetit i energetske unos	32
1.12. Efekti produženog spavanja posle restrikcije spavanja na pospanost, psihomotornu performansu i sekreciju kortizola i interleukina-6	34
1.13. Efekti produženog spavanja posle restrikcije spavanja na apetit, energetske unos i sekreciju leptina	35
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	38
3. METODE ISTRAŽIVANJA	39
3.1. Ispitanici	39
3.2. Postupak istraživanja	40
3.3. Instrumenti procene	43
3.3.1. Registrovanje spavanja u laboratoriji – polisomnografija (PSG)	43
3.3.2. Aktigrafija	45
3.3.3. Procena dnevne pospanosti i performanse	45
3.3.3.1. Test višestrukog uspavlivanja (MSLT)	45
3.3.3.2. Stanfordska skala pospanosti (SSS)	45
3.3.3.3. Test psihomotorne viglnosti (PVT)	46
3.3.3.4. Profil stanja raspoloženja (POMS)	47
3.3.3.5. Procena stepena gladi i energetskog unosa	47
3.3.3.5.1. Skala za procenu stepena gladi i apetita	47
3.3.3.5.2. Energetske unos	48
3.4. Analiza hormona i citokina	48
3.5. Statistička obrada podataka	49
4. REZULTATI	50

4.1. Arhitektonika bazalnog spavanja, posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja i posle dve noći produženog spavanja	50
4.2. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na dnevnu pospanost i psihomotornu performansu	51
4.2.1. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na objektivna pospanost – Test višestrukog uspavlivanja (MSLT)	51
4.2.2. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na subjektivnu pospanost – Stendfordska skala pospanosti (SSS)	53
4.2.3. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na psihomotornu performansu – Test psihomotorne budnosti (PVT)	55
4.3. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na raspoloženje	55
4.4. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadesetčetvoročasovni sekreciju hormona/citokina	55
4.4.1. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadesetčetvoročasovnu sekreciju kortizola	56
4.4.2. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadesetčetvoročasovnu sekreciju interleukina-6	57
4.4.3. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadesetčetvoročasovnu sekreciju leptina	59
4.5. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na stepen gladi	60
4.6. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na energetski unos	61
4.7. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na vrednosti arterijskog krvnog pritiska i srčanu frekvencu	62
5. DISKUSIJA	64
6. ZAKLJUČCI	72
7. LITERATURA	74

1. UVOD

1.1. Definicija i karakteristike normalnog spavanja

Spavanje je periodični i privremeni prekid budnosti u kome je motorna inaktivacija skoro potpuna, svest o spoljnoj sredini maksimalno smanjena, a prag reaktivnosti i refleksne razdražljivosti je povišen (Šušić, 1970). Laka reverzibilnost koja karakteriše spavanje odvaja ga od patoloških stanja kao što je koma.

Elektrofiziološka merenja (elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG) i elektromiogram (EMG), a koji zajedno čine polisomnogram (PSG)), omogućavaju dokumentovanje aktivnosti i organizacije procesa koji čine spavanje. Moždana aktivnost registrovana EEG-om, očni pokreti registrovani EOG-om i mišićni tonus registrovan EMG-om jasno se razlikuju u budnom stanju i u spavanju, koje se dalje može podeliti na REM (rapid eye movement) i NREM (non-REM) spavanje. Budno stanje, NREM i REM spavanje razlikuju se u stepenu odgovora na stimuluse iz okoline, opštim fiziološkim parametrima, EEG talasima, mišićnom tonusu i mentalnoj aktivnosti (Saper i sar., 2001).

Budno stanje karakteriše EEG aktivnost brze frekvence i niske amplitude, kao i prisustvo brzih očnih pokreta, artefakata od treptanja na EOG-u i EMG aktivnost relativno visoke amplitude. Kada su oči zatvorene javlja se različit stepen alfa aktivnosti (8 - 13 Hz) (Rechtschaffen & Kales, 1968; Carskadon i sar., 2005).

NREM i REM spavanje: Tokom spavanja smenjuju se NREM i REM spavanje. NREM/REM ciklus karakteriše ultradijalni ritam javljanja – svaki ciklus traje u proseku 70 do 100 minuta, posle čega se ponovo javlja novi ciklus NREM/REM spavanja. Jedna noć normalnog spavanja sa biološkom potrebom spavanja koja iznosi oko 8 sati ima između 4 i 6 NREM/REM ciklusa (Carskadon i sar., 2005).

NREM spavanje (Stadijumi 1, 2, 3 i 4): Tokom NREM spavanja kognitivna aktivnost je fragmentisana, a aktivnost organizma se periodično javlja dok osoba prolazi 4 NREM stadijuma spavanja (stadijum 1, 2, 3 i 4), od kojih je svaki jasno definisan promenama na EEG-u (Carskadon i sar., 2005).

Stadijum 1 prve NREM faze spavanja traje između 1 i 7 minuta. Stadijum 1 se obično javlja tokom tranzicije iz budnog stanja u stanje spavanja kao i posle pokreta tela tokom spavanja (Rechtschaffen & Kales, 1968). Osoba se lako budi tokom stadijuma 1 što ukazuje na to da ovaj stadijum karakteriše nizak prag buđenja. Takođe, oko 90% osoba probuđenih tokom stadijuma 1 izjavljuju da nisu zaspali. Stadijum 1 karakterišu spori očni pokreti, EEG aktivnost mešovite frekvence, i nivo mišićnog tonusa koji je ispod nivoa u opuštenom budnom stanju (Rechtschaffen & Kales, 1968; Carskadon i sar., 2005). Posle stadijuma 1, osoba prelazi u stadijum 2 spavanja.

Stadijum 2 spavanja traje između 10 i 25 minuta a karakteriše ga niskovoltirana EEG aktivnost mešovite frekvence. Tokom stadijuma 2 intermitentno se javljaju vretena spavanja («sleep spindels») i K-kompleksi. Vretena spavanja predstavljaju intervale ritmičke EEG aktivnosti frekvence između 12-14 Hz. K-kompleksi su vrsta EEG talasa koji se sastoje od visokovoltiranog negativnog oštrog talasa za kojim odmah sledi pozitivan talas (Rechtschaffen & Kales, 1968; Carskadon i sar., 2005). Kako stadijum 2 napreduje tako se postepeno javlja sporotalasna aktivnost visoke amplitude. Ona se povećava da bi se u jednom momentu ispunili uslovi za prelazak u stadijum 3.

Stadijum 3 karakteriše sporotalasna aktivnost (talasi od 2 Hz ili sporiji) visoke amplitude koja nije veća od 75 mikrovolta, a koja čini minimalno 20% a maksimalno 50% jedne epohe (30 sec) polisomnograma. U prvom NREM/REM ciklusu stadijum 3 traje nekoliko minuta, da bi sa povećanjem visokovoltažne

sporotalasne aktivnosti prešao u stadijum 4 (Rechtschaffen & Kales, 1968; Carskadon i sar., 2005).

Stadijum 4 karakteriše sporotalasna aktivnost (talasi od 2 Hz ili sporiji) visoke amplitude koja se kreće od 75 mikrovolta pa naviše, a koja čini 50% ili više jedne epohe (30 sec) polisomnograma. U prvom NREM/REM ciklusu stadijum 4 traje od 20 do 40 minuta (Rechtschaffen & Kales, 1968; Carskadon i sar., 2005).

Često se u istraživanjima spavanja koriste izrazi sporotalasno spavanje (SWS-slow wave sleep) ili duboko spavanje ili delta spavanje koji se odnose na stadijum 3 i stadijum 4, posmatrane zajedno. I stadijum 3 i stadijum 4 imaju veći prag buđenja («arousal» prag) od ostalih stadijuma (Carskadon i sar., 2005).

REM spavanje: REM spavanje karakteriše EEG aktivnost relativno niske amplitude i mešovite frekvence koja podseća na EEG aktivnost stadijuma 1, epizodično javljanje brzih očnih pokreta i značajno niži nivo EMG aktivnosti. Mišićni tonus reflektovan u EMG aktivnosti je tokom REM-a na svom najnižem nivou u toku spavanja (Jacobson i sar., 1960; Berger i sar., 1961). Iako REM spavanje nije podeljeno na stadijume kao što je slučaj sa NREM-om, smatra se da se REM spavanje sastoji od fazične komponente (koja obuhvata grupe brzih očni pokreta, mišićnih trzaja, ponto-genikulo-okcipitalnih šiljaka i slično) i tonične komponente (koja podrazumeva trajanje REM spavanja) (Šušić, 2007).

Distribucija stadijuma spavanja tokom normalnog noćnog spavanja: Iako se tokom noćnog spavanja ciklira između NREM-a i REM-a svakih 1.5 do 2 sata, vreme provedeno u različitim stadijumima nije jednako. U NREM se provede najveći deo spavanja (75% - 80%). Konkretno, oko 2% do 5% se provede u stadijumu 1, 45% do 55% u stadijumu 2, u stadijumu 3 oko 3% do 8% i u stadijumu 4 od 10% do 15%. Oko 20% do 25 % otpada na REM spavanje, dok oko 5% čini budno stanje koje prekida spavanje (Carskadon i sar., 2005). Takođe, treba napomenuti da je SWS najzastupljeniji u prvoj trećini noći.

Nasuprot tome REM spavanje je najzastupljenije u zadnjoj trećini noći (REM periodi su duži i intenzivniji kako se približava jutro) (Carskadon i sar., 2005; Šušić, 2007).

Faktori koji modifikuju distribuciju stadijuma spavanja: Starosno doba je faktor koji najjače utiče na arhitektoniku spavanja. Sa starenjem, posle maksimalne zastupljenosti tokom detinjstva, stadijumi 3 i 4 se postepeno smanjuju. U kasnijem odraslom dobu, stadijum 1 spavanja, kao i broj i dužina perioda budnog stanja između perioda spavanja se povećavaju. Stadijum 2 i REM spavanje su relativno konstantni tokom životnog ciklusa (Šušić, 2007). Dodatno, tokom adolescencije ceo period spavanja ima tendencu kašnjenja (javlja se vremenski kasnije) a zatim se tokom kasnijeg odraslog doba obično javlja vremenski ranije (Carskadon i sar., 2005).

Prethodna istorija spavanja u vezi sa kvantitetom i kvalitetom spavanja tokom jedne ili više noći koje su prethodile onoj tokom koje se procenjuje spavanje takođe može da utiču na arhitektoniku spavanja. Spavanje osobe koja prethodno nije spavala celu noć karakteriše veća zastupljenost SWS. Spavanje oporavka («recovery sleep») je dužeg trajanja i «dublje» tj. ima veći prag buđenja nego uobičajeno. REM spavanje pokazuje «rebound» fenomen druge ili treće noći oporavka («recovery night»), što znači da SWS ima prednost u odnosu na REM spavanje kada je u pitanju njihovo nadoknađivanje nakon jedne noći potpunog gubitka spavanja (Carskadon i sar., 2005).

Cirkadijalna faza u kojoj se spavanje javi utiče na distribuciju stadijuma spavanja. REM spavanje, naročito, karakteriše cirkadijalna distribucija javljanja koja je maksimalna u jutarnjim časovima. Tako, ukoliko je početak spavanja odložen do ranog jutra, a što je period maksimalnog cirkadijalnog ritma REM stadijuma, onda će REM spavanje dominirati u tom periodu. Čak je moguće i da se spavanje započne pojavom REM faze (Carskadon i sar., 2005).

Temperatura okoline u kojoj osoba spava, upotreba različitih psihofarmaka, kao i alkohola i psihoaktivnih supstanci, ali i različiti poremećaji spavanja dovode do promene distribucije stadijuma spavanja (Carskadon i sar., 2005).

1.2. Funkcije spavanja

Funkcija spavanja je tema koja je predmet intenzivne debate decenijama. Tokom godina formulirano je više teorije moguće funkcije spavanja i ritma spavanje/budnost:

Etološka teorija: Prema ovoj teoriji spavanjem se kontroliše sistem ponašanja koji obezbeđuje preživljavanje (Šušić, 2005). Ukupno vreme spavanja, u filogenetskim formama spavanja, kreće se od vrlo kratkog vremena pa do više od 15 časova i do mogućih 24 časa (Šušić, 2005). Spavanjem se postiže odgovarajući period biološke inaktivnosti. Na taj način se ritam budnost/spavanje usklađuje sa okolnostima životne sredine evolucionu ulogu spavanja (Šušić, 2007).

Restorativna teorija: Ova teorija podrazumeva da tokom spavanja dolazi do oporavka fizioloških, neuroloških i psiholoških stanja. NREM spavanje restorativno deluje na telesna tkiva a REM spavanje igra važnu ulogu u restoraciji kortikalnih funkcija koje su u osnovi svesti, učenja i pamćenja (Šušić, 2005). Tokom NREM spavanja dolazi do promena koje su u vezi sa fizičkim zamorom, sekrecijom hormona rasta, starenjem, brzinom ćelijske deobe i proteinskom sintezom. Tokom REM spavanja dolazi do promena u sinapsama koje su intenzivno aktivne tokom budnog stanja (Šušić, 2005). Totalna ili parcijalna deprivacija spavanja dovodi do značajnih promena u aktivnosti imunog sistema, što ukazuje na to da spavanje ima ulogu i u imunoj odbrani organizma (Vgontzas i sar., 1999; Vgontzas i sar., 2004; Pejovic & Vgontzas, 2010; Haack i sar., 2007; Spiegel i sar., 2002). Gubitak spavanja (potpuna i delimična

deprivacija spavanja) povezan je sa poremećajem metabolizma glukoze i razvojem insulinske rezistencije (Spiegel i sar., 1999; Van Cauter i sar., 2005).

Teorija optimizacije funkcije budnosti: Istraživanja su pokazala da je deprivacija spavanja povezana sa smanjenjem subjektivnog stepena budnosti i pažnje (Belenky i sar., 2003; Van Dongen i sar., 2003; Banks i sar., 2010; Vgontzas i sar., 2007). Takođe, u velikom broju studija je pokazan značajan negativan efekat deprivacije spavanja na objektivni stepen budnosti, na osnovu procene neurobihevioralne performanse i pospanosti (Pilcher i sar., 1996; Dinger i sar., 1997; Van Dongen i sar., 2003; Belenky i sar., 2003; Vgontzas i sar., 2004).

Teorija konzervacije energije: Spavanje omogućava mirovanje i ograničenje metaboličke potrošnje i ono je aktivni moždani mehanizam koji omogućava sisarima i pticama konzervaciju energije i smanjenje prekomernih zahteva homeostatskih procesa (Šušić, 2005).

Teorija učenja i integracije iskustava: Funkcija učenja poboljšava se spavanjem i smanjuje usled skraćivanja spavanja (Stockgold i sar., 2000; Rasch & Born, 2013). Dodatno, novija istraživanja pokazuju značajnu ulogu sporotalasnog spavanja u konsolidaciji memorije, dok je ranije pokazano da se tokom REM faza spavanja aktivira limbički sistem, što ukazuje na ulogu REM spavanja u obradi emocija (Nofzinger i sar., 1997; Rasch & Born, 2013). Navedeni rezultati ukazuju na ulogu spavanja u održavanju kognitivnih funkcija, akumuliranju i integraciji iskustava i poboljšanju učenja.

Teorija opstanka: Istraživanja su pokazala da ekstremna deprivacija spavanja dovodi do smrti eksperimentalnih životinja (Rechtschaffen i sar., 1989; Rechtschaffen & Bergmann, 1995; Rechtschaffen, 1998). Kod ljudi, epidemiološke studije ukazuju na vezu između ekstremnih dužina spavanja (dužina spavanja manja od 5 sati i dužina spavanja veća od 9 sati) i mortaliteta

(Kripke i sar., 2002; Kripke i sar., 2011; Tamakoshi i sar., 2004). S druge strane, mnogi poremećaji spavanja imaju negativne efekte na somatsko i mentalno zdravlje. Hronična insomnija je povezana sa povećanim rizikom za razvoj depresije (Riemann i sar., 2003), hipertenzije i diabetesa (Vgontzas i sar., 2008; Vgontzas i sar., 2009; Vgontzas i sar., 2010; Jašović-Gašić & Marić, 2003). Obstruktivna apneja u spavanju je povezana sa povećanim rizikom od pojave kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije i cerebrovaskularnih insulta (Peppard i sar., 2000, Vgontzas i sar., 2005). Poremećaj ponašanja u REM spavanju je povezan sa povećanim rizikom za razvoj Parkinsonove bolesti i demencije sa Levijevim telima (Turner i sar., 2002). Dodatno, većina mentalnih poremećaja značajno utiče na kvalitet i kvantitet spavanja (Lečić-Toševski i sar., 2007). Stoga je adekvatno spavanje neophodno za održavanje optimalnog somatskog i mentalnog zdravlja.

1.3. Mehanizmi regulacije spavanja

Dvoprocesni model regulacije spavanja

Spavanje je regulisano pomoću dva primarna neurobiološka procesa: homeostatskog i cirkadijalnog procesa (Borbely i sar., 1999.)

Homeostatski proces ili proces S (spavanje - zavisni proces) je proces koji predstavlja odnos vremena provedenog u spavanju i vremena provedenog u budnom stanju. Ovaj proces može da bude opisan kao izgradnja homeostatskog pritiska spavanja tokom budnosti, i kao smanjenje ovog pritiska tokom perioda spavanja. Homeostatski pritisak spavanja je proporcionalan količini «delta EEG» aktivnosti tokom NREM spavanja (Easton i sar., 2004).

Cirkadijalni proces ili proces C (spavanje - nezavisni proces) je endogeni cirkadijalni ritam (24-časovni ciklus), kojim vlada biološki časovnik smešten u paru suprahijazmatskih jedara hipotalamusa (Easton i sar., 2004). Cirkadijalni proces postavlja budnost u toku dana, a spavanje u toku noći i obezbeđuje

pritisak budnosti (Edgar i sar., 1993; Easton i sar., 2004). Najjači je u toku ranih večernjih časova, a najslabiji u ranim jutarnjim časovima.

Homeostatski i cirkadijalni proces funkcionišu suprotno jedan drugom u cilju održavanja budnosti tokom dana (Borbely i sar., 1999; Dijk i sar., 1994). U jutarnjim časovima homeostatski pritisak spavanja nije u tolikoj meri prisutan i skoro i da nema cirkadijalnog pritiska budnosti (Borbely i sar., 1999; Dijk i sar., 1994). Tokom dana se homeostatski pritisak spavanja i cirkadijalni pritisak budnosti povećavaju što rezultira stabilnim pritiskom budnosti tokom celog dana, odnosno konsolidovanim periodima budnosti. Homeostatski i cirkadijalni procesi funkcionišu zajedno tokom noći na izazivanju i održavanju spavanja (Borbely i sar., 1999; Dijk i sar., 1994). U početku noći, pre početka spavanja, cirkadijalni pritisak budnosti se postepeno povlači, dok se homeostatski pritisak spavanja i dalje akumulira što rezultira početkom spavanja (Borbely i sar., 1999; Dijk i sar., 1994). U toku spavanja, homeostatski pritisak spavanja se postepeno smanjuje paralelno sa daljim smanjenjem cirkadijalnog pritiska za budnost, što rezultira konsolidovanim periodima spavanja. Ujutro se cirkadijalni pritisak budnosti opet postepeno povećava i premašuje homeostatski pritisak spavanja, koji skoro da je i nestao. Tada se pojavljuje spontano buđenje, i ciklus započinje opet sa homeostatskim i cirkadijalnim procesima, koji rade suprotno jedan drugome, kako bi izazvali i održali budnost (Dijk i sar., 2002; Borbely i sar., 1999; Mallis i sar., 2004).

Homeostaza NREM spavanja

Eksperimentalno ispitivanje homeostaze NREM spavanja obavlja se deprivacijom spavanja i primenom dnevnog spavanja (Vgontzas i sar., 2007). Pritisak spavanja se eksperimentalno može pojačati produženjem perioda budnosti. Već duže vreme se zna da deprivacija spavanja dovodi do povećanja SWS, tokom noći oporavka («recovery night») (Borbely, 1982). Webb i Agnew su bili među prvim istraživačima spavanja koji su pokazali da se SWS povećava sa vremenom provedenim u budnom stanju (Webb & Agnew, 1971). Povećanje

SWS posle deprivacije spavanja potvrđeno je u više studija, i na ljudima i na drugim sisarima (Borbély i sar., 1992; Tobler i sar., 1995). Pokazano je da je opseg povećanja SWS funkcija dužine prethodne budnosti (Tobler i sar., 1986; Tobler i sar., 1990; Dijk i sar., 1990). Pritisak spavanja se može i smanjiti pomoću dnevnog spavanja. Dnevno spavanje, u ranijim delovima dana, sadrži manju količinu SWS nego kada se spava kasnije, tokom dana (Maron i sar., 1964; Knowles i sar., 1990). Studije pokazuju redukciju SWS u noćnom spavanju, posle dnevnog spavanja kasno popodne ili rano uveče, ali ne i posle jutarnjeg dnevnog spavanja (Feinberg i sar., 1985; Knowles i sar., 1986; Knowles i sar., 1990; Karacan i sar., 1970).

Homeostaza REM spavanja

REM spavanje je, takođe, regulisano homeostatskim mehanizmima. Produžena deprivacija spavanja dovodi do povećanja REM spavanja, ali je to povećanje, tokom noći oporavka, odloženo i traje duže nego povećanje sporotalasnog spavanja (Berger i sar., 1962). Sve više je dokaza da je inhibitorna aktivnost NREM-a ta koja, možda, sprečava potpunu manifestaciju homeostaze REM spavanja (Beersma i sar., 1990; Brun i sar. 1998; Brunner i sar., 1990; Brunner i sar., 1993). U različitim eksperimentima, «rebound REM spavanja» javljao se, ili na kraju perioda spavanja kada je potreba za sporotalasnim spavanjem bila niska, ili pri delimičnoj deprivaciji spavanja kada je potreba za sporotalasnim spavanjem bila znatno niža od potrebe za REM spavanjem (Beersma i sar., 1990; Brunner i sar., 1990; Brunner i sar., 1993). Ukratko, ukoliko je potreba za sporotalasnim spavanjem velika, manifestacija homeostaze REM spavanja je suprimirana.

Neurofiziološki mehanizmi regulacije spavanja/budnosti

Budno stanje je stanje kortikalne budnosti («arousal») koje se održava pomoću interakcije dva glavna centra budnosti: hipotalamusa i ascedentnog retikularnog

aktivirajućeg sistema (ARAS). Hipotalamus integriše informacije o metaboličkom statusu, pamćenju, raspoloženju, homeostatskim potrebama i okruženju i šalje ih ka bazi mozga, moždanom stablu i korteksu u cilju regulacije budnosti (Stahl, 2005). ARAS je heterogena formacija koju čine jedra moždanog stabla, i koja prima senzorne i visceralne nadražaje, a zauzvrat, šalje ekscitatorne i modulatorne nadražaje ka kortikalnim i subkortikalnim strukturama, i na taj način pokreće i moduliše budnost – «arousal» (Stahl, 2005).

Hipotalamus je sedište «prekidača» ciklusa spavanje/budnost. Kontinuirana povratna sprega oscilira između spavanja i budnog stanja. Tuberomamilarno jedro (TMN) je promoter budnosti koji aktivno učestvuje u promociji kortikalne ekscitacije istovremeno inhibišući promotera spavanja – ventrolateralno preoptičko jedro (VLPO). Kada je vreme spavanja, VLPO preuzima vođstvo, inhibišući TMN, da bi suprimiralo budnost (Stahl, 2005).

Iako je veliki broj neurotransmitera uključen u regulaciju spavanja/budnosti, njihove aktivnosti u vezi sa tim su složene i često izgledaju kontradiktorne (Zoltoski i sar., 1999). Uopšteno govoreći, izgleda da neurotransmiteri uključujući acetilholin, histamin, serotonin, norepinefrin i hipokretin promovišu budnost. S druge strane, γ -aminobuterična kiselina (GABA) i galanin su najjače povezani sa inhibitornim procesim koji promovišu NREM spavanje. Supstance kao što su citokini i različiti hormoni (kortizol), takođe utiču na spavanje/budnost (Vgontzas i sar., 1999; Vgontzas i sar., 2004).

1.4. Deprivacija spavanja

Istraživanje spavanja ima relativno kratku istoriju u odnosu na druge oblasti medicine. Deprivacija spavanja bila je i dalje jeste jedan od glavnih pristupa u studijama koje su bave rasvetljavanjem funkcije spavanja.

Deprivacija spavanja je delimično ili skoro potpuno uskraćivanje spavanja jednom organizmu (Kushida, 2005). Potpuno odsustvo spavanja ne može se eksperimentalno postići zbog činjenice da ne postoji „idealna“ procedura deprivacije spavanja koja bi tehnički mogla da, u potpunosti, eliminiše spavanje. Sa deprivacijom spavanja, posebno u dugom periodu, progresivno se akumulira «dug spavanju» («sleep debt») koji rezultira sve većim i većim naporom da bi se održala budnost (Chen i sar., 2005).

Mikrospavanje, koje obično veoma kratko traje da bi se detektovalo i sprečilo, nezaobilazna je posledica deprivacije spavanja, a akumulacija ovih veoma kratkih perioda spavanja se sabira u značajnu količinu spavanja, ukoliko se deprivacioni period produžava (Chen i sar., 2005).

Postoji nekoliko tipova eksperimentalne deprivacije spavanja:

Potpuna ili totalna deprivacija se obično definiše kao vreme od poslednjeg perioda spavanja (Bonnet & Arand, 2003).

Delimična ili parcijalna deprivacija se obično definiše vremenom trajanja skraćenog perioda spavanja i hronicitetom skraćenog rasporeda spavanja (Kushida, 2005). Delimična deprivacija spavanja se može odnositi na dva različita obrasca (paradigme):

(1) kada je dužina perioda spavanja smanjena u odnosu na dužinu tokom bazalnog („baseline“) spavanja bez obzira na stanje ili stadijum spavanja;

(2) kada je delimična deprivacija spavanja ili specifična za stanje spavanja (NREM ili REM spavanje) ili za određeni NREM stadijum spavanja (Bonnet & Arand, 2003).

Treba naglasiti da svako uskraćivanje određenog stanja/stadijuma spavanja utiče na drugo stanje ili na ostale stadijume spavanja.

Fragmentacija spavanja je poseban vid deprivacije spavanja koji podrazumeva buđenje ispitanika tokom spavanja i isto tako može biti ili specifična za

stanje/stadijum spavanja (na pr. buđenje pacijenta samo tokom REM spavanja) ili ne (Bonnet & Arand, 2003).

Spavanje može biti uskraćeno i prirodnim putem tj. prisustvom kako različitih poremećaja spavanja tako i različitih mentalnih i somatskih poremećaja koji remete spavanje ili dovode do njegove fragmenatcije (Kushida, 2005).

Uprkos svim, do sada, sprovednim studijama o deprivaciji spavanja, funkcija spavanja ostaje nerazjašnjena. Zanimljiva je tvrdnja Rechtschaffen-a, pionira u oblasti istraživanja funkcija spavanja: „Efekti deprivacije spavanja, sami po sebi, neće nam otkriti funkciju spavanja; a verovanje da je jednostavan deficit jednak jednačini funkcije je sasvim naivno“ (Kushida, 2005). Ipak, deprivacija spavanja je najbolji raspoloživi metod istraživanja funkcije spavanja (Kushida, 2005).

1.5. Efekti restrikcije spavanja na pospanost

Pospanost je tegoba koja se javlja u 10 do 25% populacije, u zavisnosti od definicije koja se koristi (Kryger i sar., 2011). Pospanost, kao simptom; bila je decenijama zanemarivana. Kasnih 60-ih godina XX veka, prisustvo pospanosti počelo je da biva predmet naučnih studija, iz čijih rezultata je proisteklo priznavanja prekomerne dnevne pospanosti (EDS – excessive daytime sleepiness) kao ozbiljnog zdravstvenog poremećaja (Kryger i sar., 2011). Tokom vremena, razvijene su metode za otkrivanje i definisanje pospanosti čiji je rezultat značajan broj studija o prirodi pospanosti kao i njenim parametrima u kliničkoj i opštoj populaciji (Carskadon & Dement, 2011).

Pospanost je, prema konsenzusu istraživača spavanja, stanje osnovne fiziološke potrebe za spavanjem, kao što glad predstavlja fiziološku potrebu za hranom (Carskadon & Dement, 1982). Predloženi su različiti "tipovi" pospanosti: "normalna" pospanost koja je rezultat cirkadijalnog ritma i "patološka" pospanost koja je rezultat izmenjenog rasporeda spavanja (Cluydts i sar., 2002; Moldofsky,

1992). Dalje, u okviru "patološke" pospanosti može postojati: "uobičajena" pospanost, kao stabilno stanje koje predstavlja simptom određenih poremećaja spavanja (idiopatska hipersomnija, narkolepsija, apnea u spavanju) ili "povremena" pospanost kao rezultat određenih provocirajućih faktora (lekovi, džet leg) (Moldofsky, 1992). Drugi autori su predložili podelu pospanosti na: "izbornu" pospanost, koja se odnosi na lakoću zaspivanja u socijalno prihvaćenim situacijama i "prekomernu", koja se odnosi na pospanost koja je prisutna u trenucima kad se od individue očekuje da je budna ili u trenucima kada individua želi da ostane budna (Carskadon & Dement, 1982). Konačno, najčešće se koristi podela pospanosti na fiziološku tj. sklonost ka spavanju ili subjektivnu pospanost tj. subjektivnu percepciju signala potrebe za spavanjem (Cluydts i sar., 2002). Fiziološka pospanost ne mora uvek da se ispolji jer subjektivni osećaj pospanosti i njegovi bihevioralni korelati (zevanje, trljanje očiju, dremanje na momente uz klimanje glavom) mogu biti smanjeni u prisustvu konkurentnih potreba (pr. glad, žeđ), uzbuđenja, tokom vežbanja ili u uslovima visoke motivacije (Carskadon & Dement, 1982; Kryger i sar., 2011). Značajno je napomenuti da često postoji nesklad između stepena pospanosti procenjenog korišćenjem subjektivnih testova pospanosti, kao što je Stenfordska skala pospanosti (SSS - Stanford Sleepiness Scale) i stepena pospanosti procenjenog objektivnim testovima pospanosti, kao što je Test višestrukog uspavlivanja (MSLT- Multiple Sleep Latency Test) (Hoddes i sar., 1973; Carskadon & Dement, 1982). Navedeni nesklad između rezultata dobijenih pomoću subjektivnih u poređenju sa objektivnim instrumentima procene pospanosti tipično se javlja kod najpospanijih osoba, koje negiraju pospanost uprkos značajnim objektivnim indikatorima pospanosti (Dement & Carskadon, 1981; Richardson i sar., 2002). Smanjena osetljivost na hroničnu pospanost je verovatno objašnjenje za primećeni disparitet (Kryger i sar., 2011).

S druge strane, posle jedne noći potpune deprivacije spavanja, osobe koje prethodno nisu bile pospane prilično su bile tačne u proceni subjektivne pospanosti, u poređenju sa objektivnom pospanošću procenjenom povećanjem

teta aktivnosti na EEG-u tokom testa simulacije vožnje (Horne & Baulk, 2003). Studije su pokazale da se, kada je u pitanju deprivacija spavanja koja je blaga i postepena, javlja kompenzacija za kognitivne i bihevioralne efekte eksperimentalno izazvane restrikcije spavanja i povećane pospanosti (Carskadon & Dement, 2005). Ovo odsustvo očigledne bihevioralne deficijencije moguće je da doprinosi disparitetu u proceni subjektivne i objektivno merene pospanosti kod hronično pospanih osoba (Drake i sar., 2001). Da li je pospanost prisutna i u kom intenzitetu može se zaključiti na osnovu toga koliko brzo se javlja početak spavanja, koliko lako se spavanje može poremetiti, i koliko dugo spavanje traje (Carskadon & Dement, 1982; Kryger i sar., 2011).

Ispoljavanje blage do umerene pospanosti može biti maskirano brojnim faktorima koji deluju razbuđujuće kao što su motivacija, okruženje, položaj tela, aktivnost, svetlost i konzumiranje hrane (Bonnet & Arand 1998; Bonnet & Arand 2001). Međutim, ukoliko je pospanost jaka i traje, smanjuje se mogućnost njenog maskiranja. Suprotno tome, fiziološki budna osoba neće biti pospana ni u najuspavljajućim okolnostima (tokom duge monotone vožnje, tokom monotonih predavanja, posle obilnih obroka, boravak u toploj prostoriji). Navedene situacije će dovesti do manifestacije prekomerne dnevne pospanosti ukoliko ista postoji, ali je neće prouzrokovati (Carskadon & Dement, 2005).

Objektivnu tj. fiziološku pospanost karakteriše bifazičnost koja je primećena kada su zdrave mlade i zdrave starije osobe testirane svakih dva sata u toku dvadesetčetiri časa uz pomoć objektivnog Testa višestrukog uspavlivanja (Richardson, 1982). U toku perioda spavanja od 11h 30min do 08h, testiranje latence spavanja, markera pospanosti, bilo je postignuto buđenjem ispitanika svakih petnaest minuta a zatim dozvoljavanjem da opet zaspu. Primećena su dva «pada» budnosti (tj. perioda intenzivne pospanosti) – jedno tokom noćnih sati (između 02h i 06h ujutro) i drugo tokom dnevnih sati (od 14h do 18h) (Richardson, 1982).

Deprivacija ili restrikcija spavanja dovode do povećanja stepena pospanosti, dok se spavanjem pospanost smanjuje. U porastu je velika učestalost deprivacije spavanja u svetu, usled zahteva modernog načina života koji ugrožavaju ciklus spavanja/budnosti kod ljudi. Posledice deprivacije spavanja mogu da budu vrlo značajne, uključujući saobraćajne i industrijske nesreće, negativne socio-ekonomske i zdravstvene promene, i smanjenu efikasnost u učenju i radu. Velike industrijske katastrofe, kao što su Černobil i «Three Mile Island», i ozbiljne nesreće kao što su nasukavanje Exxon Valdez-a ili pad Space Shuttle Challenger-a, izazvane su greškama u proceni, za koje je dokazano da su, delimično, bile posledica pospanosti na poslu (Mitler i sar., 1988).

Najočiglednija posledica gubitka spavanja je prekomerna pospanost. Do danas je urađen veliki broj studija na temu uticaja deprivacije spavanja na subjektivne i objektivne mere pospanosti. Samo jedna noć totalne deprivacije spavanja može da smanji latencu spavanja (vremenski interval između odlaska u krevet i početka spavanja) na MSLT-u za 60% (Bonnet & Arand, 2005). Carskadon i Dement su merili latencu spavanja MSLT-om kod ispitanika koji su bili izloženi restrikciji spavanja po 5 sati svaku noć, u periodu od 7 konsektivnih noći. Latenca spavanja se postepeno, značajno, smanjivala posle svake naredne noći restrikcije spavanja u poređenju sa bazalnim vrednostima (Carskadon & Dement, 1982). Opisani dozno zavisni efekat hronične restrikcije spavanja pokazan je tokom studije ispitivanja spavanja profesionalnih vozača u trajanju od 7 dana, tokom koje je spavanje bilo skraćeno na 3h ili 5h dnevno, kao i u nedavnoj eksperimentalnoj studiji Banks-a i saradnika, koja je uključila veliki broj zdravih ispitanika mlade i srednje životne dobi, u kojoj je spavanje bilo skraćeno na 4 sata dnevno tokom 5 dana (Belenky i sar., 2003; Banks i sar., 2010). Pored toga, istraživanje Vgontzas-a i saradnika pokazalo je da čak i blaga restrikcija spavanja (smanjenje dužine spavanja 2 sata dnevno tokom nedelju dana), kod zdravih mladih ispitanika, dovodi do značajnog povećanja dnevne pospanosti tj. značajnog pada srednjih dnevni i pojedinačnih vrednosti (u 9h, 12h, 15h, 17h, 19h i 21h) latenci spavanja (Vgontzas i sar., 2004).

1.6. Efekti restrikcije spavanja na neurobihevioralnu performansu

U studijama deprivacije spavanja, ispitivanje neurobihevioralne performanse podrazumeva, prvenstveno, ispitivanje stepena psihomotorne budnosti (tj. preciznosti). Procena psihomotorne budnosti odnosi se na reakciono vreme i održavanje pažnje, a to su osnovne crte širokog opsega ljudske performanse. U tu svrhu, u istraživanjima spavanja, najčešće korišćeni test jeste test psihomotorne vigilonosti (PVT – psychomotor vigilance task). Njim se precizno meri, obično na svaka dva sata budnog stanja, promena stepena psihomotorne performanse kao rezultat gubitka spavanja ili cirkadijalne ritmičnosti (Dinges & Powell, 1985; Dorrian & Dinges, 2005). PVT zahteva kontinuiranu pažnju da bi se detektovali stimulusi koji se nasumično pojavljuju, a rezultati PVT-a ne zavise od procesa učenja i individualne sklonosti ka rešavanju ovakve vrste zadataka (Dinges & Powell, 1985). Dokazano je da ovakav jednostavan instrument, koji zahteva visok stepen aktivne pažnje, jeste pouzdan, validan i senzitivn test procene efekata deprivacije spavanja na neurobihevioralnu performansu (Durmer & Dinges, 2005).

Studija o potpunoj deprivaciji spavanja, u trajanju od 88 sati, pokazala je značajno povećanje srednjeg broja omaški i transformisanih 10% najbržih reakcionih vremena na PVT-u, što ukazuje na značajan pad psihomotorne budnosti (Doran i sar., 2001). Sa svakim danom deprivacije, vrednosti spomenutih parametara su se povećavale tj. performansa je opadala, što se može shvatiti kao posledica akumulacije homeostatskog pritiska spavanja u sve dužem odsustvu spavanja. Dodatno, noćna performansa je konstantno bila lošija od dnevne (Doran i sar., 2001). Ovaj temporalni obrazac može da se objasni interakcijom homeostatskog i cirkadijalnog procesa regulacije spavanja/budnosti, odnosno time da je cirkadijalni pritisak budnosti bio jači tokom dana.

Istraživanja su pokazala da su posledice hronične restrikcije spavanja vezane za neurobihejvioralnu performansu kumulativne. Dinges i saradnici posmatrali su 16 zdravih mladih osoba kojima je spavanje bilo ograničeno na 33% ispod uobičajenog trajanja, ili u proseku na 4.98 sati svake noći u trajanju od 7 konsektivnih noći (Dinges i sar., 1997). Učestalost i trajanje greški merenih PVT-om značajno su se uvećali. Povećana pospanost i deficiti u uspešnosti u radu nastavili su se i posle sedmog dana restrikcije. Isto tako, u studiji ispitivanja spavanja profesionalnih vozača u trajanju od 7 dana, tokom koje je spavanje bilo skraćeno na 3h ili 5h dnevno, detektovano je pogoršanje u neurobihejvioralnoj performansi tokom nedelje restrikcije spavanja (Belenky i sar., 2003). Kumulativni efekti restrikcije spavanja na performansu pokazani su i u nedavnoj eksperimentalnoj studiji Banks-a i saradnika, u kojoj je spavanje zdravih ispitanika mlade i srednje životne dobi bilo skraćeno na 4 sata dnevno tokom 5 dana (Banks i sar., 2010). Pored toga, čak i blaga restrikcija spavanja (smanjenje dužine spavanja 2 sata dnevno tokom nedelju dana), kod zdravih mladih ispitanika, dovodi do značajnog smanjenja neurobihejvioralne performanse merene PVT-om (Vgontzas i sar., 2004). U još jednoj studiji, posledice hronične restrikcije spavanja od 4 do 6 sati na noć, u trajanju od preko 14 konsektivnih dana, upoređene su sa posledicama totalne deprivacije spavanja u toku 3 noći bez spavanja (Van Dongen i sar., 2003). Hronična restrikcija spavanja je rezultirala značajnim, kumulativnim, dozno zavisnim deficitima u kognitivnim procesima prilikom svih zadataka. Totalna deprivacija spavanja je rezultirala u disproporcionalno velikim neurobihejvioralnim deficitima. Kumulativno budno stanje koje je prešlo 15.84 sata, bilo je prediktor omaški u performansi, u svim eksperimentalnim stanjima. Zanimljivo je pomenuti da je subjektivno bodovanje pospanosti pokazalo akutno reagovanje na restrikciju spavanja, ali uz samo malo povećanje u narednim danima, što ukazuje na to da ispitanici uglavnom nisu bili svesni svog, sve većeg, kognitivnog deficita (Van Dongen i sar., 2003). Još jedna meta-analiza podataka 27 studija dovodi do zaključka da su duži periodi totalne deprivacije spavanja imali veći efekat na neurobihejvioralnu performansu, a da je

brzina performanse bila više pogođena nego njena preciznost (Koslowsky & Babkoff, 1992).

Neke osobe su manje, a neke više, pogođene deprivacijom spavanja. Van Dongen i saradnici pronašli su da se, pod precizno kontrolisanim laboratorijskim uslovima, neurobihejvioralni pad koji je prouzrokovan gubitkom spavanja, značajno razlikovao od osobe do osobe, što ukazuje na individualnu razliku u osetljivosti performanse posle gubitka spavanja (Van Dongen i sar., 2004). Predloženo je da se navedena varijabilnost među individuama uzima u obzir pri interpretaciji eksperimenata u oblasti deprivacije spavanja. Konačno, nedavne genetske studije ukazale su na povezanost vulnerabilnosti na restrikciju spavanja i "clock" gena i gena povezanih sa određenim poremećajima spavanja kao što je narkolepsija (Goel i sar., 2009; Goel i sar., 2010).

Kada se govori o ispitivanju performanse posle deprivacije spavanja, a ukoliko je u eksperiment uključeno i dnevno spavanje, treba spomenuti fenomen inercije spavanja. Strategija dnevnog spavanja ima negativan efekat - pojavu inercije spavanja, koja obuhvata slabljenje kognitivne performanse, a koja se obično javlja odmah posle buđenja (Dinges, 1990). Inercija spavanja je posebno vidljiva u uslovima gubitka spavanja i tokom cirkadijalne noći (Naitoh i sar., 1988; Dinges & Powell, 1985; Balkin & Badia, 1988). Stoga, izgleda da je intenzitet inercije spavanja funkcija povećanog homeostatskog pritiska spavanja i smanjenog cirkadijalnog pritiska budnosti. U situacijama u kojima nije neophodna optimalna sposobnost performanse odmah posle buđenja, dnevno spavanje je od koristi kako bi umanjilo efekte gubitka sna. Takođe, vrlo kratko dnevno spavanje (oko 10 minuta) moguće je da donosi neku vrstu oporavka, bez pojave značajnijih nivoa inercije spavanja (Tietzel i sar., 2001). Nekoliko studija je pokazalo poboljšanje neurobihejvioralne performanse posle dnevnog spavanja, čije je trajanje bilo između 15 minuta i 2 sata, a u periodu deprivacije spavanja u trajanju od 36 do 88 sati (Rogers i sar., 2003). Efekti dnevnog spavanja na budnost su manje jasni. Neki autori su objavili studije koje podržavaju tvrdnju da

je efekat dnevnog spavanja na subjektivni osećaj budnosti minimalan ili nikakav, dok drugi autori izveštavaju o podacima koji ukazuju na povećanu objektivnu budnost posle dnevnog spavanja (Rogers i sar., 2003). U studiji Vgontzas-a i saradnika posle dvočasovnog dnevnog spavanja uočeno je značajno poboljšanje objektivne pospanosti, a udruženo sa poboljšanjem subjektivne pospanosti, koje je postalo statistički značajno približno 4 sata posle završetka dnevnog spavanja (Vgontzas i sar., 2007). Odloženo i relativno slabo poboljšanje subjektivne pospanosti u poređenju sa objektivno merenom pospanošću može da ukazuje ili na prolongirane značajne efekte inercije spavanja ili na to da restoracija budnosti nije uspela da dostigne prag neophodan da bi se ispitanici osetili osveženim ili energičnim. Dalje, izgleda da je u pomenutoj studiji dnevno spavanje imalo najjači efekat na objektivnu pospanost (merenu MSLT-jem), dok je poboljšanje neurobihejvioralne performanse (merena PVT-jem) bilo manjeg intenziteta. Moguće je da ovaj disocirani odgovor na dva različita objektivna testa ukazuje na to se njima mere različite funkcije CNS-a iako su u snažnoj korelaciji, na šta ukazuju slični odgovori posle izražene potpune ili delimične deprivacije spavanja (Van Dongen i sar., 2003; Vgontzas i sar., 2004; Vgontzas i sar., 2007). Alternativna objašnjenja za marginalno poboljšanje performanse na PVT-u su da je oporavak pre odložen i/ili da bi duža sesija PVT-a, na primer 30 minuta nasuprot 10 minuta, bila senzitivnija u detektovanju pogoršanja/poboljšanja (Anderson & Horne, 2006). Iako je dvočasovno dnevno spavanje restoriralo budnost do značajnog nivoa, treba naglasiti da taj nivo nije dostigao predeprivacione bazalne nivoe što ukazuje na to da dvočasovno dnevno spavanje nije dovoljno za potpunu restoraciju budnosti i performanse posle jedne noći potpunog nespavanja. Prema tome, strateško dnevno spavanje ne treba da se posmatra kao univerzalna zamena za normalne doze noćnog spavanja.

1.7. Efekti restrikcije spavanja na raspoloženje

Antidepresivan efekat parcijalne ili totalne deprivacije spavanja javlja se kod 30% do 60% depresivnih pacijenata (Giedke & Schwarzler, 2002). Deprivacija

spavanja kod zdravih osoba, posmatrajaću promene raspoloženja u širem smislu, ima negativan efekat na raspoloženje. Konkretno, gubitak spavanja dovodi do povećane iritabilnosti, pospanosti, umora, smanjene energičnosti i do pojave teškoća u koncentraciji (Johnson i sar.,1969; Gerner i sar.,1979). Meta-analizom podataka iz 19 studija deprivacije spavanja došlo se do zaključka da gubitak spavanja u većoj meri utiče na raspoloženje u poređenju sa kognitivnom i motornom performansom (Pilcher i sar., 1996). Uprkos pretpostavci da zbog subjektivne procene može doći do precenjivanja efekata deprivacije spavanja na raspoloženje, autori zaključuju da je veoma izvesno da deprivacija spavanja ima negativan efekat na raspoloženje (Pilcher i sar.,1996).

Istraživanja su pokazala da jedna noć totalne deprivacije spavanja rezultira umorom, povećanjem konfuzije i hostilnosti i smanjenjem energičnosti, na skali Profila stanja raspoloženja (Profile of Mood States - POMS), kao i pogoršanjem na skalama hostilnosti merenih pomoću «Multiple Affect Adjective Check List» (Zuckerman i sar., 1965; Reynolds i sar., 1986; Brindel i sar., 1990; Van Dongen i sar., 2003). Pored toga, studija parcijalne deprivacije spavanja pokazala je da restrikcija spavanja na četiri sata tokom pet uzastopnih dana, sa izuzetkom dve dimenzije raspoloženja (depresivnost, hostilnost), dovodi do značajnog povećanja na subskalama za umor, konfuziju, anksioznost, kao i značajnog povećanja ukupnog POMS skora (odnosno ukupnog poremećaja raspoloženja) i smanjenja na subskali kojom se procenjuje energičnost (Dinges i sar., 1997). Za razliku od parcijalne deprivacije spavanja, potpuna deprivacija spavanja ne dovodi do značajnog povećanja anksioznosti na POMS-u (Dinges i sar.,1997; Van Dongen i sar., 2003). Takođe, zanimljivo je napomenuti da deprivacija spavanja ili nije uopšte ili je minimalno uticala na subjektivno procenjenu depresivnost kod zdravih kontrola merenu POMS subskalom za depresivnost (Reynolds i sar., 1986, Dinges i sar., 1997). Međutim, istraživači su u jednoj studiji primetili pojavu euforije, logoroičnosti, hiperaktivnosti, i povećane komunikativnosti u periodu od oko 4h30min do 06h ujutro, što je izazvalo razmišljanja o mogućem cirkadijalnom efektu (Cutler & Cohen, 1979). Nasuprot

tome, u drugoj studiji o jednoj noći totalne deprivacije spavanja, kod ispitanika je primećena smanjena aktivnost (Vein i sar., 1983).

Isto tako, pokazano je da faktori ličnosti mogu uticati na afektivne promene posle deprivacije spavanja. Zdravi ispitanici sa «unutrašnjim lokusom kontrole», kao, na primer, ispitanici koji duboko veruju da oni sami mogu da utiču na svoju situaciju, iskusili su manje intenzivne ukupne promene raspoloženja nego oni ispitanici koji su imali «spoljašnji lokus kontrole», kao, na primer, oni ispitanici kod kojih su razmišljanja i emocije više podložne spoljašnjim uticajima (Hill i sar., 1996; Blagrove & Akerhurst, 2001). Neuroticizam i ekstraverzija su, takođe, povezani sa negativnim uticajima deprivacije spavanja na raspoloženje (Blagrove & Akerhurst, 2001) što je u skladu sa podacima koji pokazuju da su ispitanici, čije se raspoloženje promenilo, bili «u generalu skloniji konfliktima i neurotičnim reakcijama», kao i da su ekstravertne osobe bili podložnije spoljašnjim motivacionim faktorima od introvertnih osoba (Loveland & Singer, 1959).

1.8. Spavanje, stres sistem i efekti restrikcije spavanja na stres sistem

Hipotalamus-hipofiza (Pituitary)-nadbubreg (Adrenal) (HPA) osovina kontroliše sekreciju kortikotropnog-oslobađajućeg-hormona (CRH–corticotropin-releasing-hormone), adrenokortikotropina (ACTH-adrenocorticotropic hormone) i kortizola. CRH se sintetiše u paraventrikularnim jedrima hipotalamusa ali i na mestima izvan hipotalamusa (nekoliko većinom noradrenergičkih jedara moždanog stabla i njihovih perifernih ogranaka) (Chrousos, 1995). CRH svojim dejstvom na prednji režanj hipofize dovodi do oslobađanja ACTH. ACTH se oslobađa u krvotok, a zatim deluje na korteks nadubrežne žlezde i dovodi do produkcije i oslobađanja kortizola u krvotok (Chrousos, 1995). Kortizol ima različita i raširena dejstva u ljudskom organizmu uključujući i mozak . Između ostalog, kortizol sekundarno inhibira oslobađanje ACTH i CRH-a pomoću negativne povratne sprege (Kaličanin & Lečić-Toševski, 1995). Inhibicija pomoću povratne sprege odvija se posredstvom glukokortikoidnih receptora niskog afiniteta (GR) i

mineralokortikoidnih receptora visokog afiniteta (MR) (Hauger 2000). U mozgu su MR smešteni primarno u hipokampusu, dok su GR široko rasprostranjeni, uključujući hipotalamus, hipofizu i korteks (Vgontzas & Chrousos, 2002; Kaličanin & Lečić-Toševski, 1995).

Sistematičniji pristup odnosu između spavanja i stres sistema prisutan je u poslednje tri decenije. Weitzman i autori su 1983. godine objavili studiju koja je pokazala da spavanje, konkretno SWS, ima inhibitorni efekat na HPA osovinu i sekreciju kortizola (Weitzman i sar., 1983). Od tada su isti rezultati ponovljeni u više studija (Vgontzas & Chrousos, 2002). Suprotno navedenom, centralna administracija CRH-a i sistemska administracija glukokortikoida mogu dovesti do razbuđivanja i budnosti (Chrousos i sar., 1993; Opp i sar., 1995; Vgontzas & Chrousos, 2002). Kod osoba sa normalnim spavanjem, budnost i stadijum 1 spavanja praćeni su povišenim vrednostima kortizola dok je SWS ili «duboko spavanje» povezano sa smanjenjem nivoa kortizola (Born i sar., 1986; Follenius i sar., 1992). Dodatno, kod zdravih osoba, ometanje spavanja u vidu kontinuiranih buđenja, povezano je sa značajnim povećanjem nivoa kortizola u plazmi (Spath-Schwalbe i sar., 1991; Vgontzas i sar., 2007). Isto tako, srednja dvadesetčetvoročasovna vrednost kortizola u plazmi je bila značajno veća u grupi pacijenata sa kraćim ukupnim vremenom spavanja od vrednosti u grupi sa dužim ukupnim vremenom spavanja (Steiger i sar., 1997). Konačno, predloženo je da efekti starenja na sekreciju i dnevno variranje aktivnosti HPA osovine mogu imati ulogu u etiologiji kvantitativno i kvalitativno lošijeg spavanja u starijoj populaciji (Vgontzas i sar., 2007).

REM spavanje, stanje aktivacije CNS koje podseća na nesvesnu budnost (paradoksalno spavanje), povezano je sa povišenom aktivnošću HPA osovine (Vgontzas & Chrousos, 2002; Vgontzas i sar., 2007). Studija u koju su bili uključeni zdravi ispitanici bez poremećaja spavanja pokazala je pozitivnu korelaciju između kvantiteta REM spavanja i urinarne ekskrecije slobodnog kortizola tokom perioda od 24 časa (Vgontzas i sar., 1997). Navedeni rezultati su

u skladu sa koegzistiranjem aktivacije stres sistema i kvalitativnog i kvantitativnog povećanja REM spavanja kod pacijenata obolelih od melanholične depresije (Chrousos & Gold, 1992). U studiji izvedenoj na eksperimentalnim pacovima izloženost hroničnom stresu blagog intenziteta rezultiralo je poremećenim REM spavanjem, uključujući skraćenje latence prvog REM perioda, što podržava validnost predložene povezanosti između stres sistema i mehanizama koji su u osnovi endogene depresije, uključujući promene REM faze spavanja (Cheeta i sar., 1997; Vgontzas i sar., 2007).

Kortikotropni oslobađajući hormon, koji se sintetiše i oslobađa iz parvocelularnih neurona paraventricularnih jedara, je ključni regulator HPA osovine (Chrousos i sar., 1988). Oslobađanje CRH-a je praćeno povećanom sekrecijom ACTH iz prednjeg režnja hipofize i kortizola iz korteksa nadbubrega. CRH ispoljava različite uticaje na ponašanje, uključujući budnost i spavanje. Većina studija primenjena na ljude pokazala je, nezavisno od vrste korišćenog CRH-a (goveđi ili humani), doze, vremena i vrste administracije (bolus ili kontinuirana infuzija) da je spavanje mladih osoba otporno na stimulatívne efekte CRH-a (Born i sar., 1989; Mann i sar., 1995; Kellner i sar., 1997; Vgontzas i sar., 2001; Vgontzas & Chrousos, 2002). Suprotno tome, osobe srednje životne dobi na ekvivalentnu dozu CRH-a odgovorile su značajno većom budnošću i supresijom SWS u poređenju sa bazalnim parametrima (Vgontzas i sar., 2001). Na osnovu dobijenih rezultata autori su zaključili da je spavanje, kod muškaraca srednjih godina, vulnerabilnije na dejstvo hormona stresa i , moguće je, da je rezultat pomenute osetljivosti lošiji kvalitet spavanja u periodima izloženosti stresu. Isto tako, navedeni rezultati ukazuju da promene u samoj fiziologiji spavanja koje se deševaju u srednjim godinama mogu igrati važnu ulogu u izraženom povećanju prevalencije insomnije u srednjoj dobi (Vgontzas i sar., 2001; Vgontzas i sar., 2007). Dodatno, periferna administracija CRH-a dovodi do supresije REM spavanja, i taj efekat je izraženiji kod mladih nego kod osoba srednje životne dobi (Vgontzas i sar., 2001).

Administracija ACTH i njegovih analoga kod ljudi povezana je sa generalizovanom aktivacijom CNS-a koja podrazumeva, između ostalog, smanjenje vremena spavanja i efikasnosti spavanja kao i produženje latence uspavlivanja (Steiger i sar., 1997). Kontinuirana administracija ACTH-a dovodi do izražene redukcije REM spavanja.

Administracija glukokortikoida dovodi do jake supresije REM spavanja (Gillin i sar., 1972). Isto tako, u nekim studijama je pokazano da je kontinuirana ili pulsna noćna administracija kortizola paradoksalno dovela do umerenog povećanja SWS uz već utvrđeno smanjenje REM spavanja (Born i sar., 1989; Steiger i sar., 1998). Veruje se da su suprotni efekti kortizola i CRH na SWS, rezultat povratne inhibicije CRH od strane kortizola (Vgontzas & Chrousos, 2002). Suprotno tome, antagonist glukokortikoida mifepriston je značajno poremetio spavanje zdravih kontrola (Wiedemann i sar., 1994). U kliničkoj praksi, upotreba glukokortikoida remeti spavanje, što je pokazano u multicentričnoj studiji u kojoj je poremećeno spavanje je bilo jedan od najčešćih neželjenih efekata kratkoročne terapije steroidima (Chrousos i sar., 1993). Administracija mineralokortikoida nije povezana sa značajnijim promenama arhitektonike spavanja (Vgontzas i sar., 2002).

Normalni ritam sekrecije kortizola se karakteriše minimumom sekrecije oko ponoći, tokom perioda spavanja (Van Cauter i sar., 1999). Nivoi kortizola dostižu maksimalne vrednosti tokom srednjih jutarnjih časova (oko 08h), posle buđenja. Nivoi kortizola ponovo počinju da padaju tokom dana i rane večeri. Sa početkom spavanja opadaju još više, da bi zatim mirovali tokom noći - period mirovanja (Vgontzas & Chrousos, 2002; Vgontzas i sar., 2007). Cirkadijalnu formu ritma kortizola generiše suprahijazmatsko jedro (SCN) (Moore, 1972). MR i GR, na više mesta, omogućavaju dodatnu povratnu informaciju na HPA osovinu, i na taj način delom modifikuju ritam kortizola (Bradbury i sar., 1994; Deuschle i sar., 1998).

Iako su efekti spavanja na simpatički nervni sistem istraživani u manjoj meri, izgleda da je kod ljudi kateholaminska aktivnost tokom spavanja smanjena (Vgontzas & Chrousos, 2002). Konkretno, kateholaminska aktivnost tokom SWS je suprimirana, dok se tokom REM spavanja javlja aktivacija simpatikusa (Somers i sar., 1993). Pronađeno je da kod osoba bez poremećaja spavanja, kvantitet REM spavanja pozitivno korelira sa urinarnom ekskrecijom kateholamina tokom perioda od 24 časa, dok je aktivnost simpatičkih nerava merena mikroneurografijom bila povišena tokom REM spavanja (Vgontzas i sar.; 1997; Vgontzas i sar., 2002; Vgontzas i sar., 2007).

Ako je spavanje važno za osećaj blagostanja organizma onda se može pretpostaviti da će deprivacija spavanja imati stresogeni efekat i da bi trebalo da bude povezana sa aktivacijom stres sistema (Vgontzas i sar., 2007). Međutim, rezultati nekoliko studija koje su se bavile efektima jedne noći deprivacije spavanja na HPA osovinu, pokazali su da sekrecija kortizola ili nije uopšte ili je minimalno promenjena tokom spavanja posle produženog perioda budnosti (Moldofsky i sar., 1989; Scheen i sar., 1996; Brun i sar., 1998). Dve studije su pokazale suprotne rezultate: u jednoj je sekrecija kortizola bila povećana tokom večeri posle deprivacije spavanja, dok je druga studija pokazala značajan pad nivoa kortizola u plazmi, tokom dana i noći, posle deprivacije spavanja (Leproult i sar., 1997; Vgontzas i sar., 1999). Studijom, u kojoj je pokazan pad nivoa kortizola u plazmi posle deprivacije spavanja, utvrđeno je da je navedena inhibicija HPA osovine bila povezana sa povećanom aktivnošću osovine hormona rasta (GH) (Vgontzas i sar., 1999). Dodatno Vgontzas i autori su ukazali na to da je smanjena aktivnost HPA osovine, posle jedne noći potpune deprivacije spavanja, mogući mehanizam kojim deprivacija spavanja dovodi do poboljšanja raspoloženja kod pacijenata obolelih od depresije (Vgontzas i sar., 1999).

U slučaju delimične deprivacije spavanja, studija koja je uključivala zdrave mlade osobe, pokazala je da jedna nedelja delimične deprivacije spavanja nije značajno

uticala na dvadesetčetvoročasovnu sekreciju kortizola, ni kod žena ni kod muškaraca (Vgontzas i sar., 2004). Međutim, uočen je značajan efekat na cirkadijalni sekretorni ritam kortizola: maksimalna sekrecija kortizola, ujutru, bila je značajno niža posle restrikcije spavanja u poređenju sa maksimalnom bazalnom sekrecijom, a ta razlika je bila izraženija kod muškaraca. Kod ispitanika oba pola, maksimalna sekrecija kortizola bila je pomerena za dva sata, posle restrikcije spavanja u poređenju sa bazalnim vrednostima, tj. sa 08 časova na 06 časova. Restrikcija spavanja nije značajno uticala na minimalnu sekreciju kortizola, niti na podnevne ili večernje vrednosti (Vgontzas i sar., 2004). U većini studija koje su usledile, pokazano je da je sekrecija kortizola ili ostala ista ili se smanjila posle manje stresne potpune ili delimične deprivacije spavanja (Faraut i sar., 2010; Nedeltcheva i sar., 2009; Omisade i sar., 2010; Schmid i sar., 2009; Wu i sar., 2008), za razliku od efekta stresnijih protokola deprivacije spavanja koji mogu da dovedu do povećane sekrecije kortizola (Leproult i sar., 1997, Spiegel et al., 2004). Protivrečnosti, vezane za sekreciju kortizola posle restrikcije spavanja, mogu se objasniti metodološkim razlikama u opisanim studijama: studije koje je karakterisala nestresogena restrikcija spavanja nisu povezane sa povećanjem nivoa kortizola (tokom perioda restrikcije spavanja, ispitanici su mogli da se kreću, bilo im je dozvoljeno da gledaju televiziju, igraju kompjuterske i društvene igre za stolom, itd.) (Vgontzas i sar., 2007). Studije u kojima je nađena povišena sekrecija kortizola posle deprivacije spavanja karakterisala je stresogena restrikcija spavanja (ispitanici su tokom noći restrikcije spavanja konstantno bili u ležećem položaju, u sobi sa prigušenim osvetljenjem i nisu im bile dozvoljene nikakve aktivnosti). Takođe, nalaz povišenih večernjih vrednosti kortizola u nekim studijama u kojima je spavanje bilo smanjeno na početku noći može predstavljati promenu dvadesetčetvoročasovnog ritma; na primer, pojava tačke minimalne sekrecije, kasnije tokom noći (Leproult, 1997; Vgontzas i sar., 2007).

1.9. Spavanje, imuni sistem i efekti restrikcije spavanja na proinlamatorne citokine

Poslednjih 30 godina naučnici intenzivno proučavaju ulogu proinlamatornih citokina u regulaciji spavanja. Otkriće da astrociti (neuroglija) proizvode IL-1 bilo je osnova za istraživanje koje bi utvrdilo da li je IL-1 somnogena supstanca (Fontana i sar., 1982). Studije koje su usledile, potvrdile su ulogu ovakvih citokina u fiziologiji spavanja kod zečeva (Krueger i sar., 1984). Konkretno, administracija IL-1 je povećala sporotalasnu EEG aktivnost. Dodatno, pokazano je da povećanje SWS nije bila nuspojava povišene temperature (životinje su, pre nego što su uključene u studiju, bile tretirane anizomicinom, što je poništilo pojavu IL-1 indukovane temperature, a nije poništilo indukciju SWS od strane IL-1) (Fontana i sar., 1982; Krueger i sar., 1984; Tobler i sar., 1984; Shoham i sar., 1987; Opp i sar., 1989; Walter i sar. 1989; Opp i sar., 1994). Od tada je u više studija pokazano da IL-1 somnogena supstanca ne samo kod zečeva, već i kod mački, pacova, miševa i majmuna (Šušić & Totić, 1989; Šušić & Totić, 1989).

Tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF- α), kao i IL-1, je pleotropni citokin, kojeg između ostalog, sintetiziraju astrociti (Breder i sar., 1993). Studije su pokazale da TNF- α indukuje sporotalasno spavanje kod nekoliko vrsta i da TNF- α mRNA (informaciona ribonukleinska kiselina) i protein u mozgu pokazuju cirkadijalni ritam, koji se poklapa sa ciklusom spavanje/budnost, ukazujući na ulogu TNF- α u regulaciji spavanja (Shoham i sar., 1987; Kapás i sar., 1992; Takahashi i sar., 1995; Bredow i sar., 1997; Floyd i sar., 1997; Vgontzas i sar., 2007). Kod ljudi, koncentracije TNF- α u plazmi pokazuju cirkadijalne ritmove koji su povezani sa sporotalasnom aktivnošću na EEG-u i dnevno variranje sa maksimalnom koncentracijom u toku spavanja (Darko i sar. 1995; Gudewill i sar., 1992.).

Interleukin-6 (IL-6) je proinlamatorni citokin koga karakteriše pleotropnost i visoka aktivnost (Papanicolaou i sar., 1998; Papanicolaou i sar., 2000; Vgontzas

i sar., 2007). Proizvode ga, pored imunih ćelija, mnoge neimune ćelije i organi uključujući i mozak. Uloga IL-6 u regulaciji spavanja kod životinja nije toliko ispitana koliko uloga drugih citokina. Istraživanje Hogan-a i saradnika pokazalo je da centralna administracija rekombinantnog IL-6 pacova povećava NREM spavanje kod ovih životinja (Hogan i sar., 2003). Pored toga, IL-6 kod miševa pokazuje dnevni ritam sa maksimalnim vrednostima tokom perioda dnevnog svetla (koji je period spavanja kod ovih životinja) (Guan i sar., 2003; Seres i sar., 2004).

Istraživanja su ukazala na somnogeni efekat IL-6 kod ljudi (Vgontzas i sar., 2007). Dokazano je da serumske ili koncentracije IL-6 u plazmi imaju cirkadijalne ritmove koji se podudaraju sa ciklusom spavanje/budnost (Gudewill i sar., 1992; Bauer i sar., 1994; Darko i sar., 1995; Vgontzas i sar., 2005). Nivoi IL-6 su značajno povišeni kod eksperimentalno indukovane pospanosti posle totalne ili delimične deprivacije spavanja kao i u poremećajima prekomerne dnevne pospanosti (apnea u spavanju, narkolepsija) (Vgontzas i sar., 1997; Vgontzas i sar., 1999; Vgontzas i sar., 2004; Vgontzas i sar., 2007). Ovi podaci zajedno sugerišu da IL-6, možda, igra ulogu u regulaciji spavanja kod ljudi.

Hipoteza da IL-6 ima ulogu u regulaciji spavanja i pospanosti dalje je podržana nalazom da je egzogena administracija IL-6 kod zdravih ljudi povezana sa povećanjem SWS u drugoj polovini noci (Vgontzas i sar., 2007). To dalje sugeriše direktno delovanje IL-6 na mehanizme spavanja u centralnom nervnom sistemu (Späth-Schwalbe, 1998). Efekat egzogenog IL-6, koji se odnosi na remećenje spavanja u prvoj polovini noći, može da bude izazvan povećanim lučenjem ACTH i kortizola u toku prvog dela noći a koji je indukovano od strane samog IL-6. Alternativno objašnjenje, ali koje ne isključuje ovo prethodno navedeno, jeste hipoteza da visoki večernji nivoi IL-6 mogu da kompromituju rano noćno spavanje (Vgontzas i sar., 2005). Takva hipoteza je u skladu sa rezultatima studije deprivacije spavanja Vgontzas-s i saradnika koja pokazuje da je spavanje tokom noći oporavka posle deprivacije spavanja, koje je «dublje»

nego bazalno spavanje, bilo povezano sa sniženim nivoima IL-6 (Vgontzas, 1999).

Istraživanja efekata jedne noći potpune deprivacije spavanja na IL-6 kod zdravih, mladih ispitanika, dnevni postdeprivacioni nivoi IL-6 bili su značajno veći od nivoa predeprivacije, dok su nivoi tokom noći, posle deprivacije spavanja, bili smanjeni u odnosi na predeprivacione noćne nivoe (Vgontzas i sar., 1999; Vgontzas i sar., 2007). Ove promene su povezane sa povišenom pospanošću tokom dana. Takođe, jedna noć deprivacije spavanja izazvala je značajnu promenu cirkadijalnog obrasca sekrecije IL-6. Konkretno u poređenju sa bazalnim uočen je značajan pomak tačke maksimalne vrednosti sa 05h na 19h. Navedene rezultate su potvrdili Shearer-a i saradnici koji su pronašli povećanje nivoa IL-6 posle 88 sati potpune deprivacije spavanja (Shearer i sar., 2001). Međutim, povećanje IL-6 je bilo eliminisano ukoliko je ispitanicima bilo dozvoljeno da povremeno spavaju tokom eksperimenta. Autori su istakli da je povećanje IL-6 odražavalo povećanje homeostatske potrebe za spavanjem koja je bila smanjena u slučaju povremenog spavanja. U istoj studiji 88 sati potpune deprivacije spavanja dovelo je do značajnog povećanja koncentracije TNF- α i TNF- α receptora 1 (TNF- α -R1) (Shearer i sar., 2001). Dodatno, Irwin i autori su pokazali da potpuna deprivacija spavanja uzrokuje povećanje produkcije IL-6 i TNF- α tokom jutra, posle deprivacije spavanja (u poređenju sa kontrolnom grupom), kao i da povećava transkripciju IL-6 i TNF- α informacione ribonukleinske kiseline (RNK) (Irwin i sar., 2001).

Delimična deprivacija spavanja, takođe, uzrokuje povećanje proinflamatornih citokina. Studija o efektima delimične deprivacije spavanja na proinflamatorne citokine, pokazala je da skraćenje spavanja za 2 sata, tokom jedne sedmice kod zdravih, mladih muškaraca i žena, rezultira povećanjem IL-6 (Vgontzas i sar., 2004). Ovo povećanje je povezano sa većom količinom sporotalasnog spavanja tokom noći i povišenom pospanošću tokom dana. U istoj studiji jedna nedelja delimične deprivacije spavanja dovela je do značajnog povećanja TNF- α ali

samo kod muškaraca, što je ukazalo na to da su žene, možda, otpornije na gubitak spavanja, što dalje, možda doprinosi manjem riziku od kardiovaskularnih bolesti i dužem životu žena (Vgontzas i sar., 2004). U studiji Redwine i saradnika, tokom delimične deprivacije spavanja, kada je početak spavanja odložen, noćno povećanje IL-6 je oučeno tek posle početka spavanja (Redwine i sar., 2000). Navedeni rezultati su veoma slični rezultatima druge studije u kojoj su nivoi IL-6 bili znatno niži tokom noći nespavanja u poređenju sa nivoima tokom noći spavanja u istoj grupi ispitanika (Haack i sar., 2005). Takođe, u studiji restrikcije spavanja 4 sata dnevno u trajaju od 12 dana uočeno je značajno povećanja IL-6 kod zdravih muškaraca i žena (Haack i sar., 2007). Zbirno, studije potpune i delimične deprivacije spavanja ukazuju na to da je gubitak spavanja povezan sa smanjenjem IL-6 tokom noći deprivacije spavanja, njegovim povećanjem tokom dana posle deprivacije, i značajnim padom, tokom prve noći oporavka (koju karakteriše povećanje sporotalasnog spavanja). Prema tome, moglo bi se reći, da IL-6 ispunjava kriterijume humanog faktora spavanja i da je njegova sekrecija u skladu sa homeostatskim modelom akumulacije toksina spavanja tokom budnosti i pod uticajem i homeostatskih i cirkadijalnih faktora (Borberly, 1982; Krueger i sar., 2001; Vgontzas i sar., 2007). Dodatno, opisane studije ukazuju na to da potpuna i delimična deprivacija spavanja dovodi do povećanja nivoa i genetskih markera proinflamatornih citokina (IL-6, TNF- α i TNF- α -R1) u plazmi i da te promene utiču na dnevnu pospanost, što dalje podržava hipotezu da su proinflamatorni citokini mogući medijatori prekomerne dnevne pospanosti (Vgontzas i sar., 2004).

1.10. Efekti proinflamatornih citokina i HPA osovine na spavanje i pospanost

Stres sistem je usko povezan sa imunim odgovorima (Chrousos, 1995; Kaličanin & Lečić-Toševski, 1994). Naročito TNF α , IL-1 i IL-6 imaju veoma stimulativan uticaj na HPA osovinu, koja je glavna komponenta stres sistema (Naitoh i sar., 1988; Mastorakos i sar., 1993). Glukokortikoidi, krajnji produkti HPA osovine,

inhibišu produkciju sva tri citokina, dok kateholamini, druga grupa produkata stres sistema, stimulišu izlučivanje IL-6 (Chrousos, 1995). IL-6 je jedan od najjačih stimulusa HPA osovine kod ljudi, dok glukokortikoidi sprečavaju produkciju IL-6 in vitro i in vivo (Rock i sar., 1992; Breuninger i sar., 1993).

Posle studija o ulozi IL-6 u poremećajima prekomerne dnevne pospanosti i u eksperimentalno indukovanoj pospanosti, pokazano je da je IL-6 povećan kod stanja koja su povezana sa zamorom ili lošim spavanjem, kao što su insomnija i starost (Vgontzas i sar., 2002; Vgontzas i sar., 2003; Vgontzas i sar., 2007). U početku je izgledalo da ovakav nalaz nije bio usklađen, i da je obarao prvobitnu hipotezu po kojoj je IL-6 somnogeni citokin. Bolja definicija termina pospanosti u odnosu na zamor, kao i uključenje kortizola u model, pomoglo je Vgontzas-u i njegovoj grupi da razumeju ulogu IL-6 u bolestima koje se odlikuju pospanošću i zamorom.

Iako se u medicinskoj praksi i literaturi, termini «pospanost» i «umor» upotrebljavaju kao sinonimi, ima dovoljno dokaza, iz kliničke prakse, da definicije ova dva termina treba razdvojiti. Pospanost je subjektivni osećaj fizičkog i mentalnog zamora koji je povezan sa povećanom sklonosti ka spavanju (Melmed, 1997; Vgontzas, 2002). Umor je takođe subjektivni osećaj fizičkog ili/ mentalnog zamora; s tim što nije povezan sa povećanom sklonosti ka spavanju. Drugim rečima, «pospanost» je povezana sa objektivnom pospanošću (utvrđenom uz pomoć MSLT-a), dok «umor» nije povezan sa objektivnom pospanošću (normalan nalaz na MSLT). Na osnovu ovih definicija, poremećaji spavanja ili stanja, karakterisana pospanošću, jesu apnea u spavanju, narkolepsija, idiopatska hipersomnija i deprivacija spavanja. Sa druge strane, poremećaji spavanja povezani sa umorom uključuju hroničnu insomniju, poremećeno spavanje kod starije populacije, i psihogenu hipersomniju (Vgontzas i sar., 2007; Pejović & Vgontzas, 2010).

Na osnovu akumuliranih dokaza Vgontzas i saradnici su predložili da dnevna hipersekrecija IL-6 i/ili cirkadijalni pomak sekrecije IL-6 koje nije povezano sa aktiviranjem HPA osovine vodi u pospanost i «dublje» spavanje, kao u slučaju deprivacije spavanja (Vgontzas i sar., 1999; Vgontzas i sar., 2002; Vgontzas i sar., 2003). Sa druge strane, isti autori su predložili da dnevna hipersekrecija IL-6 i/ili cirkadijalna promena sekrecije IL-6, a koja je u vezi sa aktivacijom HPA osovine, dovodi do umora i lošeg spavanja, kao, na primer, kod insomnije (Vgontzas i sar., 1999; Vgontzas i sar., 2002; Pejović & Vgontzas, 2010). Gore navedenu distinkciju između «pospanosti» i «umora» jednoglasno je usvojio ekspertski tim, sastavljen od 25 istraživača spavanja, na savetovanju u Pittsburghu održanom od 10. do 11. marta 2005 godine (Buysse i sar., 2006).

1.11. Spavanje, energetska ravnoteža i efekti deprivacije spavanja sekreciju leptina, apetit i energetske unos

Spavanje igra značajnu ulogu u održavanju energetske ravnoteže (Van Cauter i sar., 2011). Eksperimenti na životinjama su pokazali da gladovanje dovodi do skraćanja spavanja a potpuna deprivacija spavanja povezana je sa izraženom hiperfagijom (Danguir & Nicolaidis, 1979; Rechtschaffen & Bergmann, 1995).

Leptin, hormon sintetisan od strane adipocita, šalje informacije o energetskom statusu regulatornim centrima u hipotalamusu i ima supresivno dejstvo na apetit (Ahima i sar. 2000). Nivo cirkulišućeg leptina se smanjuje ili povećava u zavisnosti od akutnog smanjenja ili povećanja kalorijskog unosa (Ahima i sar. 2000). U optimalnim uslovima, leptin prati dvadesetčetvoročasovni ritam koji je modulisan ciklusom budnost/spavanje. Dvadesetčetvoročasovi profil leptina obuhvata povećanje nivoa cirkulišućeg leptina tokom dana uz dostizanje maksimalnih vrednosti tokom noći (Schoeller i sar., 1997).

Preliminarne studije Spiegel-a i saradnika su pokazale smanjenje nivoa leptina posle deprivacije spavanja u trajanju od četiri sata u periodu od dva do šest dana

(Spiegel i sar., 2004; Spiegel i sar., 2004). Nasuprot tome, u većini novijih eksperimentalnih studija utvrđena je ili nepromenjena ili povišena sekrecija leptina posle totalne ili parcijalne deprivacije spavanja (Bosy-Westphal i sar., 2008; Schmid i sar., 2008; Schmidt i sar., 2009; Simpson i sar., 2010; Nedeltcheva i sar., 2009; Pejovic i sar., 2010; St-Onge i sar., 2012; Calvin i sar., 2013; Klingenberg i sar., 2012; Reynolds i sar., 2012, Omisade i sar., 2010). Ovi nekonzistentni rezultati povezani su, najverovatnije, sa činjenicom da je u studijama Spiegel-a i saradnika, restrikcija spavanja bila praćena kalorijskom restrikcijom i povezana sa aktiviranjem stress sistema (Spiegel i sar., 2004; Spiegel i sar., 2004), dok je u studijama koje nisu uspele da potvrde ove nalaze, ispitanicima bilo dozvoljeno ili dovoljno ili *ad libitum* unošenje hrane, i njihov stres sistem nije bio aktiviran (Bosy-Westphal i sar., 2008; Schmid i sar., 2008; Schmid i sar., 2009; Simpson i sar., 2010; Nedeltcheva i sar., 2009; Pejovic i sar., 2010; St-Onge i sar., 2012). Ranija istraživanja su pokazala da je aktivacija HPA osovine povezna sa promenama nivoa cirkulišućeg leptina (Dallman i sar., 2003; Rayner & Trayhurn, 2001).

Spiegel i sar. su prvi koji su utvrdili povećanje stepena gladi posle parcijalne deprivacije spavanja u trajanju od četiri sata u periodu od dva dana (Spiegel i sar., 2004). U studijama koje su usledile, stepen gladi posle totalne ili parcijalne deprivacije spavanja je bio nepromenjen (Bosy-Westphal i sar., 2008; Schmid i sar., 2008; Simpson i sar., 2010; Nedeltcheva i sar., 2009; Pejovic i sar., 2010; St-Onge i sar., 2012; Omisade i sar., 2010). Protokol istraživanja koje je pokazalo povećanje stepena gladi posle restrikcije spavanja je uključio primenu kalorijske restrikcije (Spiegel i sar., 2004).

Iako većina dosadašnjih istraživanja nije utvrdila smanjenje sekrecije leptina i povećanje subjektivnog stepena gladi posle restrikcije spavanja, pokazano je da se energetske unos značajno povećava što ukazuje na to da skraćeno spavanje može dovesti do povećanja telesne težine i gojaznosti (Bosy-Westphal i sar.,

2008; Nedeltcheva i sar., 2009; St-Onge i sar., 2012; Calvin i sar., 2013; Spaeth i sar., 2013; Markwald i sar., 2013; Brondel i sar., 2010; Schmid i sar., 2009).

1.12. Efekti produženog spavanja posle restrikcije spavanja na pospanost, psihomotornu performansu i sekreciju kortizola i interleukina-6

U modernim društvima, povećanje obaveza na poslu i promene u načinu života prouzrokovale su promenu u spavanju kod odraslih osoba – odrasle osobe spavaju znatno manje od sedam sati koliko je u proseku potrebno da bi se održalo optimalno funkcionisanje ljudskog organizma tokom dana (Bonnet & Arand, 1995; NSF, 2010). Eksperimentalne studije na zdravim, mladim osobama pokazale su, konzistentno, da hronična deprivacija spavanja dovodi do patofizioloških promena, uključujući povećanje inflamatornih markera i oslabljenu regulaciju glukoze u krvi (Haack i sar., 2007; Meir-Ewert i sar., 2004; Vgontzas i sar., 2004; Spiegel i sar., 1999). To su mehanizmi koji mogu biti u osnovi negativnih efekata hronične restrikcije spavanja na zdravlje i dugovečnost. Nedavna anketa Američka nacionalne fondacije spavanja pokazala je da oko 25% populacije ne spava dovoljno preko radne nedelje zbog obaveza na poslu (NSF, 2010). Pore toga, oko 40% ljudi spava duže tokom vikenda pokušavajući da nadoknadi spavanje skraćeno u toku radne nedelje (NSF, 2010). Iako je rasprostranjeno verovanje da se gubitak spavanja koji se akumulira tokom radne nedelje može nadoknaditi produženim spavanjem za vreme vikenda, nije poznato da li se na taj način adekvatno poništavaju negativni efekti gubitka spavanja. Skoro sve studije o efektima produženog spavanja posle kratkotrajne restrikcije spavanja bile su usmerene na psihomotornu performansu, koja se ne poboljšava posle jedne, dve ili tri noći produženog spavanja (Banks i sar., 2010; Belenky i sar., 2003, Dinges i sar., 1997). Predhodne studije restrikcije/produženog spavanja koje su uključivale oba pola nisu pokazale značajne razlike u smislu promena arhitektonike spavanja ili psihomotorne performanse kao odgovora na nedovoljno spavanje (Banks i sar., 2010). Međutim, druge studije su pokazale da žene mogu biti otpornije na negativne

efekte gubitka sna s obzirom na to da je jedna nedelja blage deprivacije spavanja rezultirala povišenim nivoima proinflatornog citokina TNF-a, samo kod muškaraca (Vgontzas i sar., 2004). Isto tako, utvrđeno je da su žene otpornije od muškaraca na negativne efekte procedure uzorkovanja krvi tokom spavanja (Bixler i sar., 2009). Dodatno, dvočasovno popodneвно spavanje posle jedne noći potpune deprivacije spavanja smanjuje pospanost, poboljšava performansu i prouzrokuje pozitivne promene u lučenju kortizola i Il-6 (Vgontzas i sar., 2007). Međutim, ni jedna studija do sada nije ispitala efekte produženog spavanja posle jedne nedelje blage deprivacije spavanja na dvasetčetročasovne profile sekrecije kortizola i proinflatornih citokina paralelno sa evaluacijom pospanosti i performanse.

1.13. Efekti produženog spavanja posle restrikcije spavanja na apetit, energetski unos i sekreciju leptina

Prospektivne studije i studije preseka sprovedene u opštoj populaciji pokazale su vezu između subjektivnog, ali ne i objektivnog, skraćenog spavanja i gojaznosti (Cappuccio i sar., 2008; Appelhans i sar., 2013; Bo i sar., 2011; Chaput i sar., 2008; Vorona i sar., 2005; Cohatsu i sar., 2006). Precizni mehanizmi navedene povezanosti još uvek su nepoznati (Killick i sar., 2012). Preliminarni rezultati, koje su objavili Spiegel i saradnici, da je skraćenje spavanja kod mladih muškaraca bilo povezano sa sniženim nivoima leptina i sa povišenim nivoima grelina, uz povećanje stepan gladi i apetita, nisu ponovljeni u nekoliko eksperimentalnih studija koje su usledile (Spiegel i sar., 2004; Spiegel i sar., 2004; Bosy-Westphal i sar., 2008; Schmid i sar., 2008; Schmid i sar., 2009; Simpson i sar., 2010; Nedeltcheva i sar., 2010; Pejovic i sar., 2010; St-Onge i sar., 2012). Utvrđeni disparitet povezan je najverovatnije sa činjenicom da je u studijama Spiegel-a i saradnika, restrikcija spavanja bila praćena kalorijskom restrikcijom i povezana sa aktiviranjem sres sistema (Spiegel i sar., 2004, Spiegel i sar., 2004), dok je u studijama koje nisu uspele da potvrde ove nalaze, ispitanicima bilo dozvoljeno ili dovoljno ili *ad libitum* unošenje hrane, i njihov stres sistem nije bio aktiviran

(Spiegel i sar., 2004; Spiegel i sar., 2004; Bosy-Westphal i sar., 2008; Schmid i sar., 2008; Schmid i sar., 2009; Simpson i sar., 2010; Nedeltcheva i sar., 2010; Pejovic i sar., 2010; St-Onge i sar., 2012). I pored toga, rezultati većine istraživanja, u kojima je bilo dozvoljeno *ad libitum* unošenje hrane, otkrili su povezanost restrikcije spavanja i povećanog unosa energije što je dalje dovelo do postavljanja hipoteze da skraćeno spavanje može dovesti do povećanja telesne težine i gojaznosti (Nedeltcheva i sar., 2009; St-Onge i sar., 2011; Calvin i sar., 2013; Spaeth i sar., 2013; Markwald i sar., 2013). Efekti produženog spavanja posle prolongirane restrikcije spavanja na konzumiranje hrane, apetit, i hormone koji regulišu apetit, bili su predmeti istraživanja nekoliko nedavnih studija sa inkonzistentnim rezultatima (Calvin i sar., 2013; Spaeth i sar., 2013; Markwald i sar., 2013).

Značaj aktuelnog istraživanja

Uprkos činjenici da uobičajeni obrazac spavanja većine profesionalno aktivnih osoba obuhvata restrikciju spavanja tokom radne nedelje i produženo spavanje tokom vikenda, ni jedna studija se nije bavila efektima produženog spavanja na pospanost, vigilnost, raspoloženje, aktivnost inflamatornog i stres sistema i regulaciju apetita nakon jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja. Kao što je ranije navedeno, čak i blaga restrikcija spavanja dovodi kako do povećanja pospanosti i umora, i opadanja performanse i koncentracije koje negativno utiču na javnu bezbednost tako i do povećanja sekrecije proinflamatornih citokina (TNF α i IL-6) koji se smatraju medijatorima patološke ili ekperimentalno izazvane pospanosti i faktorima rizika za infarkt miokarda i skraćenje životnog veka (Vgontzas i sar., 2004, Vgontzas i sar., 2007). Prema tome, naše istraživanje značajno doprinosi određivanju uticaja produženog spavanja na otklanjanje negativnih efekata hronične restrikcije spavanja na specifične neurobihejvioralne i biološke faktore. Dodatno, ispitivanje efekata blage restrikcije spavanja je važno uzimajući u obzir nedavne epidemiološke studije koje dovode u pitanje mišljenje da je 7 do 8 sati spavanja neophodno za održavanje adekvatnog zdravlja (Kripke

i sar. 2011; Tamakoshi i sar., 2004) . Takođe, značaj aktuelnog istraživanja je u tome što podražava “realan život” i direktno ispituje hipotetičku podelu spavanja na neophodno (sporotalasno) i optimalno (nedelta - Stadijum 1, 2) spavanje, koja sugeriše da nedelta spavanje nije neophodno za održavanje dobrog zdravlja (Horne, 1988). Konačno, naš ekperiment doprinosi rasvetljavanju dileme da li je skraćenje spavanja samo po sebi ono što moduliše efekte deprivacije spavanja na sekreciju leptina i regulaciju apetita ili je to kombinacija skraćenja spavanja i aktivacije sistema stresa.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su da se procene efekti dve noći produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na:

1. Pospanost merenu objektivnim Testom višestrukog uspavljivanja [Multiple Sleep Latency Test (MSLT)] i subjektivnom Stenfordskom skalom pospanosti [Stanford Sleepiness Scale (SSS)],
2. Neurobihejvioralnu performansu merenu Testom psihomotorne vigilnosti [Psychomotor Vigilance Task (PVT)],
3. Raspoloženje mereno subjektivnim Profilom stanja raspoloženja [Profile of Mood States (POMS)],
4. Stepenu gladi i apetit merene subjektivnom Skalom za procenu gladi i apetita,
5. Energetski unos izražen u kilokalorijama (kcal),
6. Proinflamatorne citokine (IL-6), neuroendokrinu osovinu stresa (kortizol) i endokrinu regulaciju apetita (leptin).

3. METODE ISTRAŽIVANJA

Ispitivanje efekata produženog spavanja na pospanost i psihobiološke parametre posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja vršeno je u eksperimentalnoj studiji sa dizajnom unutar subjekata i korišćenjem ponavljanih merenja. Istraživanje je sprovedeno u Centru za istraživanje i lečenje spavanja Medicinskog Centra «Milton Hershey» i Medicinskog fakulteta Univerziteta «Penn State», Pensilvanija, SAD i deo je projekta Nacionalnog Instituta za zdravlje, SAD (National Institutes of Health Grant R0 HL64415) za period 2005. - 2012. godina.

3.1. Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćeno 30 zdravih, mladih osoba (16 muškaraca i 14 žena), starosti od 18 do 24 godine (srednja vrednost godina starosti \pm SD, 24.4 ± 3.6 godina za muškarce i 25.1 ± 3.3 godina za žene; srednja vrednost indeksa telesne težine 23.7 ± 2.5 kg/m² za muškarce i 23.5 ± 2.0 kg/m² za žene), koji su regrutovani ili iz zajednice ili iz Medicinskog Centra «Milton Hershey» (medicinsko ili tehničko osoblje), ili sa Medicinskog fakulteta «Penn State» Univerziteta (studenti). Ispitanici su bili dobrog opšteg zdravlja i umereno fizički aktivni. Konkretno, ispitanici koji su trčali više od 72 kilometra nedeljno nisu mogli da učestvuju u studiji zbog potencijalnih efekata prekomerne fizičke aktivnosti na hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (HPA) osovinu (Luger i sar., 1987). Ispitanici nisu imali nikakvih žalbi u vezi svog spavanja, niti cirkadijalnih abnormalnosti i bili su testirani na prisutvo poremećenog disanja u toku spavanja, noćnog mioklonusa i ostalih primarnih poremećaja spavanja tokom dijagnostičke noći (registrovanje i očitavanje jedne noći spavanja u laboratoriji za spavanje, pre uključivanja ispitanika u studiju). Isto tako, vrednosti iz baterije kliničkih testova (uključujući kompletnu krvnu sliku, biohemijsku analizu krvi, funkciju tiroidne žlezde, analizu urina) bile su u granicama referentnih, a test na psihoaktivne

supstance je bio negativan kod svih ispitanika koji su bili uključeni u studiju. Prisutvo psihijatrijskih oboljenja je bilo isključeno sprovođenjem psihijatrijskih intervjua. U iste svrhe ispitanici su testirani pomoću Minesota multifazičnog inventara ličnosti (Graham i sar., 2000).

3.2. Postupak istraživanja

Svaki od ispitanika je učestvovao u eksperimentu laboratorije spavanja u trajanju od trinaest dana (Tabela 1).

Tabela 1. Protokol restrikcije spavanja i produženog spavanja

	Bazalni period (8 h)				Period restrikcije spavanja (6 h)						Period produženog spavanja (10 h)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Laboratorija spavanja													
PSG	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MSLT				x						x			x
SSS				x						x			x
PVT				x						x			x
POMS				x						x			x
24h uzorkovanje krvi				x						x			x

PSG (Polisomnography) Polisomnografija, MSLT (Multiple Sleep Latency Test) Test višestrukog uspavlivanja, POMS (Profile of Mood States) Profil stanja raspoloženja, PVT (Psychomotor Vigilance Task) Test psihomotorne budnosti, SSS (Stanford Sleepiness Scale) Stenfordaska skala pospanosti

Odgovarajuća dužina spavanja kao i regularni raspored spavanja (uobičajeno vreme odlaska u krevet između 22.00 i 23.00 časova, uobičajena dužina spavanja između 7.5 i 8 sati svake noći i nepraktikovanje obrasca koji obuhvata

smenjivanja restrikcije spavanja i produženog spavanja) tokom dve nedelje pre početka studije verifikovani su pomoću dnevnika spavanja i aktigrafije. Tokom prve četiri uzastopne noći (bazalne noći) ispitanicima je bilo dozvoljeno da spavaju 8 sati (od 22.30 časova do 06.30 časova). Tokom narednih šest noći (noći restrikcije spavanja), ispitanici su probuđeni 2 sata ranije (u 04.30 časova). Tokom poslednje tri noći (noći produženog spavanja), ispitanicima je bilo dozvoljeno da spavaju 10 sati (od 22.30 do 08.30 časova). Petodnevni period restrikcije spavanja i dvodnevni period oporavka je izabran u cilju podražavanja tipičnog rasporeda zaposlenih osoba tokom jedne nedelje (pet radnih dana i dva dana odmora). Dvadesetčetvorčasovno vađenje uzoraka krvi je vršeno svakih sat vremena (1) četvrtog dana (poslednji dan bazalnog perioda), (2) desetog dana (posle završetka petodnevnog perioda restrikcije spavanja), i (3) trinaestog dana (posle završetka dve noći produženog spavanja). Uzorkovanje krvi posle petodnevnog perioda restrikcije spavanja je počinjalo u 08.00, a posle dve noći produženog spavanja u 09.00. Ispitanici su proveli četvrti, deseti i trinaesti dan (dani uzorkovanja krvi) u laboratoriji, gde su mogli da se kreću, gledaju televiziju, koriste kompjuter, itd. Ostalih dana, nakon noći provedene u laboratoriji (posle noći 1.- 3., 5.- 9. i 11.-12.), ispitanici su bili pušteni iz laboratorije i bilo im je dozvoljeno da obavljaju svoje uobičajene dnevne aktivnosti. Isto tako, data su im sledeća uputstva u vezi vremena provedenog izvan laboratorije: da ne spavaju tokom dana, da se pridržavaju uobičajene ishrane, uključujući i konzumiranje pića sa kofeinom, i da ne odstupaju od svojih normalnih dnevnih rutina, uključujući i vežbanje, a bili su dokumentovani u dnevniku koji su ispitanici vodili tokom čitave studije. Tehničko osoblje je, kod prijema ispitanika u laboratoriju spavanja, pre započinjanja registrovanja spavanja tokom noći 1.-3., 5.-9. i 11.-12., a preko intervjua o dnevnim aktivnostima potvrdilo pridržavanje gore navedenih uputstva. Da li se ispitanik pridržavao pravila, po kome nije dozvoljeno dnevno spavanje, utvrđeno je aktigrafom koji je svaki ispitanik nosio oko zgloba dominantne ruke tokom čitavog eksperimenta. Preko aktigrafa su dobijeni podaci o profilima spavanja koji nisu uključivali noći tokom kojih je uzorkovana krv. U analizi arhitektonike spavanja, bazalni period je pretstavljen srednjim

vrednostima 2. i 3. noći, period restrikcije srednjim vrednostima 8. i 9. noći, a period produženog spavanja srednjim vrednostima 11. i 12. noći. Kod 11 od 14 ispitanica, sva tri perioda uzorkovanja krvi su rađena tokom folikularne faze menstrualnog ciklusa što je potvrđeno nivoima progesterona koji su mereni 4-og, 10-og i 13-og dana eksperimenta. Kod 3 ispitanice, poslednji period uzorkovanja krvi, odnosno trinaesti dan (posle dve noći produženog spavanja), podudario se sa lutealnom fazom menstrualnog ciklusa, što je potvrđeno nivoom progesterona > 3.3 ng/ml. Međutim, obrazac promena arhitektonike spavanja, nivoa IL-6, kortizola i leptina tokom perioda produženog spavanja kod navedene tri ispitanice bio je sličan obrascu navedenih promena ostalih pacijenata, te su njihovi podaci uključeni u analizu. Intravenska kanila je plasirana u antekubitalnu venu 30 minuta pre vađenja prvog uzorka krvi. Ubrizgavanjem malih doza heparina omogućena je stalna prolaznost katetera (ukupna količina heparina nije prešla 800 jedinica/24h). Tokom registrovanja spavanja, krv je prikupljana izvan ispitanikove sobe kroz otvor u zidu, uz pomoć dodatne cevi, da bi se izbeglo remećenje spavanja tehnikom vađenja krvi. Nivoi IL-6 i kortizola su mereni svakih sat vremena. Tokom eksperimentalnih dana u kojima je uzorkovana krv (četvrti, deseti i trinaesti dan), stepen objektivne pospanosti/budnosti je meren Testom višestrukog uspijanja (MSLT), šest puta dnevno, dok je neurobihejvioralna performansa merena Testom psihomotorne vigilnosti (PVT), na svaka dva sata. Istih dana, stepen subjektivne pospanosti je meren korišćenjem Stenforde skale pospanosti (SSS), na svakih sat vremena. Isto tako, ispitanicima je dato uputstvo da ne menjaju uobičajeni način svoje ishrane, a njihova tri obroka su bila u 08.30, 13.00 i 18.00 časova. Tokom dana kada su uzimani uzorci krvi, subjektivna procena gladi je, na isti način, procenjena vizuelnom analognom skalom od 10 cm, tri puta dnevno – pre svakog doručka, ručka i večere. Isto tako, ispitanicima je bilo dozvoljeno da jedu *ad libitum*, tj. bez ograničenja tokom glavnih obroka u 08.30, 13.00 i 18.00 časova i tokom svake užine u 10.30 i 15.30 časova.

Krvni pritisak je meren četvrtog dana uveče (poslednji dan bazalnog perioda), desetog dana uveče (posle perioda petodnevnog restrikcije spavanja), trinaestog dana (posle završetka dve noći produženog spavanja) pomoću pneumoelektričnog aparata kontrolisanog mikroprocesorom koji ima odgovarajuću manžetnu za merenje. Preciznost navedenog monitora iznosi ± 3 mmHg. Kalibracija je vršena pre svake upotrebe monitora, a aparat je proveravan najmanje jednom godišnje. Krvni pritisak koji je zabeležen predstavlja srednju vrednost tri uzastopna merenja tokom petominutnog perioda, posle 10 minuta mirovanja.

Protokol je odobrio etički komitet Medicinskog fakulteta «Penn State» Univerziteta, a svaki ispitanik je potpisom dao pristanak na učestovanje u studiji.

3.3. Instrumenti procene

3.3.1. Registrovanje spavanja u laboratoriji – polisomnografija (PSG)

Registrovanje spavanja u laboratoriji je sprovedeno u zvučno izolovanoj, komfornoj sobi u kojoj su intenzitet osvetljenosti i temperatura bili kontrolisani. Kod svakog ispitanika su registrovani elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), i elektromiogram (EMG), paralelno i kontinuirano tokom osam časova (od 22.30 do 06.30 časova) prve četiri noći, tokom šest časova (od 23.30 do 04.30 časova) narednih šest noći, i tokom deset časova (od 23.30 do 08.30 časova) poslednje tri noći. Preciznije, uobičajeno vreme odlaska na spavanje i jutarnje buđenje nisu se razlikovali više od sat vremena u odnosu na raspored spavanja u laboratoriji. Isto tako, ukupna dužina spavanja tokom dve nedelje, pre studije, iznosila je 7.9 ± 0.1 sati merena pomoću dnevnika spavanja, i 7.8 ± 0.1 sati merena aktigrafijom. Tokom polisomnografske evaluacije, svaki od ispitanika je kontinuirano sniman, tokom osam časova (od 22.30 do 06.30 časova) prve četiri noći, tokom šest časova (od 23.30 do 04.30 časova) narednih šest noći, i tokom deset časova (od 23.30 do 08.30 časova) poslednje tri noći,

korišćenjem digitalnog PSG sistema za snimanje sa 36 kanala (Grass Telefactor Instrument, Model 15 Neurodata Amplifier System). Snimanje polisomnografskih podataka je obavljeno korišćenjem softvera Grass Telefactor Gamma za snimanje spavanja i analizu v.4.2. Zapisi spavanja su zatim vizuelno očitavani nezavisno od znanja eksperimentalnih uslova, a prema standardnim kriterijumima (Rechtschaffen & Kales, 1968). Parametri spavanja koji su dobijeni registrovanjem spavanja i zatim procenjivani su:

1. Latenca uspavlivanja (minuti) (SL-sleep latency) – period budnosti od gašenja osvetljenja (odlaska u krevet) do početka spavanja;
2. Vreme budnosti posle početka spavanja (minuti) (WTASO- wake time after sleep onset);
3. Ukupno vreme budnosti (minuti) (TWT-total wake time) – zbir SL i WTASO;
4. Procenat vremena spavanja (%ST – percentage of sleep time);

Isto tako su evaluirani sledeći parametri stadijuma spavanja:

1. REM (rapid eye movement – brzi očni pokreti) spavanje (minuti);
2. Stadijumi 1, 2, 3 i 4 (minuti);
3. REM latenca - period od početka spavanja do prvog REM perioda (minuti);
4. Procenat stadijuma 1, 2, 3 i 4;
5. Procenat sporotalasnog spavanja (SWS–slow wave sleep - obuhvata stadijum 3 + stadijum 4 spavanja).

Početak spavanja je određen na osnovu prisustva bilo kog stadijuma spavanja čija je dužina trajanja minut ili duže. Međutim, da bi se odredio početak spavanja, kada je inicijalni stadijum spavanja bio stadijum 1, za njim je trebalo da sledi ili stadijum 2 ili stadijum 3 ili stadijum 4 ili REM spavanje, u trajanju od najmanje 60 sekundi.

Sve vreme trajanja studije ispitanici su popunjavali upitnik posle jutarnjeg buđenja, i subjektivno ocenjivali vreme uspavlivanja, broj noćnih buđenja, ukupno vreme spavanja, kvantitet i kvalitet spavanja, i jutarnju pospanost.

3.3.2. Aktigrafija

Aktigraf (Actitrac, IM system version 8.5.5; Actitrac Sleep Algorithm) je sprava koju su pacijenti držali oko ručnog zgloba nedominantne ruke, a u cilju verifikovanja (a) neadekvatne količine dužine spavanja i (b) neregularnih rasporeda spavanja, i posledičnog isključivanja iz studije pacijenata sa ekstremnim rasporedima ili dužinama spavanja (spavanje tokom dana, ekstremno kratko ukupno vreme spavanja, kašnjenje faze u spavanju – što se odnosi na kasno uspavljanje u toku noći, itd.) (Ancoli-Israel i sar., 2003). Aktigrafija je korišćena u periodu od dve nedelje pre « skrining » noći. Aktigrafom se može diferencirati spavanje i budnost pomoću količine pokreta u ekstremitetima. Tokom korišćenja aktigrafa ispitanici su, isto tako, popunjavali i dnevnik korišćenja aktigrafa, u koji su svakog dana upisivali vreme odlaska u krevet, vreme ustajanja iz kreveta, ili vreme kada su skidali spravu (na primer, tokom kupanja ili plivanja). Podaci koji su dobijeni aktigrafom su vreme odlaska na spavanje i srednja dužina vremena spavanja.

3.3.3. Procena dnevne pospanosti i performanse

3.3.3.1. Test višestrukog uspavljanja (MSLT – Multiple Sleep Latency Test)

Merenje latence uspavljanja tokom kratkih dnevnih perioda spavanja koristi se da bi se detektovala pospanost (Carskadon i sar., 1982). Intenzitet pospanosti i budnosti ispitanika su evaluirani, korišćenjem standardne MSLT procedure, šest puta dnevno tokom četvrtog i desetog dana studije u 09.00, 12.00, 15.00, 17.00, 19.00 i 21.00 čas, i trinaestog dana studije u 10.00, 12.00, 15.00, 17.00, 19.00 i 21.00 čas (Richardson i sar., 1978). Početak spavanja je definisan kao ulazak u bilo koji stadijum spavanja u trajanju od jedne epohe (30 sekundi) ili duže (Richardson i sar., 1978). MSLT je završavan 20 minuta posle gašenja osvetljenja ukoliko ispitanik nije zaspao, ili posle dve uzastopne epohe stadijum 2 spavanja (Richardson i sar., 1978).

3.3.3.2. Stenfordska skala pospanosti (Stanford Sleepiness Scale - SSS)

Merenje subjektivne pospanosti je izvršeno primenom skale za subjektivno merenje pospanosti: Stenfordske skale pospanosti (SSS – Stanford Sleepiness Scale). Skala se sastoji od sedam hijerarhijsko poređanih rečenica od kojih svaka opisuje određeni stepen budnosti. Ispitanik bira onu rečenicu koja najbliže određuje trenutni stepen njegove budnosti. Stenfordsku skalu pospanosti su ispitanici popunjavali svakih sat vremena, sa početkom u 08.00 časova tokom četvrtog i desetog dana i sa početkom u 09.00 časova tokom trinaestog dana studije (dani uzorkovanja krvi) (Hoddes i sar.,1973).

3.3.3.3. Test psihomotorne vigilanosti (Psychomotor Vigilance Task - PVT)

Test psihomotorne performanse je test neurobihejvioralne budnosti i obuhvata test reakcionog vremena čija je funkcija evaluacija sposobnosti da se održi pažnja i da se blagovremeno reaguje na istaknute signale (Kribbs i sar., 1994). Studijama je utvrđeno da je učinak na PVT-u visoko senzitivna pokazatelj nivoa neurobihejvioralne performanse u eksperimentima potpune i delimične deprivacije spavanja (Dinges i sar., 1997; Kribbs, 1994; Vgontzas i sar., 2004). Osnovne merene varijable su: (1) frekvencija omaški, koja se odnosi na broj koji označava koliko puta ispitanik nije uspeo da reaguje na signal ili koliko puta nije blagovremeno reagovao (≥ 500 ms); (2) dužina domena omaške koja se odnosi na promene dužine omaški, a izračunava se od 10% najsporijih reakcionih vremena i predstavlja merenje koje odražava usporavanje reagovanja vezanog za stepen budnosti; (3) optimalna reakciona vremena, koja predstavljaju prosečnu vrednost 10% najbržih reakcionih vremena prilikom jedne probe; (4) medijana reakcionog vremena po jednoj probi. Svako PVT testiranje je trajalo 10 minuta, a svaki ispitanik je imao priliku da tri puta proba da uradi PVT tokom jednog sata, veće pre početka testiranja. Ispitanici su testirani pomoću PVT-a tokom dana uzorkovanja krvi: svakih dva sata u periodu od 08.00 do 22.00 četvrtog (bazalni period) i desetog dana istraživanja (posle perioda restrikcije

spavanja) i u periodu od 10.00 časova trinaestog dana istraživanja (nakon perioda produženog spavanja).

3.3.3.4. Profil stanja raspoloženja (Profile of Mood States - POMS)

Profil stanja raspoloženja je validna skala, veoma široko korišćena za identifikaciju i ispitivanje prolaznih, fluktuirajućih afektivnih stanja u istraživanjima spavanja kliničke i opšte populacije. Test predstavlja subjektivnu evaluaciju prisustva različitih emotivnih stanja u datom momentu i njihovog stepena («nimalo», «malo», «umereno», «prilično» ili «ekstremno») (Mc Nair i sar., 1971). Test obuhvata subjektivnu procenu 65 emotivnih stanja grupisanih u šest subskala: (I) napetost-anksioznost; (II) depresija-potištenost; (III) energičnost-aktivnost; (IV) umor-inercija; (V) konfuznost-zbunjenost; i (VI) ljutnja-hostilnost. Testom je moguće odrediti i skor koji označava ukupni poremećaj raspoloženja jednostavnim sabiranjem T skorova, dobijenih na prethodno navedenih 6 subskala raspoloženja, uz obavezno korišćenje negativne vrednosti T skora na subskali energičnost-aktivnost (faktor V) (McNair i sar., 1971). U našoj studiji, ispitanici su popunili POMS u 16h četvrtog, desetog i trinaestog dana (dani uzorkovanja krvi).

3.3.3.5. Procena stepena gladi i energetskeg unosa

3.3.3.6. Skala za procenu stepena gladi i apetita

Stepen gladi i apetita ispitanika je procenjivan 15 do 30 minuta pre početka svakog obroka (oko 07h, 12h i 18h) tokom četvrtog, desetog i trinaestog dana eksperimenta (dani uzorkovanja krvi). U cilju procene stepena gladi, ispitanici su odgovarali na pitanje “Koji je stepen vaše gladi u ovom momentu?”, tako što su obeležili jedno mesto na vizuelnoj skali širine 10 cm (rečenicom “uopšte nisam gladan/gladna”, sa leve strane i “veoma sam gladan/gladna, sa desne strane). U cilju procene apetita, ispitanici su odgovorili na pitanje “Koliko bi uživao/la u

konzumiranju određene hrane?”, (bilo je ponuđeno 7 različitih kategorija hrane), tako što su obeležavali po jedno mesto na svakoj od 7 različitih vizuelnih skala širine 10 cm, (sa leve strane "nimalo" i sa desne strane "veoma"). Ispitanici su procenjivali svoj apetit u datom momentu ne uzimajući u obzir koliko je određena hrana imala kalorija i masti i da li se može svrstati u zdravu hranu. Kategorije hrane su bile: slatkiši, slane namirnice, skrobne namirnice, voće i voćni sokovi, povrće, meso, živina, riba i jaja; i mlečni proizvodi, kao što je opisano u studiji Spiegel i autora (Spiegel i sar., 2004).

3.3.3.7. Energetski unos

Tokom dana četvrtog, desetog i trinaestog dana kada je uzorkovana krv, svaki ispitanik je imao mogućnost da izabere svoje obroke sa dnevnog jelovnika za pacijente Medicinskog centra "Milton Hershey". Navedeni jelovnik je napravljen u skladu sa Američkim nacionalnim vodičem za ishranu. Kancelarija za ishranu Medicinskog centra "Milton Hershey" dostavila nam je nutritivnu analizu u kojoj je naznačena kalorijska vrednost (kcal) svake namirnice sa jelovnika, kao i količina holesterola, proteina, masti i soli u svakoj od namirnica. Ispitanici su beležili količinu i vrstu svake namirnice koju su konzumirali tokom eksperimenta.

3.4. Analiza hormona i citokina

Uzorkovanje krvi na svakih 60 minuta je počelo u 07h i završeno je u 07h sledećeg jutra tokom četvrtog, desetog i trinaestog dana. Ukupna količina krvi uzorkovana kod svakog od pacijenata nije bila veća od 300 ml za 24h. Krv uzorkovana pomoću intravenske kanile prebačena je u epruvetu koja sadrži EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid), a zatim je čuvana u frižideru do centrifugiranja (najduže 3 sata). Svi uzorci krvi su centrifugirani po 15 minuta na temperaturi od 4 C, a zatim su do momenta analize plazme bili zamrznuti na temperaturi od -70 C. Nivoi kortizola mereni su specifičnim radioimunološkim tehnikama, nivoi IL-6 ELISA tehnikom (R&D Systems, Minneapolis, MN), dok su

nivoi leptina mereni RIA tehnikom (Linco Research, Inc., St. Charles, MO). Donja granica detekcije kortizola bila je 0.7 μ g/dL, a koeficijenti varijacije unutar i između uzoraka bili su 4.6% i 6.0%. Koeficijenti varijacije unutar i između uzoraka su se kretali od 3.2% do 8.5% odnosno 3.5% do 8.7% za IL-6. Donja granica detekcije za IL-6 bila je 0.094 pg/mL. Donja granica detekcije leptina bila je 0.05 ng/ml.

3.5. Statistička obrada podataka

U cilju analiziranja efekata jedne nedelje blage restrikcije spavanja i dva dana produženog spavanja na vrednosti kortizola, IL-6 i leptina, korišćeni su linearni mešoviti modeli za analize ponavljanih merenja. Grupa (bazalno spavanje, restrikcija spavanja i produženo spavanje), vreme merenja, pol i njihove međusobne interakcije su kao fiksni faktori (kategorijalne varijable) bili uključeni u model. Zbog dizajna studije, odnosno nejednakih vremenskih perioda između tri faze u okviru studije, korišćena je specifična kovarijaciona matrica - spacijalna snaga. Slični linearni mešoviti modeli su korišćeni u cilju analiziranja efekata jedne nedelje blage restrikcije spavanja i dva dana produženog spavanja na vrednosti MSLT-a, SSS-a, POMS-a i PVT-a. Zbog toga što tehnika uzorkovanja krvi u maloj meri utiče na nivo IL-6 u plazmi, odnosno vrednosti IL-6 su više na kraju nego na početku 24-časovnog uzorkovanja krvi (Haack i sar., 2002; Vgontzas i sar., 2005), mi smo nastavili sa "detrendovanom" analizom (Vgontzas i sar., 2008). Podaci su prezentovani kao srednja vrednost \pm SE, izuzev demografskih i antropometrijskih podataka (godine starosti i indeks telesne mase), kada smo koristili SD (standarnu devijaciju) da bi opisali varijansu. Statistički podaci obrađeni su uz pomoć SAS (Statistički analitički sistem) 9.3 statističkog paketa. Dobijeni rezultati prikazani su tabelarno i grafički.

4. REZULTATI

4.1. Arhitektonika bazalnog spavanja, posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja i posle dve noći produženog spavanja

Tokom perioda restrikcije spavanja, kod ispitanika je utvrđena značajno kraća latenca spavanja (SL), marginalno značajno povišen procenat ukupnog vremena spavanja (%ST), i značajno snižen procenat budnosti posle početka spavanja (%WTASO) (Tabela 2). Ispitanici su pokazali povećan procenat sporotalasnog spavanja (SWS) i proveli su manje vremena u prvoj fazi spavanja (Table 2). Ove promene su bile poništene tokom produženog spavanja.

Tabela 2. Arhitektonika noćnog spavanja tokom bazalnog perioda, perioda restrikcije spavanja i perioda produženog spavanja

N=30	B (2.-3. noć)	SR noć	(8.-9. R (11.-12 noć)	B vs. SR	SR vs. R	B vs. R
SL (min)	18.5±1.9	13.3±1.4	15.6±1.8	0.03	0.31	0.28
% ST	91.8±0.8	93.5±0.5	91.5±0.7	0.07	0.02	0.77
%WTASO	5.3±0.5	3.7±0.5	6.5±0.5	0.03	<0.01	0.13
% Stadijum 1	7.2±0.7	5.3±0.7	7.5±0.7	0.03	<0.01	0.68
% Stadijum 2	51.5±1.4	49.7±1.4	51.1±1.4	0.28	0.31	0.82
% Stadijum 3	5.9±0.5	7.4±0.5	4.8±0.5	0.02	<0.01	0.13
% Stadijum 4	12.1±1.4	16.5±1.4	10.5±1.4	<0.01	<0.01	0.38
% SWS	17.9±1.4	23.9±1.4	15.4±1.4	<0.01	<0.01	0.13
SWS (min)	78.8±6.3	81.3±6.3	84.4±6.3	0.69	0.54	0.46
% REM	23.4±0.8	21.2±0.8	25.7±0.8	0.05	<0.01	0.02
REM (min)	102.9±3.7	72.5±3.7	142.9±3.7	<0.01	<0.01	<0.01
REM latenca (min)	80.9±3.6	73.9±3.6	71.8±3.6	0.17	0.69	0.08

Podaci predstavljaju srednju vrednost ± SE;

B= bazalni period (8 časova); SR = period restrikcije (6 časova); R= period produženog spavanja (10 časova);

SL(Sleep latency) = latenca uspjavanja; WTASO (Wake time after sleep onset) = vreme budnosti nakon početka spavanja; %ST(Percentage sleep time) = procenat vremena spavanja; SWS (Slow wave sleep) = sporotalasno spavanje.

Apsolutna količina SWS-a je bila nepromenjena i tokom perioda restrikcije i tokom perioda produženog spavanja, dok su se procenat i apsolutna količina REM-a smanjili tokom restrikcije spavanja, a značajno povećali u toku oporavka (Tabela 2). Nije bilo promena u latenci REM-a tokom cele studije. Isto tako, tokom bazalnog spavanja žene su imale znatno niže vrednosti u fazi 1 ($p < 0.05$) i fazi 2 ($p < 0.05$) spavanja i više vrednosti SWS-a od muškaraca u pogledu procenta i absolutne količine ($p < 0.01$). Interesantno je da su odgovori latence spavanja, %ST i %REM na restrikciju spavanja bili značajni ili marginalno značajni kod žena (bazalne vrednosti minus vrednosti tokom restrikcije): 7.79 ± 3.46 , $p = 0.03$; -2.65 ± 1.40 , $p = 0.06$; 2.95 ± 1.56 , $p = 0.06$, ali ne i kod muškaraca, kod kojih su utvrđeni slični trendovi (bazalne vrednosti minus vrednosti tokom restrikcije): 2.67 ± 3.23 , $p = 0.41$; -0.85 ± 1.31 , $p = 0.52$; 1.44 ± 1.46 , $p = 0.33$.

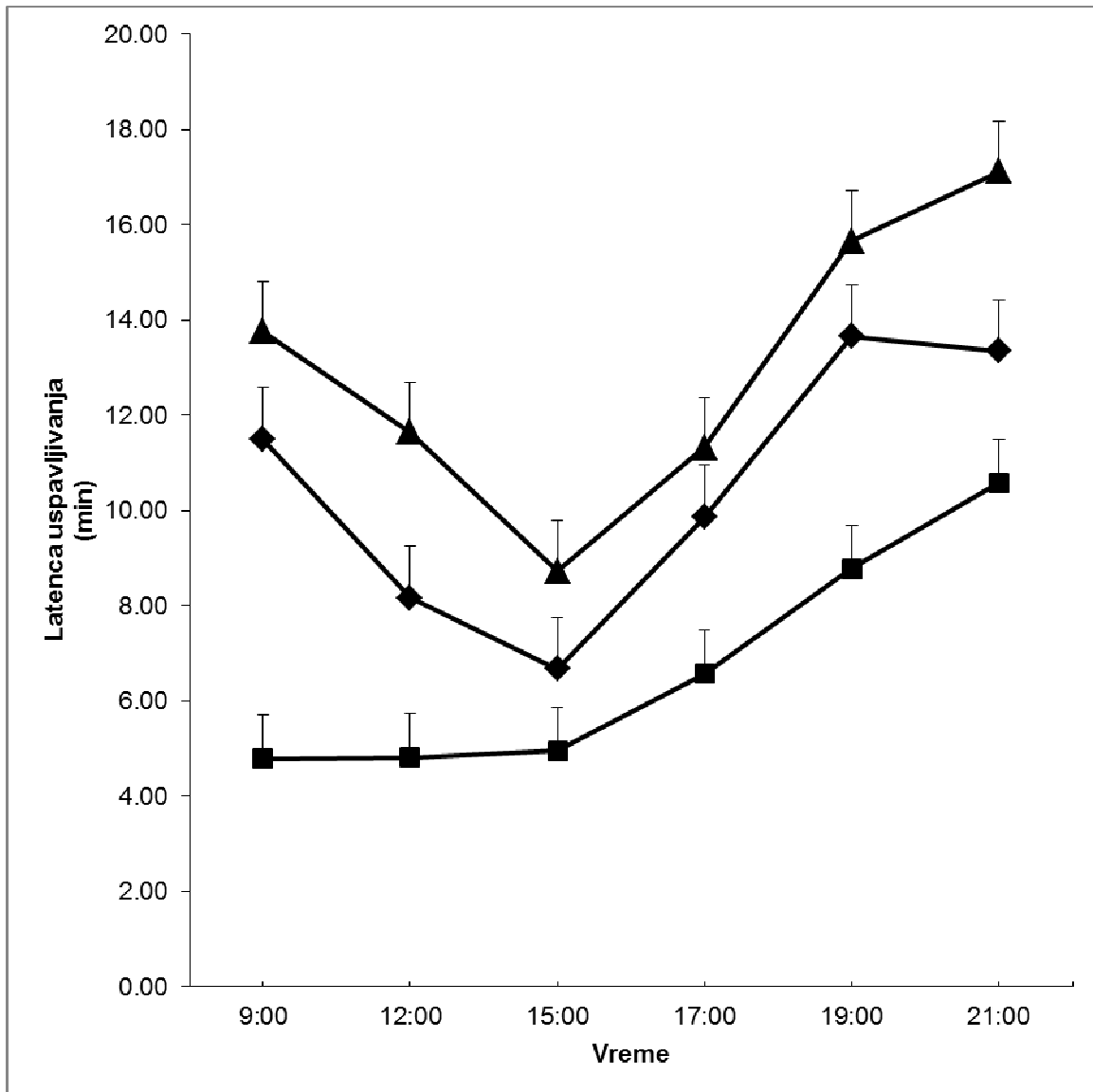
4.2. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na dnevnu pospanost i psihomotornu performansu

4.2.1. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na objektivnu pospanost – Test višestrukog uspavlivanja (MSLT)

Nije bilo značajne promene u grupi, ni u odnosu na pol ($p = 0.75$), niti u odnosu na interakciju pola i vremena ($p = 0.66$), zbog čega su podaci o svim ispitanicima zajedno analizirani ($p = 0.66$).

Posle jedne nedelje restrikcije spavanja, prosečna dnevna latenca uspavlivanja je bila niža u odnosu na bazalnu [razlika srednjih vrednosti latence uspavlivanja (bazalne vrednosti minus vrednosti tokom restrikcije): 2.78 ± 0.91 min, $p < 0.01$] (Grafikon 1), sa najjačim reakcijama primećenim u 09.00 i 19.00 časova, kada je latenca spavanja bila niža za 6.70 ± 1.42 min i 4.87 ± 1.42 min, (oba $p < 0.01$). Posle dve noći oporavka, prosek dnevne latence uspavlivanja se povećao u odnosu na deprivaciju [razlika srednje SL (vrednosti tokom restrikcije minus

vrednosti tokom produženog spavanja): 6.29 ± 0.95 min, $p < 0.01$]. Interesantno je to da je prosečna SL bila duža posle dve noći produženog spavanja u odnosu na bazalne vrednosti [razlika srednje SL (bazalne vrednosti minus vrednosti tokom produženog spavanja): -2.50 ± 0.90 min, $p < 0.01$]. Isto tako, značajno je da je tokom bazalnog i perioda produženog spavanja, najkraća SL bila zabeležena u 15.00 časova, a posle restrikcije u 09.00 časova.



Grafikon 1. Vrednosti Testa višestrukog uspavlivanja (MSLT) tokom bazalnog spavanja (◆), tokom perioda restrikcije spavanja (■) i tokom perioda produženog spavanja (▲).

4.2.2. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na subjektivnu pospanost – Stendfordska skala pospanosti (SSS)

Nije bilo značajne promene u odnosu na interakciju grupe i pola ni u odnosu na interakciju pola i vremena, zbog čega su podaci svih ispitanika zajedno analizirani.

Subjektivna pospanost se povećala posle deprivacije spavanja u odnosu na bazalni nivo [razlika za SSS (bazalne vrednosti minus restrikcija): -0.96 ± 0.18 , $p < 0.01$], dok se posle produženog spavanja SSS poboljšala još više i bila je značajno niža u odnosu na bazalni nivo [razlika za SSS (bazalne vrednosti minus vrednosti tokom produženog spavanja): 0.24 ± 0.12 , $p = 0.04$).

4.2.3. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na psihomotornu performansu – Test psihomotorne budnosti (PVT)

Ni u jednoj PVT varijabili, nije bilo značajnog efekta interakcije grupe i pola, pola i vremena, niti grupe i vremena, zbog čega su podaci svih ispitanika zajedno analizirani.

Značajno opadanje performanse prema broju omaški, medijani reakcionog vremena, i najbržih 10% reakcionih vremena po pokušaju, detektovano je posle jedne nedelje blage deprivacije spavanja u odnosu na bazalne vrednosti (Tabela 3). Nije primećeno poboljšanje ni u jednoj od varijabila koje su analizirane posle produženog spavanja u odnosu na restrikciju.

Tabela 3. Pregled varijabli psihomotorne performanse tokom bazalnog perioda, perioda restrikcije spavanja i perioda produženog spavanja

	Bazalni period	Period restrikcije	Period produženog spavanja	B vs. SR	SR vs. R	B vs. R
PVT lapses total ^a	2.9±0.4	3.96±0.6	4.3±0.6	0.08	0.69	0.04
PVT fastest 10% (msec)	181.9±2.7	190.9±3.6	189.8±4.8	0.03	0.83	0.13
PVT slowest 10% (sec) ^b	2.5±0.1	2.2±0.2	2.2±0.2	0.21	0.70	0.11
PVT median RT (msec)	231.5±5.6	251.4±10.1	253.2±15.8	0.07	0.92	0.18

Podaci predstavljaju srednju vrednost ± SE;

B=bazalni period – 8 časova; SR =period restrikcije – 6 časova; R=period produženog spavanja – 10 časova;

^a Transformisana frekvenca omaški [$\sqrt{x} + \sqrt{(x+1)}$]

^b Transformisano: 1/RT

Sporotalasno spavanje i neurobihevioralni parametri – uticaj pola

Povećanje sporotalasnog spavanja tokom bazalnog perioda je bilo povezano u manjoj meri sa subjektivnom pospanošću posle restrikcije ($r = -.57$, $p=0.03$) i sa značajnim poboljšanjem posle produženog spavanja ($p=0.54$, $p=0.04$) kod žena, ali ne i kod muškaraca. Slično ovome, povećanje bazalnog sporotalasnog spavanja je uglavnom bilo povezano sa manjom deterioracijom medijane reakcionog vremena (RT) posle restrikcije ($r=-0.44$, $p=0.12$) i značajnijim poboljšanjem posle perioda produženog spavanja ($p=0.57$, $p=0.07$) kod žena, ali ne i kod muškaraca. Nije pronađena korelacija između bazalnog sporotalasnog spavanja i promene u objektivnoj pospanosti (MSLT), ni posle restrikcije niti posle produženog spavanja.

4.3. Efekti produženog spavanja na raspoloženje (POMS) posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja

Nije bilo značajnog efekta interakcije grupe i pola, pola i vremena, niti grupe i vremena, zbog čega su podaci svih ispitanika zajedno analizirani.

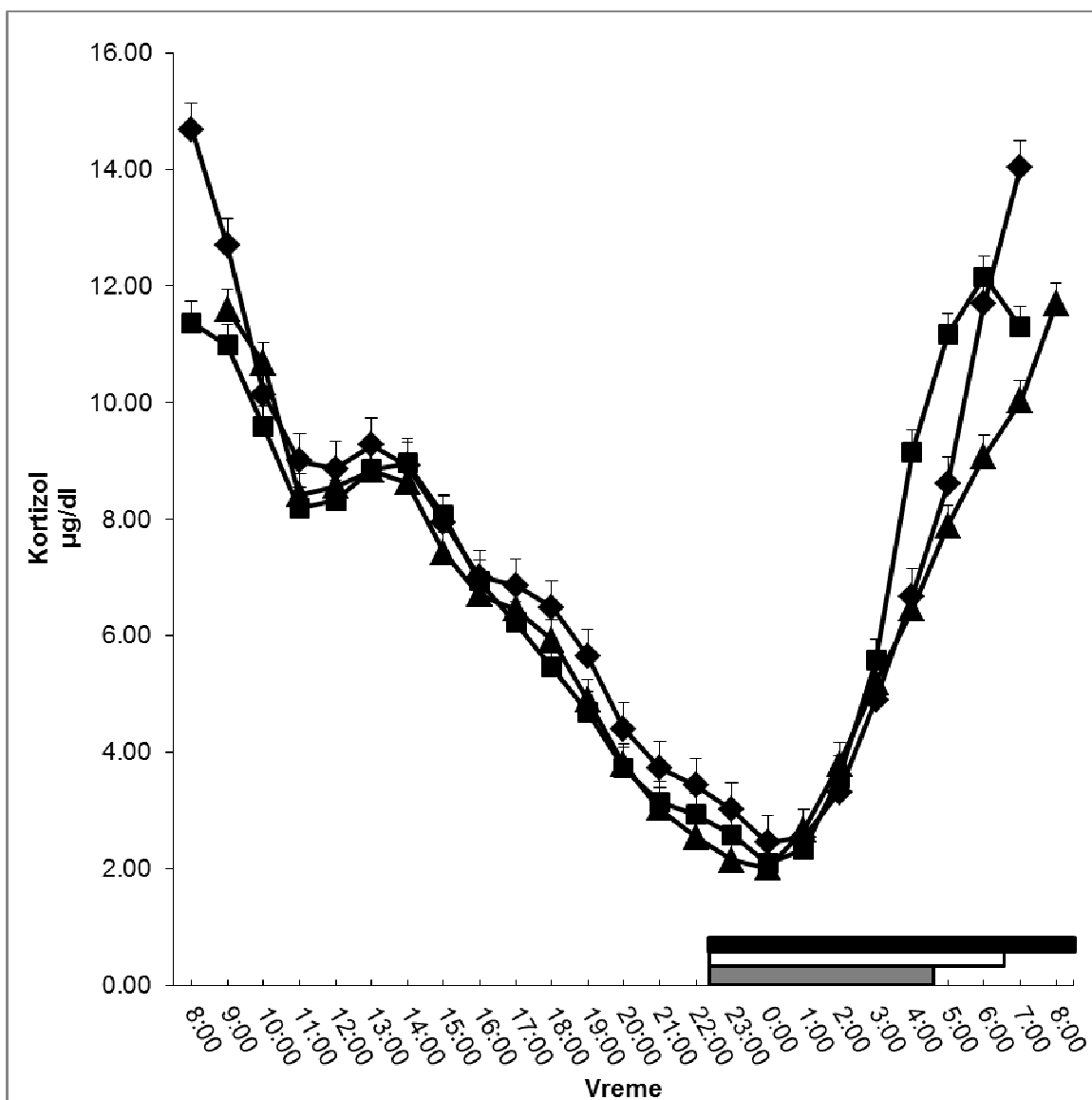
Jedna nedelja blage restrikcije spavanja rezultirala je značajnim povećanjem na POMS subskali "umor-inercija" [razlika na subskali "umor-inercija" (bazalni minus period restrikcije): -8.23 ± 2.13 , $P < 0.05$], povećanjem ukupnog skora poremećaja raspoloženja [razlika u ukupnom skora poremećaja raspoloženja (bazalni minus period restrikcije): -2.80 ± 0.10 , $P < 0.05$] i povećanjem na subskali POMS "konfuzija" [(bazalni minus period restrikcije): -4.40 ± 1.63 , $P < 0.05$]. Ukupni skor poremećaja raspoloženja, kao i skorovi na POMS subskali "umor-inercija" i "konfuzija" značajno su se smanjili posle perioda produženog spavanja u poređenju sa periodom restrikcije spavanja [razlike u ukupnom skoru poremećaja raspoloženja i razlike na subskalama POMS-a "umor-inercija" i "konfuzija" (period produženog spavanja minus period restrikcije): -3.93 ± 1.13 ; -10.03 ± 2.14 ; -3.37 ± 1.20 ; $P < 0.05$] na nivoe slične bazalnim. Takođe, jedna nedelja blage restrikcije spavanja rezultirala je značajnim padom na subskali POMS-a "energičnost – aktivnost" [(bazalni minus period restrikcije): 4.50 ± 1.32 , $P < 0.05$]. Posle produženog spavanja došlo je do značajnog povećanja na subskali POMS-a "energičnost – aktivnost" u poređenju sa restrikcijom spavanja [(period produženog spavanja minus period restrikcije spavanja): 5.47 ± 1.75 , $P < 0.05$]. Nije bilo značajnih promena na POMS subskalama depresije, anksioznosti i hostilnosti, ni posle restrikcije spavanja, niti posle produženog spavanja.

4.4. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadesetčetvoročasovni sekreciju hormona/citokina

4.4.1. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadesetčetvoročasovnu sekreciju kortizola

Nije pronađena značajna razlika u odnosu na pol ($p=0.47$), niti je bilo značajnog efekta interakcije grupe i pola ($p=0.98$) ni pola i vremena (0.63), te su stoga podaci analizirani za celokupnu grupu.

Nije nađena povezanost između deprivacije spavanja i promena u dvadesetčetvoročasovnim nivoima kortizola (bazalne minus vrednosti posle restrikcije 0.37 ± 0.35 mg/dL; $p=0.32$) (Grafikon 2). Štaviše, posle produženog spavanja, nivoi kortizola su bili značajno niži u odnosu na bazalni period (vrednosti tokom restrikcije spavanja minus vrednosti tokom produženog spavanja, 0.37 ± 0.31 ng/dL; $p=0.23$ i bazalne vrednosti minus vrednosti tokom produženog spavanja, 0.75 ± 0.37 mg/dL; $p=0.04$). Dodatno je primećen značajan efekat u smislu cirkadijalnog obrasca sekrecije hormona, što je bilo naznačeno značajnim efektima vremena i interakcije vremena i grupe ($P<0.01$). Preciznije, tokom bazalnog perioda i posle produženog spavanja, maksimalno lučenje kortizola je bilo zabeleženo između 07.00-08.00 časova, dok je posle restrikcije spavanja bilo pomerenom za dva sata ranije, u 06.00 časova (Grafikon 2). Isto tako, maksimalne koncentracije kortizola u plazmi bile su značajno niže posle restrikcije spavanja nego tokom bazalnog perioda (bazalne vrednosti minus vrednosti tokom perioda restrikcije, 2.52 ± 0.55 mg/dL; $p<0.01$) i tokom perioda produženog spavanja u odnosu na bazalni period (bazalne vrednosti minus vrednosti tokom produženog spavanja, 2.98 ± 0.55 μ g/dL; $p<0.01$), gde nije postojala razlika između tačke minimalnog lučenja kortizola, niti je bilo značajne razlike u srednjim vrednostima između tri faze.

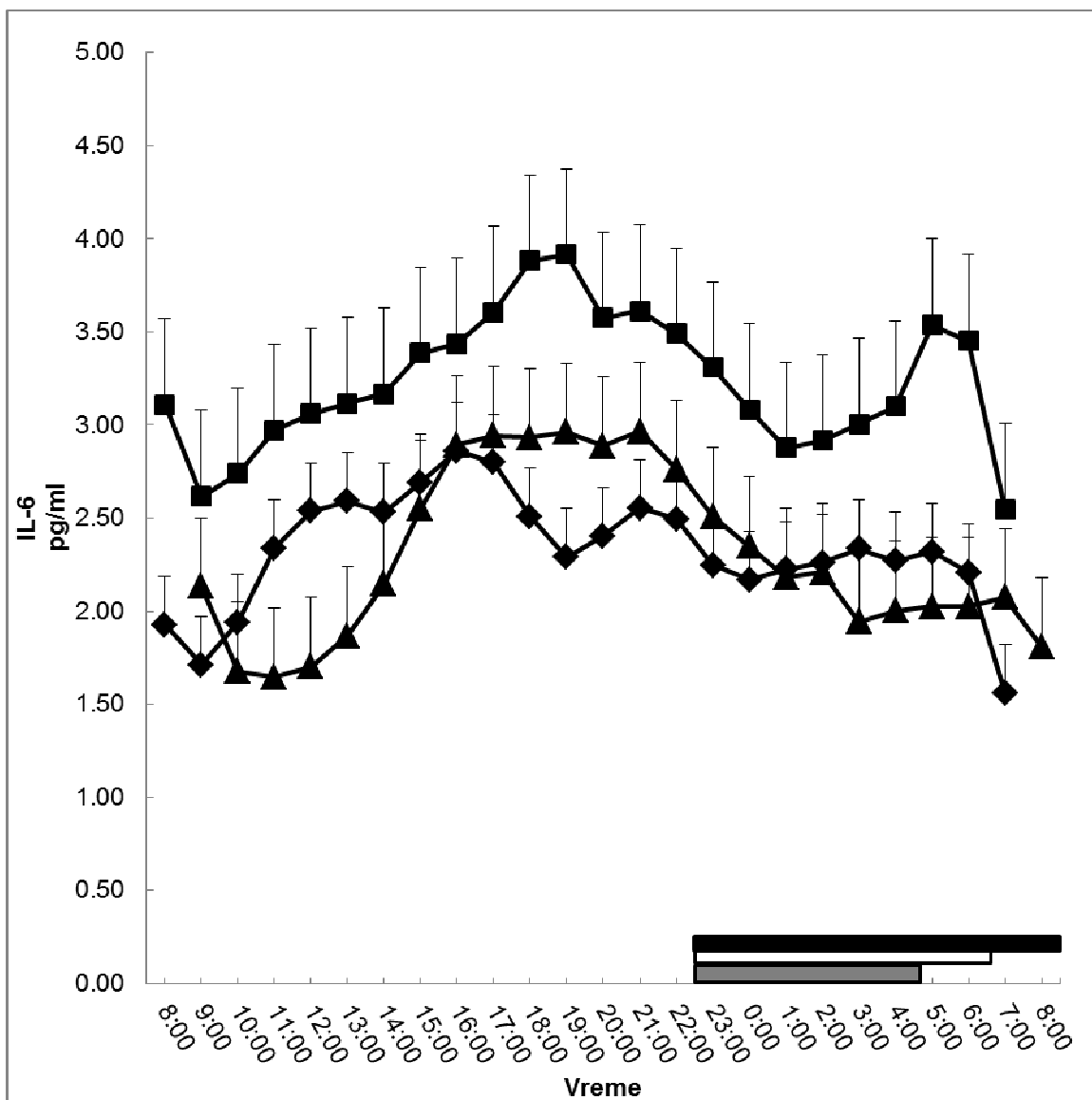


Grafikon 2. 24-h vrednosti kortizola tokom bazalnog spavanja (◆), perioda restrikcije spavanja (■) i perioda produženog spavanja (▲).

4.4.2. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadesetčetvoročasovnu sekreciju interleukina-6

Nije pronađena značajna razlika u odnosu na pol ($p=0.12$), niti je bilo značajnog efekta interakcije grupe i pola ($p=0.65$), ni pola i vremena ($p=0.18$), te su stoga podaci analizirani za celokupnu grupu (Grafikon 3).

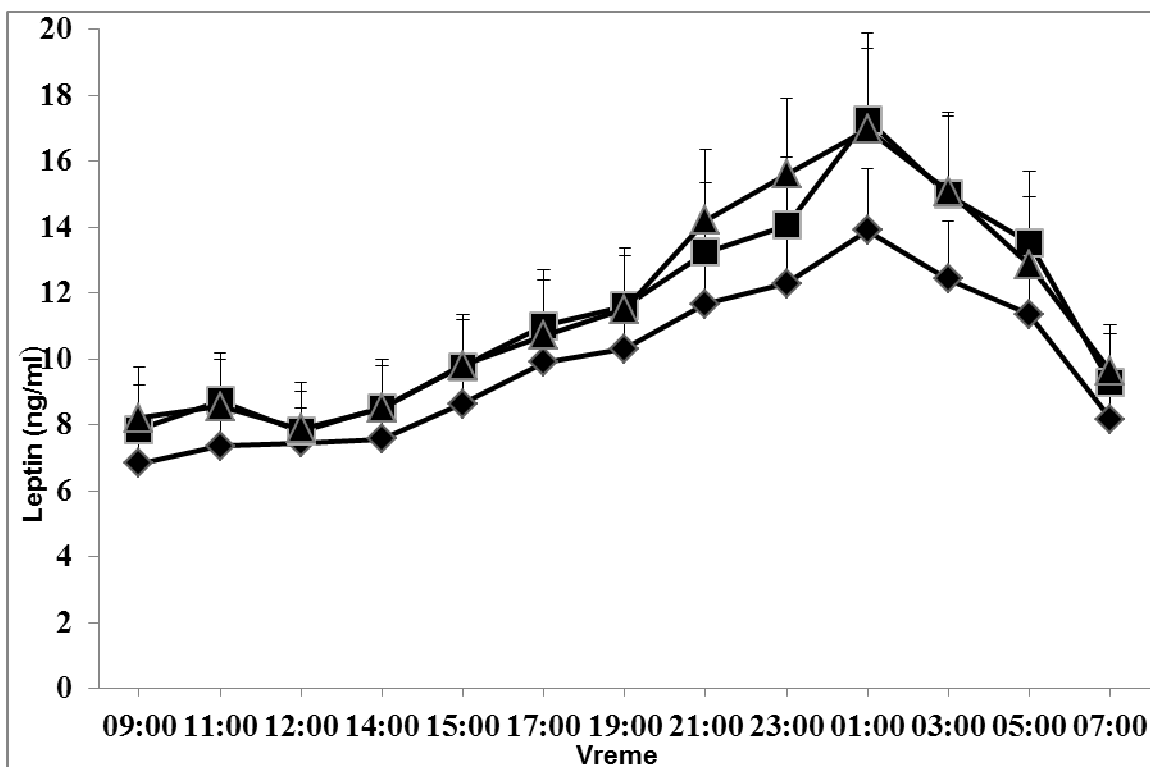
Restrikcija spavanja je bila povezana sa značajnim povećanjem dvadesetčetvoročasovne sekrecije IL-6 (bazalne minus vrednosti posle restrikcije, -0.90 ± 0.41 pg/mL; $p=0.03$), dok su se nivoi IL-6 značajno smanjili posle perioda produženog spavanja i vratili na bazalne nivoe (vrednosti tokom restrikcija spavanja minus vrednosti tokom produženog spavanja, 0.93 ± 0.45 pg/mL; $p=0.04$; i bazalne vrednosti minus vrednosti tokom produženog spavanja, 0.02 ± 0.34 pg/mL; $p=0.94$) (Grafikon 3).



Grafikon 3. 24-h vrednosti interleukina-6 tokom bazalnog spavanja (♦), perioda restrikcije spavanja (■) i perioda produženog spavanja (▲).

4.4.3. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadesetčetvoročasovnu sekreciju leptina

Bazalni dvadesetčetvoročasovni nivoi leptina su bili značajno povišeni kod žena u poređenju sa muškarcima (14.21 ± 0.49 ng/mL vs. 2.59 ± 0.15 ng/mL; $p < 0.01$) (Grafikon 4). Međutim, nije bilo značajnih efekata interakcije pola i grupe ($p = 0.74$), tako da su podaci analizirani za celokupnu grupu. Restrikcija spavanja nije bila povezana sa promenom u dvadesetčetvoročasovnim nivoima leptina (bazalne vrednosti minus period restrikcije spavanja 1.22 ± 1.36 ng/mL; $p = 1.00$). Slično ovome, posle produženog spavanja, dvadesetčetvoročasovni nivoi leptina su ostali nepromenjeni u poređenju sa periodom restrikcije i bazalnim periodom (vrednosti posle perioda restrikcije minus vrednosti posle produženog spavanja, -0.04 ± 1.53 ng/mL; $p = 1.00$ i bazalne vrednosti minus period produženog spavanja, -1.26 ± 1.40 ng/mL; $p = 1.00$). Nije bilo značajnog efekta vremena i grupe ($p = 0.81$). Preciznije, tokom bazalnog perioda, detektovan je značajan cirkadijalni ritam sekrecije leptina, sa minimalnim nivoima u jutarnjim časovima, postepenim porastom tokom dana i sa dostizanjem maksimalnih nivoa tokom noćnog spavanja. Ovakav obrazac sekrecije leptina ostao je isti posle perioda restrikcije, kao i posle perioda produženog spavanja (Grafikon 4).



Grafikon 4. 24-h vrednosti leptina tokom bazalnog spavanja(◆), perioda restrikcije spavanja (■) i perioda produženog spavanja (▲).

4.5. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na stepen gladi

Nije bilo značajnog efekta interakcije grupe i pola ($p=0.12$), ni pola i vremena ($p=0.33$), te su stoga podaci analizirani za celokupnu grupu.

Posle restrikcije spavanja, nije postojala razlika u ocenama gladi na vizuelnoj analognoj skali u poredjenju sa bazalnim nivoima [razlika u stepenu gladi (bazalne minus vrednosti posle restrikcije spavanja): -0.30 ± 0.35 , $P=1.00$]. Slično tome, posle produženog spavanja ocene gladi su ostale neizmenjene u odnosu na period posle restrikcije spavanja i bazalni period [razlika u stepenu gladi (period restrikcije spavanja minus produženo spavanje): 0.11 ± 0.35 , $p=1.00$ i

razlika u stepenu gladi (bazalne vrednosti minus vrednosti posle perioda oporavka) -0.19 ± 0.35 , $p=1.00$].

4.6. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na energetski unos

Nije bilo značajnog efekta interakcije grupe i pola ($p=0.47$), te su zato podaci analizirani za celokupnu grupu (Tabela 4).

Tokom bazalnog perioda, prosečna vrednost unošenja kalorija bila je 2071.82 ± 143.04 kcal. Posle perioda restrikcije spavanja, ispitanici su konzumirali značajno veci broj kalorija u poredjenju sa bazalnim vrednostima: razlika u energetskom unosu (bazalne minus vrednosti posle restrikcije spavanja -383.02 ± 165.3 kcal, $p=0.024$). Pored toga, posle perioda produženog spavanja, unos kalorija je bio malo smanjen ali se nije vratio na bazalne vrednosti: razlika u energetskom unosu (bazalne minus vrednosti posle produženog spavanja -272.46 ± 160.43 kcal, $p=0.095$) (Tabela 4). Što se tiče makronutrijenata, ispitanici su konzumirali znatno više ugljenih hidrata posle restrikcije spavanja (bazalne minus vrednosti posle restrikcije spavanja -64.95 ± 29.67 g, $p=0.03$), dok je postojao trend povećane konzumacije proteina (bazalne minus vrednosti posle restrikcije 15.00 ± 8.50 g, $p=0.08$), a konzumiranje masti je bilo nepromenjeno (bazalne minus vrednosti posle restrikcije -3.50 ± 7.60 g, $p=0.60$) u poredjenju sa bazalnim vrednostima. Konačno, posle produženog spavanja, unošenje ugljenih hidrata je bilo malo smanjeno i nije se vratilo na bazalne vrednosti (bazalne minus vrednosti produženog spavanja -41.94 ± 27.02 g, $p=0.12$), dok nije bilo značajne promene ni u konzumiranju proteina (bazalne minus vrednosti posle produženog spavanja -5.05 ± 8.00 g, $p=0.53$) niti u konzumiranju masti (bazalna minus vrednosti posle produženog spavanja -1.40 ± 8.25 g, $p=0.87$).

Tabela 4. Pregled unosa energije i makronutritijenata tokom bazalnog perioda, perioda restrikcije spavanja i perioda produženog spavanja

	Bazalni period	Period restrikcije	Period produženog spavanja	B vs. SR	SR vs. R	B vs. R
Ukupne kalorije (kcal)	2050.7±119.5	2433.7±114.2	2323.2±107.0	0.02	0.48	0.09
Proteini (g)	90.9±4.9	1005.9±6.9	94.83±7.2	0.08	0.27	0.65
Ugljeni hidrati (g)	290.2±20.7	355.1±21.3	323.1±17.4	0.03	0.40	0.12
Masti (g)	62.2±5.7	66.7±4.9	64.65±5.3	0.64	0.88	0.75

Podaci predstavljaju srednju vrednost ± SE;

B=bazalni period – 8 časova; SR =period restrikcije – 6 časova; R=period produženog spavanja – 10 časova;

4.7. Efekti produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na vrednosti arterijskog krvnog pritiska i srčane frekvence

Arterijski krvni pritisak: nije bilo značajnih promena u krvnom pritisku ni posle restrikcije spavanja, niti posle produženog spavanja, u poređenju sa bazalnim periodom [(vrednosti sistolnog krvnog pritiska, bazalne vs. posle restrikcije vs. posle produženog spavanja: 115.71± 2.26 mmHg, 115.52± 2.24mmHg, 113.87± 1.94mmHg), svi P=ns; (vrednosti dijastolnog krvnog pritiska, bazalne vs. posle restrikcije vs. posle produženog spavanja: 65.80± 1.55mmHg, 65.55± 1.99mmHg, 64.38± 1.51mmHg), sve P=ns]. Efekat interakcije grupe i pola nije bio statistički značajan.

Srčana frekvencija: Nije bilo značajnih promena srčane frekvence ni posle deprivacije spavanja niti posle produženog spavanja, u odnosu na bazalni period.

[(vrednosti srčane frekvence, bazalne vs. posle restrikcije vs. posle produženog spavanja: 63.42 ± 1.66 otkucaja/min, 63.79 ± 2.42 otkucaja/min, 65.16 ± 1.09 otkucaja/min), sve $P_s=ns$]. Efekat interakcije grupe i pola nije bio statistički značajan.

5. DISKUSIJA

Studija koju smo sproveli prva je studija koja na integrativan i sistematičan način evaluira efekte produženog spavanja posle jedne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadesetčetvoročasovno lučenje hormona stresa kortizola i proinflammatornog citokina IL-6 paralelno sa evaluacijom efekata produženog spavanja posle jedne nedelje blage restrikcije spavanja na pospanost, neurobihejvioralnu performansu i raspoloženje kod mladih muškaraca i žena. Takođe, ispitivani su efekti produženog spavanja posle jedne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadesetčetvoročasovnu sekreciju leptina, apetit i energetske unos.

Jedna nedelja blage restrikcije spavanja rezultirala je značajnim povećanjem dvadesetčetvoročasovnih nivoa IL-6 u plazmi u odnosu na bazalne vrednosti. U ranijim studijama je pokazano značajno povećanje nivoa IL-6 u plazmi, kako posle blagog (6 sati spavanja dnevno tokom jedne nedelje) (Vgontzas i sar., 2004), tako i posle srednjeg do teškog (4 sata spavanja dnevno tokom 12 dana) skraćenja spavanja (Haack i sar., 2007), kao i povišena monocitna produkcija IL-6 (Irwin i sar., 2006) i povećani nivoi IL-6 mRNA (Irwin i sar., 2010) tokom jutra, posle restrikcije spavanja. Povećanje IL-6, markera sistemske inflamacije, povezano je sa povećanim rizikom od insulinske rezistencije, kardiovaskularnih oboljenja i osteoporoze (Ridker i sar., 2000; Vgontzas i sar., 2000). Naša studija ukazuje na to da dva dana produženog spavanja poništavaju negativne efekte kratkotrajnog skraćenja spavanja na sekreciju IL-6, što je naznačeno značajnim smanjenjem dvadesetčetvoročasovnih nivoa IL-6 u plazmi posle dva dana produženog spavanja u trajanju od 10 sati dnevno poredeći sa periodom restrikcije spavanja. Nemogućnost detekcije pozitivnih efekata produženog spavanja na povećanu sekreciju IL-6 od strane aktiviranih perifernih mononuklearnih krvnih ćelija posle restrikcije spavanja u nedavno objavljenoj studiji, može da se objasni metodološkim razlikama: jedno vađenje krvi i 8 sati

spavanja u okviru produženog spavanja u navedenoj studiji (Haack i sar., 2007) prema dvadesetčetvoročasovnom vađenju krvi na svakih sat vremena i 10 sati spavanja dnevno tokom dva dana produženog spavanja u našoj studiji.

Naše istraživanje je pokazalo da produženo spavanje posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja u manjoj meri smanjuje nivoe kortizola u odnosu na bazalne vrednosti. Navedeni rezultati su u skladu sa velikim brojem studija (Vgontzas i sar., 2002), uključujući blagi, ali značajni, inhibitorni efekat dvočasovnog dnevnog spavanja posle jedne noći potpune deprivacije spavanja na aktivnost HPA osovine (Vgontzas i sar., 2007). Ovakvi kumulativni rezultati ukazuju na to da spavanje, preko svog inhibitornog efekta na HPA osovinu, može da posluži kao "antistres" antidot kod pojedinaca koji su suočeni sa mnogobrojnim stresorima modernog društva. Izostanak aktivacije HPA ose posle jedne nedelje blage restrikcije spavanja u skladu je sa rezultatima većine studija koje su pokazale da je sekrecija kortizola ostala ista ili se smanjila posle manje stresne, potpune ili delimične deprivacije spavanja (Faraut i sar., 2010; Nedeltcheva i sar., 2009; Omsade i sar., 2010; Schmid i sar., 2011; Vgontzas i sar., 2004; Vgontzas i sar., 1999; Wu i sar., 2008), a u suprotnosti je sa efektima stresnije paradigme deprivacije spavanja, koja može da dovede do povećane sekrecije kortizola (Leproult i sar., 1997; Spiegel i sar., 2004).

Interesantan nalaz naše studije sastoji se u tome što se stepen dnevne pospanosti, meren pomoću MSLT-a, posle produženog spavanja, smanjio u odnosu na bazalne nivoe, sto može da ukazuje na to da su mladi, zdravi ispitanici, uključeni u naše istraživanje, možda, hronično neispavani (Bonnet & Arand, 1995). Velika epidemiološka studija je pokazala povećanu prevalencu prekomerne dnevne pospanosti u grupi ispitanika mlađih od 30 godina, u poređenju sa grupama starijih ispitanika (Bixler i sar., 2005), ukazujući na to da je dobrovoljna deprivacija spavanja jedan od faktora koji doprinose povećanoj pospanosti kod mlađih ispitanika. Međutim, uobičajeno ukupno vreme spavanja naših pacijenata, praćeno tokom dve nedelje pre početka istraživanja, uz pomoć

aktigrafije, kretalo se u opsegu od 7 do 9 sati dnevno i nije se razlikovalo od polisomnografski merene bazalne ukupne dužine spavanja, dok su njihove dnevne latence uspavljivanja, utvrđene pomoću MSLT-a, bile u okviru referentnih vrednosti.

Još jedan značajan zaključak je taj da dve noći produženog spavanja nisu doprinele poboljšanju psihomotorne performanse, merene pomoću PVT-a, što ukazuje na to da dve noći produženog spavanja nisu dovoljne da bi se prevazišli deficiti bihevioralne viglnosti, uzrokovani petodnevnom blagom restrikcijom spavanja. Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa većinom nedavnih studija u kojima je detektovan nepotpuni oporavak deficita psihomotorne performanse, čak i posle dve ili tri noći uobičajenog ili produženog spavanja, a posle blage ili teške restrikcije spavanja (Axelsson i sar., 2008; Banks i sar., 2010; Belenky i sar., 2003; Dinges i sar., 1997; Van Dongen i sar., 2003). Ovaj zaključak može da ima značajne implikacije za ljude koji se bave profesijama u oblastima bezbednosti, kao što su zdravstveni radnici ili radnici u transportnim sistemima (vozači, piloti, itd.). Primećena disocijacija efekata produženog noćnog spavanja ili dnevnog spavanja posle restrikcije spavanja na MSLT rezultate u odnosu na PVT rezultate može ukazati na to da, iako značajno povezani, MSLT i PVT možda mere različite funkcije centralnog nervnog sistema (Van Dongen i sar., 2003; Vgontzas i sar., 2007; Vgontzas i sar., 2004).

Rezultati više studija, o efektima deprivacije spavanja na raspoloženje normalnih ispitanika, pokazali su značajno pogoršanje raspoloženja na subskalama kojima je meren stepen umora, energičnosti, konfuzije i hostilnosti (Reynolds i sar., 1986; Brendel i sar., 1990; Dinges i sar., 1997; Caldwell i Sar., 1998). Za razliku od totalne deprivacije spavanja u studijama hronične parcijalne deprivacije spavanja registrovano je i povećanje napetosti (Dinges i sar., 1997). Deprivacija spavanja ili nije uopšte ili je minimalno uticala na subjektivno procenjenu depresivnost kod zdravih kontrola (Reynolds i sar., 1986, Dinges i sar., 1997).

U našoj studiji je detektovano povećanje umora i konfuznosti uz smanjenje energičnosti, što je u skladu sa rezultatima prethodnih studija koje su evaluirale navedena stanja raspoloženja, posle deprivacije spavanja (Reynolds i sar., 1986; Brendel i sar., 1990; Dinges i sar., 1997; Caldwell i sar., 1998). Ispitanici nisu pokazali veći stepen anksioznosti, što je u suprotnosti sa rezultatima Dinges-a i autora. Mogući razlog za to su metodološke razlike, odnosno teži stepen deprivacije (4 sata dnevno tokom dve nedelje) u navedenoj studiji (Dinges i sar., 1997) u poređenju sa našom studijom blage restrikcije spavanja. Izostanak povećanja subjektivno procenjenog stepena anksioznosti ispitanika posle blage restrikcije spavanja u skladu je sa nepromenjenom dvadesetčetvoročasovnom sekrecijom hormona stresa, kortizola.

U ovoj studiji, žene su imale znatno veću količinu bazalnog sporotalasnog i REM spavanja u poređenju sa muškarcima, što je u skladu sa prethodnim rezultatima kako eksperimentalnih (Bixler i sar., 2009) tako i epidemioloških (Bixler i sar., 2009; Redline i sar., 2004) studija kojima je pokazano da žene imaju bolji kvalitet (više sporotalasnog i REM spavanja) i kvantitet spavanja (ukupno vreme spavanja). Štaviše, količina bazalnog sporotalasnog spavanja bila je povezana sa smanjenjem subjektivnog stepena pospanosti posle restrikcije spavanja i značajnog poboljšanja posle produženog spavanja. Takođe, postoji trend korelacije bazalnog sporotalasnog spavanja i manje deterioracije posle restrikcije i većeg poboljšanja posle produženog spavanja medijane reakcionog vremena. Navedeni rezultati su, isto tako, u skladu sa rezultatima ranijih studija koji su pokazali da su žene, izgleda, otpornije na efekte izazvane procedurom uzorkovanja krvi koja remeti spavanje tokom istraživanja (Bixler i sar., 2000) i u manjoj meri imaju smanjenje performanse posle noći nespavanja (Vgontzas i sar., 2000). Ove potencijalne razlike između polova mogu biti predmet budućih istraživanja.

Primećene promene u arhitektonici spavanja tokom restrikcije i produženog spavanja su u skladu sa rezultatima ranijih studija (Akerstedt i sar., 2009;

Belenky i sar., 2003; Brunner i sar., 1993; Vgontzas i sar., 2004). Tokom ograničene dužine spavanja, kao što je primećeno u prethodnim studijama, ispitanici su brže zaspali i proveli više vremena spavajući (Vgontzas i sar., 2007). Takođe, količina sporotalasnog spavanja je bila nepromenjena tokom celog eksperimenta, dok je količina REM spavanja bila smanjena tokom restrikcije a povećana tokom produženog spavanja.

Činjenica da je restrikcija spavanja dovela do značajnih promena u sekreciji hormona/citokina i neurobiheviornalnih deficita, uprkos očuvanju sporotalasnog spavanja, predstavlja argument protiv stava da je spavanje (na primer, stadijum 2 ili REM spavanje), osim sporotalasnog, opciono i nepotrebno (Horne, 1988; Vgontzas i sar., 2004). Konačno, nalaz o stabilnosti sporotalasnog spavanja tokom čitavog eksperimenta i smanjenju REM-a tokom restrikcije spavanja, a nadoknadi tokom produženog spavanja, ukazuje na jači biološki uticaj da se pre održi duboko spavanje nego REM (Borbely, 1999).

Energetski unos je bio značajno povećan posle jedne nedelje blage restrikcije spavanja, što je u skladu sa rezultatima većine eksperimentalnih studija, koje su pokazale povećanu konzumaciju hrane posle blage ili umerene parcijalne deprivacije spavanja kod ispitanika oba pola (Bosy-Westphal i sar., 2008; Nedeltcheva i sar., 2009; St-Onge i sar., 2012; Calvin i sar., 2013; Spaeth i sar., 2013, Markwald i sar., 2013; Brondel i sar., 2010; Schmid i sar., 2009). Osim toga, posle dve noći produženog spavanja, energetski unos je neznatno smanjen u poređenju sa energetskim unosom posle blage restrikcije spavanja i nije vraćen na bazalni nivo. Navedeni rezultati su u skladu sa nedavnim istraživanjem u kome se povećan energetski unos, posle tri dana osmočasovnog produženog spavanja, nije vratio na bazalni nivo (Calvin i sar., 2013) i u suprotnosti su sa rezultatima druge eksperimentalne studije u kojoj je period produženog spavanja bio duži nego u našoj studiji, odnosno iznosio je pet noći devetočasovnog produženog spavanja (St-Onge i sar., 2012).

Dalje, u našem istraživanju povećan broj unesenih kalorija posle restrikcije spavanja je, u najvećoj meri, bilo povezano sa konzumacijom ugljenih hidrata. Ovaj nalaz je u skladu sa većinom studija koje su pokazale povećano konzumiranje hrane bogate ugljenim hidratima (Bosy-Westphal i sar., 2008; Nedeltcheva i sar., 2009; Beebe i sar., 2013) ili mastima (St-Onge i sar., 2011; Spaeth i sar., 2013; Brondel i sar., 2010). Pored toga, posle dva dana produženog spavanja, konzumiranje ugljenih hidrata se neznatno smanjilo i nije se vratilo na bazalni nivo.

Posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja nije došlo do promene dvadesetčetvoročasovne sekrecije leptina i apetita. Naše istraživanje je potvrdilo rezultate većine novijih eksperimentalnih studija u kojima je konzumiranje hrane bilo, ili *ad libitum*, ili na nivou potrebnom da se održi postojeća telesna težina, a utvrđena je, ili nepromenjena ili povišena, sekrecija leptina posle restrikcije spavanja (Bosy-Westphal i sar., 2008; Schmidt i sar., 2009; Simpson i sar., 2010; Nedeltcheva i sar., 2009; St-Onge i sar., 2012; Calvin i sar., 2013; Klingenberg i sar., 2012; Reynolds i sar., 2012; Omisade i sar., 2010). Nasuprot tome, dve eksperimentalne studije su pokazale smanjenje nivoa leptina i povećanje stepena gladi posle deprivacije spavanja u trajanju od četiri sata u periodu od dva do šest dana (Spiegel i sar., 2004; Spiegel i sar. 2004), što je, izgleda, povezano sa neuroendokrinim odgovorom na kalorijsku restrikciju tokom studije, a nije povezano sa restrikcijom spavanja, *per se* (Penev, 2012). Dalje, produženo spavanje tokom dva dana, posle blage deprivacije spavanja, nije bilo povezano sa promenom sekrecije leptina, što je u skladu sa rezultatima nedavne studije koja je, takođe, ispitivala efekte produženog spavanja posle blage restrikcije spavanja na dvadesetčetvoročasovnu sekreciju leptina (Calvin i sar., 2013). Isto tako, dvadesetčetvoročasovna sekrecija leptina se nije razlikovala posle petodnevne petočasovne deprivacije spavanja u poređenju sa petodnevnom, devetčasovnim produženim spavanjem (Markwald i sar., 2013). Ovi podaci, zbirno, ukazuju na to da skraćeno ili produženo spavanje nema značajan efekat na apetit i sekreciju leptina, hormona koji učestvuje u regulaciji apetita.

Povećano konzumiranje hrane ne može se objasniti efektima skraćenog ili produženog spavanja na apetit i sekreciju leptina. Stoga je potrebno razmotriti druga, alternativna objašnjenja. Postoje sugestije da su "nehomoeostatski" (unos hrane pod dejstvom centra za "nagradu"), pre nego homeostatski mehanizmi (hormoni apetita/sitosti), povezani sa regulacijom energetske unosa i da mogu da igraju ulogu u povećanom uzimanju hrane kao posledice skraćenog spavanja (Penev, 2012; Chaput i sar., 2014). U nedavnim vizualizacionim studijama je pokazana neuralna aktivacija u krugovima nagrade, kao odgovor na restrikciju spavanja, u poređenju sa posmatranjem fotografija hrane posle uobičajene dužine spavanja (Benedict i sar., 2012; St-Onge i sar., 2014). Isto tako, studija kojom su bili obuhvaćeni adolescenti, pokazala je smanjenu reaktivnost krugova za "nagradu" u slučaju poremećenog spavanja (Holm i sar., 2009). Buduća istraživanja bi trebalo da ispituju, da li su navedene promene u mehanizmima nagrade otporne na produženo spavanje, ili je potreban duži period produženog spavanja da ih preokrene? Značajno je da su noviji animalni eksperimenti pokazali da su ponovljeni ciklusi restrikcije spavanja/produženog spavanja imali za posledicu povećano konzumiranje hrane, koje je perzistiralo i posle četvoromesečnog perioda produženog spavanja, ukazujući na njihove dugotrajne efektne na regulaciju ishrane (Everson & Szabo, 2011). Drugi mogući razlog je taj da je povećan energetske unos, posle restrikcije spavanja, prouzrokovan viškom vremena provedenog u budnom stanju koje može da bude iskorišćeno za konzumiranje hrane. Međutim, ovakav zaključak ne podržava činjenica da je prekomeran unos hrane u našoj studiji nastavljen čak i kad je vreme budnosti bilo skraćeno tokom perioda produženog spavanja. Konačno, tendencija da se previše jede (pogotovo unos ukusne hrane za "utehu") može biti povezana sa povećanim nivoom stresa; međutim, nijedan od markera aktivnosti sistema stresa (kortizol, srčana radnja, ili arterijski krvni pritisak) nisu bili povišeni tokom restrikcije ili produženog spavanja. Štaviše, nivoi kortizola su pokazali tendenciju smanjenja tokom restrikcije spavanja, dok su značajno bili niži tokom produženog spavanja, što povećava mogućnost da adaptacija na uslove u laboratoriji

familijarnost, tokom vremena, može dovesti do veće opuštenosti i povećanog apetita, što je slučaj i tokom praznika ili odmora. Ova pretpostavka može da se testira u nekim budućim studijama gde ne postoji stresna paradigma, uz uključenje kontrolne grupe.

Jedno od ograničenja ove studije je nedostatak kontrolne grupe koja bi bila izložena protokolu restrikcije/produženog spavanja sa ciljem utvrđivanja vremenskog efekta na analizirane varijable. Međutim, u našoj studiji ispitanici su služili kao sopstvena kontrolna grupa, čime je smanjena varijacija među subjektima. Dodatno, usklađenost rezultata o efektima restrikcije/produženog spavanja varijabile psihomotorne performanse sa rezultatima nekoliko prethodnih istraživanja, koja su uključivala kontrolne grupe (Banks i sar., 2010, Belenky i sar., 2003, Van Dongen i sar., 2003), ukazuje na to da deterioracija performanse posle restrikcije, kao i odsustvo njenog poboljšanja posle produženog spavanja, najverovatnije nisu rezultat sredinskih faktora i procedura same studije niti ponavljanja testova. Isto tako, našim istraživanjem su bili obuhvaćeni zdravi, mladi muškarci i žene koji nisu imali primarne poremećaje spavanja. Buduće studije bi trebalo da ispitaju, da li navedeni rezultati mogu biti generalizovani i primenjeni na druge starosne grupe zdravih ispitanika (tj. osobe srednjih godina ili odrasle starije osobe ili gojazne osobe različitih starosnih grupa)? Staviše, naša studija ne može da odgovori na važno pitanje – kakav je uticaj ponovljenih ciklusa restrikcije/produženog spavanja, koji su povezani sa intermitentnim obrascem negativnih fizioloških promena, kao što je izloženost intermitentnoj inflamaciji manjeg stepena na zdravlje i psihomotornu performansu? Na primer, da li ljudski organizam zadržava svoju sposobnost da čisti svoj sistem od potencijalno štetnih uticaja, odnosno povećanih nivoa IL-6, posle ponavljanih izlaganja restrikciji spavanja? Isto tako, da li hronična inflamacija manjeg stepena može da dovede do štetnih zdravstvenih posledica na sličan način kao što intermitentna aktivacija sistema stresa utiče na razvoj psihijatrijskih poremećaja, na primer, hroničnog rekurentnog depresivnog poremećaja preko kindling mehanizama? Ova bitna pitanja ukazuju na potrebu za budućim, vremenski

dužim, naturalističkim studijama sa ljudima. Značajno je da su rezultati nedavnih studija na eksperimentalnim životinjama pokazali da su ponavljani ciklusi restrikcije/produženog spavanja doveli do sledećih rezultata: energetskeg deficita manifestovanog hiperfagijom i značajnim smanjenjem telesne težine, zatim, smanjenja koncentracija kortikosterona i leptina u plazmi, a zbog smanjenja masnog tkiva (Everson & Szabo, 2009; Everson & Szabo, 2011). Neke od ovih promena održavale su se čak i posle četvoromesečnog perioda oporavka, što ukazuje na to da ponavljani ciklusi restrikcije/produženog spavanja mogu imati dugoročne, negativne efekte, što povećava rizik od razvoja različitih oboljenja (Everson & Szabo, 2011). Isto tako, u našoj studiji, potrošnja energije tokom aktivnosti nije merena aktigrafijom. Međutim, prethodne studije su pokazale konfliktne rezultate o efektima restrikcije spavanja na potrošnju energije tokom aktivnosti. Nekoliko eksperimentalnih studija pokazale su da je restrikcija spavanja povezana sa smanjenjem ili nepromenjenim nivoom utrošene energije (Bosy-Westphal i sar., 2008; Markwald i sar., 2013; Nedeltcheva i sar., 2009), dok su neke druge studije pokazale povišenu potrošnju energije tokom aktivnosti (Markwald i sar., 2013), što može biti objašnjeno razlikama u dizajnu eksperimenata u pogledu objektivne procene evaluacije fizičke aktivnosti (Klingenberg i sar., 2012). Konačno, naša studija nije odgovorila na važno pitanje – kakav je uticaj ponovljenih ciklusa restrikcije/produženog spavanja na potrošnju energije, metabolizam i gojenje? Konzumacija hrane se nije vratila na bazalne nivoe posle dve noći desetosatnog produženog spavanja, što ukazuje na to da ponavljanje ovakvog ciklusa može dovesti do povećanja telesne težine i gojaznosti. Buduće naturalističke studije sa ljudima mogle bi da rasvetle ovo značajno pitanje, i ponude neke odgovore.

6. ZAKLJUČCI

1. Blaga restrikcija spavanja, u trajanju od dva sata dnevno u periodu od pet dana, kod zdravih, mladih žena i muškaraca, povezana je sa povećanjem objektivne i subjektivne pospanosti, smanjenjem psihomotorne performanse, nepromenjenom emotivnom dimenzijom raspoloženja i pogoršanjem kognitivnih i somatskih dimenzija raspoloženja.
2. Blaga restrikcija spavanja, u trajanju od dva sata dnevno u periodu od pet dana, kod zdravih, mladih žena i muškaraca, povezana je sa povećanom sekrecijom proinflamatornog citokina interleukina 6 i nepromenjenom sekrecijom krajnjeg produkta neuroendokrine osovine stresa – kortizola.
3. Blaga restrikcija spavanja, u trajanju od dva sata dnevno u periodu od pet dana, kod zdravih, mladih žena i muškaraca, ne utiče na sekreciju leptina, stepen gladi i apetit, a dovodi do povećanja energetske unosa.
4. Dva dana produženog spavanja, u trajanju od deset sati dnevno, otklanjaju efekte blage petodnevne restrikcije spavanja na objektivnu i subjektivnu pospanost, kognitivnu i somatsku dimenziju raspoloženja i nivo proinflamatornog citokina IL-6 u plazmi, i smanjuju nivo hormona stresa kortizola u plazmi.
5. Dva dana produženog spavanja, u trajanju od deset sati dnevno, ne utiču na sekreciju leptina, stepen gladi i energetske unosa.
6. Dva dana produženog spavanja, u trajanju od deset sati dnevno, ne poboljšavaju psihomotornu performansu, što ukazuje na to da je za potpuni oporavak psihomotorne performanse, posle restrikcije spavanja, potrebno više od dva dana produženog spavanja.
7. Buduće eksperimentalne studije, sa ljudima, potrebne su da bi se ispitali dugoročni zdravstveni efekti ponovljenih nedeljnih ciklusa restrikcije/produženog spavanja.

7. LITERATURA

1. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev* 2002;6:341–51.
2. Ahima R., Saper C., Flier J., et al. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2000; 21:263–307.
3. Akerstedt T, Kecklund G, Ingre M, Lekander M, Axelsson J. Sleep homeostasis during repeated sleep restriction and recovery: support from EEG dynamics. *Sleep* 2009; 32:217-222.
4. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, et al. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep* 2003;3:342-92.
5. Anderson C, Horne JA. Sleepiness enhances distraction during a monotonous task. *Sleep* 2006;29: 573-76.
6. Appelhans BM1, Janssen I, Cursio JF, et al. Sleep duration and weight change in midlife women: the SWAN sleep study. *Obesity (Silver Spring)* 21:77-84, 2013.
7. Axelsson J, Kecklund G, Akerstedt T, Donofrio P, Lekander M, Ingre M. Sleepiness and performance in response to repeated sleep restriction and subsequent recovery during semi-laboratory conditions. *Chronobiol Int* 25:297-308, 2008.
8. Balkin TJ, Badia P. Relationship between sleep inertia and sleepiness: Cumulative effects of four nights of sleep disruption/restriction on performance following abrupt nocturnal awakenings. *Biol Psychol* 1988;27:245– 58.
9. Balkin TJ, Rupp T, Picchioni D, Wesensten NJ. Sleep loss and sleepiness: current issues. *Chest* 134:653-660, 2008.
10. Banks S, Van Dongen HP, Maislin G, Dinges DF. Neurobehavioral dynamics following chronic sleep restriction: dose-response effects of one night for recovery. *Sleep* 33: 1013-1026, 2010.

11. Bauer J, Hohagen F, Ebert T, et al. Interleukin-6 serum levels in healthy persons correspond to the sleep-wake cycle. *Clin Investigator* 1994;72:315.
12. Beebe DW, Simon S, Summer S, Hemmer S, Strotman D, Dolan LM. Dietary intake following experimentally restricted sleep in adolescents. *Sleep* 36:827-834, 2013.
13. Beersma DGM, Dijk DJ, Blok CGH, et al. REM sleep deprivation during 5 hours leads to an intermediate REM sleep rebound and to suppression of non-REM sleep intensity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76:114-22.
14. Benedict C, Brooks SJ, O'Daly OG, Almèn MS, Morell A, Åberg K, Gingnell M, Schultes B, Hallschmid M, Broman JE, Larsson EM, Schiöth HB. Acute sleep deprivation enhances the brain's response to hedonic food stimuli: an fMRI study. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E443-E447, 2012.
15. Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res* 2003;12: 1-12.
16. Benington JH, Heller HC. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol* 1995;45:347-60.
17. Berger RJ, Oswald I. Effects of sleep deprivation on behavior, subsequent sleep, and dreaming. *J Mental Sci* 1962;108:457-65.
18. Berger RJ. Tonus of extrinsic laryngeal muscles during sleep and dreaming. *Science* 1961;134: 840.
19. Bergmann BM, Everson CA, Kushida CA, et al. Sleep deprivation in the rat: V. Energy use and mediation. *Sleep* 1989;12:31-41.
20. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, et al. Normal sleep and sleep stage patterns: effects of age, BMI and gender. *Sleep* 2003;26: A61-A62.
21. Bixler EO, Papaliaga MN, Vgontzas AN, Lin HM, Pejovic S, Karataraki M, Vela-Bueno A, Chrousos GP . Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external

- stressors: effects of age and menopause. *J Sleep Res* 18:221-228, 2008.
22. Blagrove M, Akehurst L. Personality and the modulation of effects of sleep loss on mood and cognition. *Indiv Diff* 2001;30:819-28.
 23. Bo S, Ciccone G, Durazzo M, Ghinamo L, Villois P, Canil S, Gambino R, Cassader M, Gentile L, Cavallo-Perin P. Contributors to the obesity and hyperglycemia epidemics. A prospective study in a population-based cohort. *Int J Obes (Lond)* 35:1442-1449, 2011.
 24. Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ, et al. Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:145-52.
 25. Bonnet MH, Arand DL. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2003;7:297-310.
 26. Bonnet MH, Arand DL. Arousal components which differentiate the MWT from the MSLT. *Sleep* 2001;4:441-47.
 27. Bonnet MH, Arand DL. We are chronically sleep deprived. *Sleep* 18: 908-911, 1995.
 28. Bonnet MH, Arand DL. Sleepiness as measured by the MSLT varies as a function of preceding activity. *Sleep* 1998;21: 477-84.
 29. Bonnet MH. Performance and sleepiness as a function of frequency and placement of sleep disruption. *Psychophysiology* 1986;23:263-71.
 30. Bonnet MH. Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. *Sleep* 1985;8: 11-19.
 31. Borbély AA. A two-process model of sleep. *Hum Neurobiol* 1982;1:195-204.
 32. Borbély AA, Baumann F, Brandeis D, et al. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981;51:483-95.
 33. Borbély AA, Tobler I. Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiol Rev* 1989;69:605-70.

34. Borbély AA, Achermann P. Concepts and models of sleep regulation, an overview. *J Sleep Res* 1992;1:63-79.
35. Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* 1999;14:557– 68.
36. Born J, Hansen K, Marshall L, et al. Timing the end of nocturnal sleep. *Nature* 1999;397: 29-30.
37. Born J, Kern W, Bieber K, et al. Night-time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biol Psychiatry* 1986;21:1415-24.
38. Born J, Spath-Schwalbe E, Schwakenhofer H, et al. Influences of corticotropin-releasing hormone, adreno-corticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:904-11.
39. Bosy-Westphal A, Hinrichs S, Jauch-Chara K, Hitze B, Later W, Wilms B, Settler U, Peters A, Kiosz D, Muller MJ. Influence of partial sleep deprivation on energy balance and insulin sensitivity in healthy women. *Obes Facts* 1: 266-273, 2008.
40. Bradbury MJ, Akana SF, Dallman MF. Roles of Type I and II corticosteroid receptors in regulation of basal activity in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during the diurnal trough and the peak: evidence for a nonadditive effect of combined receptor occupation. *Endocrinology* 1994;134: 1286-96.
41. Breder CD, Tsujimoto M, Terano Y, et al. Distribution and characterization of tumor necrosis factor- α like immuno-reactivity in the murine central nervous system. *J Comp Neurol* 1993;337:543-67.
42. Bredow S, Taishi P, Guha-Thakurta N, et al. Diurnal variations of tumor necrosis factor- α mRNA and α -tubulin mRNA in rat brain. *Neuroimmunomodulation* 1997;4:84-90.
43. Breuninger LM, Dempsey WL, Uhl J, et al. Hydrocortisone regulation of interleukin-6 protein production by a purified population of human peripheral blood monocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;69:205-14.

44. Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr* 91:1550-1559, 2010.
45. Brun J, Chamba G, Kihalfallah Y, et al. Effect of modafinil on plasma melatonin, cortisol and growth hormone rhythms, rectal temperature and performance in healthy subjects during a 36 h sleep deprivation. *J Sleep Res* 1998;7:105-14.
46. Brunner DP, Dijk DJ, Borbély AA. Repeated partial sleep deprivation progressively changes the EEG during sleep and wakefulness. *Sleep* 1993;16:100-13.
47. Brunner DP, Dijk DJ, Tobler I, et al. Effect of partial sleep deprivation on sleep stages and EEG power spectra: evidence for non-REM and REM sleep homeostasis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:492-99.
48. Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, et al. Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep* 2006;29:1155-73.
49. Caldwell JA, leDuc PA. Gender influences on performance, mood and recovery sleep in fatigued aviators. *Ergonomics* 1998;41:1757-70.
50. Calvin AD, Carter RE, Adachi T, Macedo PG, Albuquerque FN, van der Walt C, Bukartyk J, Davison DE, Levine JA, Somers VK. Effects of experimental sleep restriction on caloric intake and activity energy expenditure. *Chest* 144:79-86, 2013.
51. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 31:619-626, 2008.
52. Carskadon MA, Dement WC. Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. *Psychophysiology* 1981;18:107-13.
53. Carskadon MA, Dement WC. The multiple sleep latency test: What does it measure? *Sleep* 1982;5:S67-S72.

54. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practices of sleep medicine, 4th ed. 2005, Philadelphia, Pa: Saunders, 13-23.
55. Chaput JP, Després JP, Bouchard C, Tremblay A. The association between sleep duration and weight gain in adults: a 6-year prospective study from the Quebec Family Study. *Sleep* 3:517-523, 2008.
56. Chaput JP, St-Onge MP. Increased food intake by insufficient sleep in humans: are we jumping the gun on the hormonal explanation? *Front Endocrinol (Lausanne)* 5:116, 2014.
57. Chen W, Kushida CA. Perspectives. In: Kushida C, editor. *Sleep deprivation: Basic Science, Physiology and Behavior*; 2005, New York: Marcel Dekker; 1-30.
58. Cheeta S, Ruigt G, van Proosdij J, et al. Changes in sleep architecture following chronic mild stress. *Biol Psychiatry* 1997;41: 419-427.
59. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-1362.
60. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* 1992;267:1244-1252.
61. Chrousos GP, Kattah JC, Beck RW, et al. Side effects of glucocorticoid treatment. *JAMA* 1993;269:2110-2112.
62. Chrousos GP, Loriaux DL, Gold PW (eds). *Mechanisms of Physical and Emotional Stress. Advances in Experimental Medicine and Biology*, New York: Plenum Press, 1988; Vol. 245.
63. Cluydts R, De Valck E, Verstraeten E, et al. Daytime sleepiness and its evaluation. *Sleep Med Rev* 2002; 6:83-96.
64. Cutler NR, Cohen HB. The effect of one night's sleep loss on mood and memory in normal subjects. *Compr Psychiatry* 1979;201:61-66.
65. Daan S, Beersma DGM, Dijk DJ, et al. Kinetics of an hourglass component involved in the regulation of human sleep and wakefulness. In: Hekkens WTJM, Kerkhof GA, Rietveld WJ (eds).

- Advances in the bio-sciences, trends in chronobiology. Oxford; Pergamon Press 1988;73:183-193.
66. Danguir J, Nicolaidis S. Dependence of sleep on nutrients' availability. *Physiol Behav.* 1979;22: 735-740.
 67. Darko DF, McCutchan JA, Kripke DF, et al. Fatigue, sleep disturbance, disability, and indices of progression of HIV infection. *Am J Psychiatry* 1992;149:514-520.
 68. Darko DF, Miller JC, Gillin C, et al. Sleep electroencephalogram delta-frequency amplitude, night plasma levels of tumor necrosis factor α , and human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:12080-12084.
 69. Dement WC, Carskadon MA. An essay on sleepiness. In: Baldy-Moulinier M (ed). *Actualités en Medecine Experimentale*. Montpellier, France, Euromed 1981; 47-71.
 70. Dement WC, Kushida CA, Chang J. History of sleep deprivation. In: Kushida C (ed). *Sleep deprivation: Basic Science, Physiology and Behavior*. New York: Marcel Dekker 2005;31-46.
 71. Deuschle M, Weber B, Colla M, et al. Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitary-adreno-cortical system in humans. *Neuroendocrinology* 1998;68:355-360.
 72. Dijk DJ, Lockley SW. Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol* 2002;92:852– 862.
 73. Dijk DJ, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett* 1994;166:63– 68.
 74. Dijk DJ, Czeisler CA. Body temperature is elevated during the rebound of slow wave sleep following 40-h of sleep deprivation on a constant routine. *J Sleep Res* 1993;2:117-120
 75. Dijk DJ, Brunner DP, Beersma DGM, et al. Electroencephalogram power density and slow wave sleep as a function of prior waking and circadian phase. *Sleep* 1990;13:430-440.

76. Dinges DF, Pack F, Williams K, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4–5 hours per night. *Sleep* 1997;20:267–77.
77. Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, et al. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 h of sleep deprivation. *J Clin Invest* 1994;93:1930-1939.
78. Dinges DF. Are you awake? Cognitive performance and reverie during the hypnopompic state. In: Bootzin RR, Kihlstrom JF, Schacter D (eds). *Sleep and cognition*. Washington, DC: American Psychological Association, 1990;159–175.
79. Dinges DF, Whitehouse WG, Carota Orne E, et al. The benefits of a nap during prolonged work and wakefulness. *Work Stress* 1988;2:139-153.
80. Dinges DF, Powell JW. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behav Res Meth Instr Comp* 1985;17:652–655.
81. Dinges DF, Orne MT, Orne EC. Assessing performance upon abrupt awakening from naps during quasi-continuous operations. *Behav Res Meth Instr Comp* 1985;17:3–45.
82. Doran SM, Van Dongen HP, Dinges DF. Sustained attention performance during sleep deprivation: Evidence of state instability. *Arch Ital Biol* 2001,139:253-267.
83. Dorrian J, Rogers NL, Dinges DF. Psychomotor vigilance performance: a neurocognitive assay sensitive to sleep loss. In: Kushida C, editor. *Sleep deprivation: Basic science, Physiology, and Behavior*. New York: Marcel Dekker, 2005;39-70.
84. Drake C, Roehrs T, Burduvali E, et al. Effects of rapid versus slow accumulation of eight hours of sleep loss. *Psychophysiology* 2001;38:979-987.

85. Drange MR, Melmed S. To sleep, perchance to eat (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1311-1312.
86. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol* 2005;25: 117-129.
87. Easton A, Meerlo P, Bergmann B, et al. The suprachiasmatic nucleus regulates sleep timing and amount in mice. *Sleep* 2004;27:1307–1318.
88. Ebert D, Albert R, Hammon G, et al. Eye-blink rates and depression. Is the antidepressant effect of sleep deprivation mediated by the dopamine system?. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:332-339.
89. Ebert D. Sleep deprivation and dopamine: The psychostimulant theory of antidepressant sleep deprivation. *Adv Biol Psychiatry New Models Depression* 1998;153-169.
90. Edgar DM, Dement WC, Fuller CA. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci* 1993;13:1065– 79.
91. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;153:1080-1086.
92. Everson CA, Szabo A. Recurrent restriction of sleep and inadequate recuperation induce both adaptive changes and pathological outcomes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297: R1430-40, 2009.
93. Everson CA, Szabo A. Repeated exposure to severely limited sleep results in distinctive and persistent physiological imbalances in rats. *PLoS One* 16: e22987, 2011.
94. Fang J, Wang Y, Krueger JM. Mice lacking the TNF 55 kDa receptor fail to sleep more after TNF α treatment. *The Journal of Neuroscience* 1997;17:5949-5955.

95. Faraut B, Boudjeltia KZ, Dyzma M, et al. Benefits of napping and an extended duration of recovery sleep on alertness and immune cells after acute sleep restriction. *Brain Behav Immun* 2010; 25:16-24.
96. Feinberg I, March JD, Floyd TC, et al. Homeostatic changes during post-nap sleep maintain baseline levels of delta EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61: 134-137.
97. Feinberg I, Maloney T, March JD. Precise conservation of nonREM Period 1 (nonREMP1) delta across naps and nocturnal sleep: Implications for REM latency and nonREM/REM alternation. *Sleep* 1992;15:400-403.
98. Floyd RA, Krueger JM. Diurnal variation of TNF α in the rat brain. *NeuroReport* 1997;8:915-918.
99. Follenius M, Brandenberger G, Bandesapt JJ, et al. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep* 1992;15: 21-27.
100. Fontana A, Kristensen F, Dubs R, et al. Production of prostaglandin E and an interleukin-1 like factor by cultured astrocytes and C6 glioma cells. *J Immunol* 1982;129:2413-2419.
101. Fornal C, Auerbach S, Jacobs BL. Activity of serotonin containing neurons in nucleus raphe magnus in freely moving cats. *Exp Neurol* 1985;88:590–608.
102. García-Borreguero D, Wehr TA, Larrosa O, et al. Glucocorticoid replacement is permissive for rapid eye movement sleep and sleep consolidation in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4201-4206.
103. Gerner TH, Post RM, Gillin JC, et al. Biological and behavioral effects of one night sleep deprivation in depressed patients and normals. *J Psychiatr Res* 1979; 15:21-40.
104. Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002;6:361-377.
105. Gillin JC, Jacobs LS, Fram DH, et al. Acute effect of a glucocorticoid on normal human sleep. *Nature* 1972;237:398-399.

106. Goel N, Banks S, Mignot E, et al. PER3 polymorphism predicts cumulative sleep homeostatic but not neurobehavioral changes to chronic partial sleep deprivation. *PLoS One* 2009; 4:e5874.
107. Goel N, Banks S, Mignot E, et al. DQB1*0602 predicts interindividual differences in physiologic sleep, sleepiness, and fatigue. *Neurology* 2010; 75:1509-1519.
108. Graham, JR. *MMPI-2: Assessing personality and psychopathology*. Oxford University Press, New York, 2000.
109. Guan Z, Omori T, Vgontzas AN, et al. Sleep-dependent alterations of interleukin-6 in the rat brain and peripheral tissues. *Symposium on Neuroscience*, 2003.
110. Gudewill S, Pollmächer T, Vedder H, et al. Nocturnal plasma levels of cytokines in healthy men. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 1992;242:53-56.
111. Haack M, Mullington JM: Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. *Pain* 119:56-64, 2005.
112. Haack M, Sanchez E, Mullington JM: Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep* 30:1145-1152, 2007.
113. Harris TM, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and c-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106: 506-512.
114. Harrison Z, Horne JA. The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *J Exp Psychol Appl* 2000;6: 236-249.
115. Hauger RL. Regulation of the stress response by corticotrophin-releasing factor receptors. In: *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Conn PM (ed). Totowa, NJ, Human Press, 2000;261-287.
116. Hayaishi O, Matsumura H. Prostaglandins and sleep. *Adv Neuroimmunol* 1995;5:211-216.

117. Helmus T, Rosenthal L, Bishop C, et al. The alerting effects of short and long naps in narcoleptic, sleep deprived, and alert individuals. *Sleep* 1997;20: 251-257.
118. Hendrick C, Lilly RS. The structure of mood: a comparison between sleep deprivation and normal wakefulness conditions. *J Pers* 1970;38:453-465.
119. Hennig J, Friebe J, Ryl I, et al. Upright posture influences salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25: 69-83.
120. Hill DW, Welch JE, Godfrey JA3rd. Influence of locus of control on mood state disturbance after short-term sleep deprivation. *Sleep* 1996;19:41-46.
121. Hinze-Selch D, Wetter TC, Zhang Y, et al. In vivo and in vitro immune variables in patients with narcolepsy and HLA-DR2 matched controls. *Neurology* 1998;50:1149-1152.
122. Hoddes E, Zarcone V, Smythe HR, et al. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973;10: 431-436.
123. Hogan D, Morrow JD, Smith EM, et al. Interleukin-6 alters sleep of rats. *J Neuroimmunol* 2003;137:59-66.
124. Holm SM, Forbes EE, Ryan ND, Phillips ML, Tarr JA, Dahl RE. Reward-related brain function and sleep in pre/early pubertal and mid/late pubertal adolescents. *J Adolesc Health* 45:326, 2009.
125. Horne J. *Why we sleep*, 1988. New York: Oxford University Press.
126. Horne JA, Balk SD. Awareness of sleepiness when driving. *Psychophysiology* 2003;41:161-165.
127. Ilankovic N, Ilankovic A. Spavanje – od fiziologije do patologije. U: Ilankovic N, urednik. *Svest, spavanje, snovi*, Institut za psihijatriju Kliničkog centra Srbije, Beograd, 1999;209-242:
128. Inoue S, Honda K, Komoda Y. Sleep as neuronal detoxification and restitution. *Behav Brain Res* 1995;69:91-96.

129. Irwin M, Thompson J, Miller C, et al. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1979-1985.
130. Irwin MR, Wang M, Campomazor CO, et al: Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006; 166:1756-1762.
131. Irwin MR, Carrillo C, Olmstead R. Sleep loss activates cellular markers of inflammation: sex differences. *Brain Behav Immun* 24: 54-57, 2010.
132. Ishimori K. True cause of sleep—A hypnogenic substance as evidenced in the brain of sleep-deprived animals. *Tokyo Igakkai Zasshi* 1909;23:423-457.
133. Jacobson A, Kales A, Lehmann D, et al. Somnambulism: all night electroencephalographic studies. *Science* 1965;148: 975-977.
134. Jašovic-Gašić M, Marić N. Klinički oblici poremećaja spavanja. *Psihijatrija danas* 2003.35:23-39.
135. Johnson LC. Physiological and psychological changes following total sleep deprivation. In: Kales A (ed). *Sleep Physiology and Pathology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1969;206-220.
136. Jones BE. Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*, 4th ed, 2005. Philadelphia, Pa: Saunders,136-153.
137. Kales A, Tan TL, Kollar EJ, et al. Sleep patterns following 205 hours of sleep deprivation. *Psychosom Med* 1970;32:189-200.
138. Kalia M. Neurobiology of sleep. *Metabolism* 2006;55:S2-6.
139. Kaličanin P, Lečić –Toševski D. *Knjiga o Stresu*, 1994. Medicinska knjiga, Beograd.
140. Karacan I, Williams RL, Finley WW, et al. The effects of naps on nocturnal sleep: Influence on the need for stage 1-REM and stage 4 sleep. *Biol Psychiatry* 1970;2:391-399.
141. Kato M, Phillips BG, Sigurdsson G, et al. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. *Hypertension* 2000;35:1173–1175.

142. Kellner M, Yassouridis A, Manz B, et al. Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers: A potential link to low-melatonin syndrome in depression? *Neuroendocrinology* 1997;65:284-290.
143. Killick R, Banks S, Liu PY. Implications of sleep restriction and recovery on metabolic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3876-3890, 2012.
144. Klingenberg L, Chaput JP, Holmbäck U, Jennum P, Astrup A, Sjödin A. Sleep restriction is not associated with a positive energy balance in adolescent boys *Am J Clin Nutr* 96:240-248, 2012.
145. Klingenberg L, Sjödin A, Holmbäck U, Astrup A, Chaput JP. Short sleep duration and its association with energy metabolism. *Obes Rev* 13:565–577, 2012.
146. Knowles JB, Coulter M, Wahnou S, et al. Variations in process S: effects on sleep continuity and architecture. *Sleep* 1990;13:97-107.
147. Knowles JB, Maclean AW, Brunet D, et al. Nap-induced changes in the time course of Process S. Effects on nocturnal slow wave activity. In: Horne JA (ed). *Sleep '90*. Bochum: Pontenagel Press, 1990;68-70.
148. Knowles JB, MacLean AW, Salem L, et al. Slow-wave sleep in daytime and nocturnal sleep: an estimation of the time course of 'Process S'. *J Biol Rhythms* 1986;1:303-308.
149. Kohatsu ND, Tsai R, Young T, Vangilder R, Burmeister LF, Stromquist AM, Merchant JA. Sleep duration and body mass index in a rural population. *Arch Intern Med* 166: 1701-1705, 2006.
150. Koslowsky M, Babkoff H. Meta-analysis of the relationship between total sleep deprivation and performance. *Chronobiol Int* 1992;9:132–136.
151. Kribbs NB, Dinges DF. Vigilance decrement and sleepiness. In JR Harsh, RD Ogilvie (eds). *Sleep Onset Mechanisms*. American Psychological Association, Washington, DC, 1994;113-125.

152. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:131-136.
153. Kripke DF, Langer RD, Elliott JA, et al. Mortality related to actigraphic long and short sleep. *Sleep Medicine* 2011;12:28-33.
154. Krueger JM, Obal FJ, Fang J, et al: The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann NY Acad Sci* 2001;933: 211-221.
155. Krueger JM, Takahashi S, Kapas L, et al. Cytokines in sleep regulation. *Adv Neuroimmunol* 1995;5:171-188.
156. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, et al. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *A J Physiol* 1984;246:R994-R999.
157. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*, 4th edition, 2005, Philadelphia, PA, WB Saunders.
158. Kushida CA (ed). *Sleep deprivation: Basic science, Physiology, and Behavior*. New York: Marcel Dekker, 2005.
159. Lavie P. Ultrashort sleep-waking schedule, III. "Gates" and "forbidden zones" for sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;63: 414-425.
160. Lecić-Tosevski D, Pejović-Milovancević M, Popović-Deusić S, Susić V. Psychiatric aspects of sleep. *Glas Srp Akad Nauka Med*. 2007;(49):89-98.
161. Leproult R, Copinschi G, Buxton O, et al. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997; 20: 865-70.
162. Leproult R, Colecchia EF, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 151-157.
163. Levine B, Roehrs T, Zorick F, et al. Daytime sleepiness in young adults. *Sleep* 1988;11:39-46.
164. Loveland NT, Singer MT. Projective test assessment of the effects of sleep deprivation. *J Proj Tech* 1959;23 323-334.

165. Luger A, Deuster PA, Kyle SB, et al. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N Engl J Med* 1987;316: 1309-1315.
166. Lusardi P, Zoppi A, Preti P, et al. Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients: a 24-h study. *Am J Hypertens* 1999;12:63–68.
167. Mackiewicz M, Sollars PJ, Ogilvie MD, et al. Modulation of IL-1 β gene expression in the rat CNS during sleep deprivation. *NeuroReport* 1996;7:529-533.
168. Mallis MM, Mejdal S, Nguyen TT, et al. Summary of the key features of seven biomathematical models of human fatigue and performance. *Aviat Space Environ Med* 2004;75:A4–A14.
169. Mandell MP, Mandell AJ, Rubtin RT, et al. Activation of the pituitary-adrenal axis during rapid eye movement sleep in man. *Life Sci* 1966;5:583-587.
170. Mann K, Roschke J, Benkert O, et al. Effects of corticotropin-releasing hormone on respiratory parameters during sleep in normal men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995;103:233-240.
171. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, Wright KP Jr. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:5695-5700, 2013.
172. Maron L, Rechtschaffen A, Wolpert EA. Sleep cycle during napping. *Arch Gen Psychiatry* 1964;11:503-507.
173. Martin BJ, Bemder PR, Chen H. Stress hormonal response to exercise after sleep loss. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1986;55:210-214.
174. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1690-1694.

175. McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. POMS manual: Profile of mood states. San Diego, California: Educational and Industrial testing Services, 1971.
176. McNair DM, Heuchert. JWP. Profile of mood states: Technical update. Multi-health Systems Inc, New York, 2003.
177. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:678–83.
178. Mikulincer M. Babkoff H, Caspy T, et al. The effects of 72 hr of sleep loss on psychological variables. *Br J Psychol* 1989;80:145-162.
179. Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, et al. Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report. *Sleep* 1988;11:100–109.
180. Moldofsky H, Lue FA, Davidson JR, et al. Effects of sleep deprivation on human immune functions. *FASEB J* 1989;3:1927-1977.
181. Moldofsky H. Evaluation of daytime sleepiness. *Clin Chest Med* 1992; 13:417-425.
182. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 1972;42:201-206.
183. Mullington JC, Korth D, Hermann A, et al. Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep. *Am J Physiol* 2000;278:R947-R955.
184. Nofzinger EA , Mintun MA, Wiseman M, et al. Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain Res* 1997;770: 192-201.
185. National Sleep Foundation. Sleep in America poll, 2010.
186. Naitoh Y, Fukata J, Tominaga T, et al. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely-moving rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:1459-1463.
187. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:126-33.

188. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med* 153:435-441, 2010.
189. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 311:806-814, 2014.
190. Okun ML, Glese S, Lin L, et al. Exploring the cytokine and endocrine involvement in narcolepsy. *Brain Behav Immun* 2004;18: 326-332.
191. Omisade A, Buxton OM, Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav* 2010; 99:651-56.
192. Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev* 2005;9:355-364.
193. Opp M. Corticotropin-releasing hormone involvement in stressor-induced alterations in sleep and in the regulation of waking. *Adv Neuroimmunol* 1995;5:127-143.
194. Opp M, Obál Jr F, Krueger JM. Corticotropin-releasing factor attenuates interleukin 1-induced sleep and fever in rabbits. *Am J Physiol* 1989; 257:R528-R535.
195. Opp MR, Krueger JM. Interleukin-1 is involved in responses to sleep deprivation in the rabbit. *Brain Res* 1994;639:57-65.
196. Opp MR, Obál F Jr, Cady AB, et al. Interleukin-6 is pyrogenic but not somnogenic. *Physiol Behav* 1989;45:1069-1072.
197. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:591-605.
198. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127-137.
199. Papanicolaou DA, Tsigos C, Oldfield EH, et al. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal

- syndrome and adrenal insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2303-2306.
200. Papanicolaou DA, Tsigos C, Torpy DJ, et al. Recombinant interleukin-6 effects on pituitary secretion in humans (Abstract). *J Invest Med* 1996;44:A266.
201. Papanicolaou DA, Vgontzas AN. Interleukin-6: the endocrine cytokine (invited editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1331-1333.
202. Pejovic S, Vgontzas AN, Basta M, Tsaoussoglou M, Zoumakis E, Vgontzas A, Bixler EO, Chrousos GP. Leptin and hunger levels in young healthy adults after one night of sleep loss. *J Sleep Res* 19:552-558, 2010.
203. Pejović S, Vgontzas AN. Neurobiological disturbances in insomnia: Diagnostic utility of objective measures of sleep. In: Buysse D, Sateia MJ (eds), *Insomnia: Diagnosis and Treatment*, Informa Healthcare USA, 2010; 65-76.
204. Pejović S. Psihobiološki efekti deprivacije spavanja u odnosu na pol - Magistarski rad. Univerzitet u Beogradu. Beograd, 2008.
205. Penev PD. Update on energy homeostasis and insufficient sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1792-1801, 2012.
206. Peppard PE, Zoung T, Palta M. Prosepctive study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342: 1378-1384.
207. Piéron H. *Le problème physiologique du sommeil*. Paris: Masson, 1913.
208. Pietrowsky R, Meyrer R, Kern W, et al. Effects of diurnal sleep on secretion of cortisol, luteinizing hormone, and growth hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 683-687.
209. Rasch B, Born J. About Sleep's Role in Memory. *Physiol Rev* 2013; 93: 681–766.

210. Rechtschaffen A, Kales A. Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Services, 1968.
211. Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA, et al. Sleep deprivation in the rat, X: integration and discussion of the findings. *Sleep* 1989;12:68-87.
212. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav Brain Res.* 1995;69: 55-63.
213. Rechtschaffen A. Current perspectives on the function of sleep. *Perspect Biol Med* 1998;41:359-390.
214. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, et al. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med* 2004;164: 406-418.
215. Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, et al: Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3597-3603, 2000.
216. Reimann D, Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord* 2003;76:255-259.
217. Report of the Presidential Commission on the Space Shuttle Challenger Accident, Vol. II. Washington (DC): US Government Printing Office; Appendix G, 1986
218. Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Hoch CC, et al. Sleep deprivation in healthy elderly men and women: effects on mood and on sleep during recovery. *Sleep* 1986;9: 492-501.
219. Reynolds AC, Dorrian J, Liu PY, Van Dongen HP, Wittert GA, Harmer LJ, Banks S. Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men. *PLoS One* 7:1-10, 2012.
220. Richardson GS, Carskadon MA, Flagg W, et al. Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic

- and control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978;45: 621-627.
221. Richardson GS, Carskadon MA, Orav EJ, et al. Circadian variation of sleep tendency in elderly and young adult subjects. *Sleep* 1982;5:S82-S94.
 222. Richardson G, Drake CL, Roehrs T, et al. Habitual sleep time predicts accuracy of self-reported alertness (Abstract). *Sleep* 2002;25:A145.
 223. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101: 1767-1772.
 224. Rock CS, Coyle SM, Keogh CV, et al. Influence of hypercortisolemia on the acute-phase protein response to endotoxin in humans. *Surgery* 1992;112:467-474.
 225. Roehrs T, Carskadon MA, Dement WC, et al. Daytime sleepiness and alertness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practices of sleep medicine*, 4th ed., 2005, Philadelphia, Pa: Saunders, 39-50.
 226. Rogers NL, Dorrian J, Dinges DF. Sleep, waking and neurobehavioural performance. *Front Biosci* 2003;8: s1056-s1067.
 227. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24:726-731.
 228. Satoh S, Matsumura H, Suzuki F, et al. Promotion of sleep mediated by the A2a-adenosine receptor and possible involvement of this receptor in the sleep induced by prostaglandin D2 in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5980-5984.
 229. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Born J, Schultes B. A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J Sleep Res* 17: 331-334, 2008.
 230. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not

- increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1476-82.
231. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, et al. Soluble TNF- α receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of space-flight. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:165-170.
 232. Scheen AJ, Byrne MM, Plat L, et al. Relationships between sleep quality and glucose regulation in normal humans. *Am J Physiol* 1996;271:E261-E270.
 233. Schoeller D., Cella L., Sinha M., et al. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *Journal of Clinical Investigation* 1997; 100:1882–1887.
 234. Seres J, Herichova I, Roman O, et al. Evidence for daily rhythms of the expressions of proopiomelanocortin (POMC), interleukin-1 beta (IL-1 beta), interleukin-6 (IL-6) in adenopituitaries of male long evan rats: effect of adjuvant arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2004;11:316-322.
 235. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, et al. TNF-E receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 165-170.
 236. Shoham S, Davenne D, Cady AB, et al. Recombinant tumor necrosis factor and interleukin 1 enhance slow-wave sleep. *Am J Physiol* 1987;253:R142-R149.
 237. Simpson NS1, Banks S, Dinges DF. Sleep restriction is associated with increased morning plasma leptin concentrations, especially in women. *Biol Res Nurs* 12:47-53, 2010.
 238. Singh A, Papanicolaou SA, Lawrence LL, et al. Neuroendocrine responses to exhaustive running in women after zinc and vitamin E supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:536-542.
 239. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328:303-307.

240. Spaeth AM¹, Dinges DF, Goel N. Effects of Experimental Sleep Restriction on Weight Gain, Caloric Intake, and Meal Timing in Healthy Adults. *Sleep*: 36:981-990, 2013.
241. Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, et al. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 1991;29:575-584.
242. Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1578-1579.
243. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-1439.
244. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 2002;287:1471-1472.
245. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5762-71.
246. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 141: 846-850, 2004.
247. Stahl SM. Neurobiology of wakefulness. In:Stahl SM. *Sleep: Excessive sleepiness*. NEI Press, 2005; 27-41.
248. Steiger A, Antonijevic A, Bohlhalter S, et al. Effects of hormones on sleep. *Horm Res* 1998;49:125-130.
249. Steiger A, Holsboer F. Neuropeptides and human sleep. *Sleep* 1997;20:1038-1052.
250. Stickgold R, Whidbee D, Scirmer B, et al. Visual discrimination task improvement. A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci* 2000;12:224-254.

251. Strohl KP. Tumor necrosis factor and sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:893.
252. St-Onge MP, Roberts AL, Chen J, Kelleman M, O'Keefe M, RoyChoudhury A, Jones PJ. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr* 94:410-416, 2011.
253. St-Onge MP, O'Keefe M, Roberts AL, RoyChoudhury A, Laferrère B. Short sleep duration, glucose dysregulation and hormonal regulation of appetite in men and women. *Sleep* 35:1503-1510, 2012.
254. St-Onge MP, McReynolds A, Trivedi ZB, Roberts AL, Sy M, Hirsch J. Sleep restriction leads to increased activation of brain regions sensitive to food stimuli. *Am J Clin Nutr* 95:818-824, 2012.
255. St-Onge MP, Wolfe S, Sy M, Shechter A, Hirsch J. Sleep restriction increases the neuronal response to unhealthy food in normal-weight individuals. *Int J Obes (Lond)* 38:411–416, 2014.
256. Šušić V: Budnost, spavanje i sanjanje. Institut za stručno usavršavanje i specijalizaciju zdravstvenih radnika, Beograd, 1970.
257. Šušić V, Totić S. «Recovery» function of sleep: effects of purified human interleukin-1 on the sleep and febrile response of cats. *Metab Brain Dis* 1989;4: 73-80.
258. Šušić V, Totić S. Effects of purified human interleukin-1 on sleep and febrile response of cats. *Arch Int Physiol Biochim* 1989;97: 293-302.
259. Šušić V. Pristup izučavanju funkcije spavanja. *Glas Srp Akad Nauka (Med)* 2005;48: 1-10.
260. Šušić V. Normalno spavanje. *Glas Srp Akad Nauka (Med)* 2007;49: 1-6.
261. Takahashi M. The role of prescribed napping in sleep medicine. *Sleep Med Rev* 2003;7: 201-202.
262. Takahashi S, Kapás L, Fang L, et al. An anti-tumor necrosis factor antibody suppresses sleep in rats and rabbits. *Brain Res* 1995;690:241-244.

263. Takahashi S, Kapás L, Seyer JM, et al. Inhibition of tumor necrosis factor attenuates physiological sleep in rabbits. *NeuroReport* 1996;7:642-646.
264. Tamakoshi A, Ohno Y. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan. *Sleep* 2004;27:51-54.
265. Tassi P, Muzet A. Sleep inertia. *Sleep Med Rev* 2000;4:341-353.
266. The wreck of the Exxon Valdez. Final report, Alaska Oil Spill Commission. Published February 1990 by the State of Alaska. Available at: <http://www.evostc.state.ak.us/facts/details.html>. Accessed March 29, 2005.
267. Tobler I. Is sleep fundamentally different between mammalian species? In: Giuditta A (ed). *The function of sleep*, Elsevier 1995;69:35-41.
268. Tobler I, Borbély AA. The effect of 3-h and 6-h sleep deprivation on sleep and EEG spectra of the rat. *Behav Brain Res* 1990;36:73-78.
269. Tobler I, Borbély AA. Sleep EEG in the rat as a function of prior waking. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;64:74-76.
270. Tobler I, Borbély AA, Schwyzer M, et al. Interleukin-1 derived from astrocytes enhances slow wave activity in sleep EEG of the rat. *Eur J Pharmacol* 1984;104:191-192.
271. Tsigos C, Papanicolaou DA, Defensor R, et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology* 1997;66:54-62.
272. Turner RS. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder is a harbinger of dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002;15:195-199.
273. Tyler DB. Psychological changes during experimental sleep deprivation. *Dis Ner System* 1955;16:293-299.

274. Van Cauter E. Endocrine Physiology. In: Principles and Practices of Sleep Medicine , 4th edition, 2005, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders;266-282.
275. Van Cauter E, Spiegel K. Circadian and sleep control of hormonal secretions. In: Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. Turek FW, Zee PC (ed). New York, Marcel Dekker, Inc., 1999;397-425.
276. Van Cauter E, Turek FW. Endocrine and other biological rhythm. In: Endocrinology. De Groot IJ (ed). Philadelphia, PA, WB Saunders, 1995;2497-2548.
277. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, et al. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. J Clin Invest 1991;88: 934-942.
278. Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, et al. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. Sleep 2003;2: 117-126.
279. Van Dongen HPA, Baynard MD, Maislin G, et al. Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. Sleep 2004;27:423–433.
280. Van Dongen HPA, Kerkhof GA, Dinges DF. Human circadian rhythms. In: Sehgal A (ed). Molecular biology of circadian rhythms. Hoboken, NJ7 John Wiley & Sons, 2004;255–269.
281. Van Leeuwen MA, Westra J, Limburg PC, et al. Clinical significance of interleukin-6 measurement in early rheumatoid arthritis: relation with laboratory and clinical variables and radiological progression in a three year prospective study: Ann Rheum Dis 1995;54:674-677.
282. Vein AM, Dallakyan IG, Levin YI, et al. Physiological and psychological consequences of single sleep deprivation. Hum Physiol Vol 1983;8: 392-396.

283. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin H-M, et al. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation* 2005;12: 131-140.
284. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2119-2126.
285. Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, et al. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. *Metabolism* 2002;7: 887-892.
286. Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman AM, et al. Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: Clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1489-1495.
287. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 1151-1158.
288. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 2603-2607.
289. Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, et al. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51: 205-215.
290. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 1313-1316.
291. Vgontzas AN, Bixler EO, Papanicolaou, et al. Rapid eye movement sleep correlates with the overall activities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic system in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3278-3280.

292. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin H-M, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3787-3794.
293. Vgontzas AN, Chrousos P. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002;31:15-36.
294. Vgontzas AN, Pejovic S, Chrousos GP. Endocrine and metabolic disorders and sleep. In: Chang TL, Sotern MJ, Caskaden MA (eds), *Sleep: A Comprehensive Handbook*, Wiley & Sons 2005;98:745-58.
295. Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO, et al. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2087-2095.
296. Vgontzas AN, Pejovic S, Karataraki M. Sleep, sleep loss, sleep disorders and stress. In: Fink G (ed), *Encyclopedia of Stress*, Academic Press, 2007.
297. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, et al: Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: 253-261, 2007
298. Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med* 165: 25-30, 2005.
299. Walsleben JA, Kapur VK, Newman AB, et al. Sleep and reported daytime sleepiness in normal subjects: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2004;27: 293-298.
300. Walter JS, Meyers P, Krueger JM. Microinjection of interleukin-1 into brain: separation of sleep and fever responses. *Physiol Behav* 1989;45:169-176. Ware JC, Risser MR, Manser T, Karlson KH Jr.

- Medical resident driving simulator performance following a night on call. *Behav Sleep* 4:1-12, 2006.
301. Weibel L, Follenius M, Spiegel K, et al. Comparative effect of night and daytime sleep on the 24-hour cortisol secretory profile. *Sleep* 1995;18: 549-556.
 302. Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, et al. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56: 352.
 303. Werth E, Dijk DJ, Achermann P, et al. Dynamics of the sleep EEG after an early evening nap: Experimental data and simulations. *Am J Physiol* 1996;271:R501-R510.
 304. Wiedemann K, Lauer C, Pollmacher T, et al. Sleep endocrine effects of antigluco- and antimineralocorticoids in healthy males. *Am J Physiol* 1994;267:E109-E114.
 305. Wu H, Zhao Z, Stone WS, et al. Effects of sleep restriction periods on serum cortisol levels in healthy men. *Brain Res Bull* 2008; 77: 241-45.
 306. Zoltoski RK, de Jesus Cabeza, Gillin JC. Biochemical pharmacology of sleep. In: Chokroverty S, ed. *Sleep Disorders Medicine*, 2nd ed. Boston, MA, Butterworth-Heinemann, 1999;63-94.
 307. Zuckerman M, Lubin B, Robins S. Validation of the multiple affect adjective check list in clinical situations. *J Consult Psychol* 1965;29:594.

8. LISTA SKRAĆENICA

- AACTH Adrenokortikotropni hormon (Adrenocorticotropic hormone)
- ARAS Ascedentni retikularni aktivirajući sistem (Ascending Reticular Activating System)
- BMI Indeks telesne mase (Body mass index)
- CNS Centralni nervni sistem (Central nervous system)
- CPAP Kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima (Continuous positive airway pressure)
- CRH Kortikotropni-oslobadjajući-kormon (Corticotropin-releasing hormone)
- GR Glukokortikoidni receptor (Glucocorticoid receptor)
- EDTA Etilen-diamin- tetra-acetična kiselina (Ethylenediaminetetraacetic acid)
- EEG Elektorencefalogram (Electroencephalography)
- ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
- EMG Elektromiogram (Electromyography)
- EOG Elektrookulogram (Electrooculography)
- GABA Gama aminobuterična kiselina (Gamma-aminobutyric acid)
- HPA Hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (Hypothalamic-pituitary-adrenal)
- IL-1 Interelukin-1 (Interelukin-1)
- IL-6 Interelukin-6 (Interelukin-6)
- iRNA Informaciona Ribonukleinska kiselina (Messenger Ribonucleic Acid)
- LC Lokus ceruleus (Locus ceruleus)
- MMPI Minesotin multifazični inventar ličnosti (Minnesota Multiphasic Personality Inventory)
- MR Mineralokortikoidni receptor (Mineralocorticoid receptor)
- MSLT Test višestrukog uspavlivanja (Multiple Sleep Latency Test)
- NREM Ne REM (Non Rapid eye movement)
- POMS Profil stanja raspoloženja (Profile of Mood States)
- PSG Polisomnogram (Polysomnography)
- PVT Test psihomotorne budnosti (Psychomotor Vigilance Task)
- REM Brzi očni pokret (Rapid eye movement)
- SAS Statistički analitički sistem (Statistical analytical system)
- SCN Suprahijazmatsko jedro (Suprachiasmatic nuclei)
- SL Latenca uspavlivanja (Sleep latency)
- %ST Procenat vremena spavanja (Percentage of sleep time)

SSS Stenfordaska skala poapanosti (Stanford Sleepiness Scale)
SWS Sporotalasano spavanje (Slow wave sleep)
TMN Tuberomamilrno jedro (Tuberomammillary nucleus)
TNF- α Tumorski faktor nekroze alfa (Tumor Necrosis Factor Alpha)
TNFr1 Receptor 1 tumorskog faktora nekroze (sTumor Necrosis Factor-Redceptor 1)
TWT Ukupno vreme budnosti (Total wake time)
VLPO Ventrolateralno preoptiĉko jedro (Ventrolateral preoptic nucleus)
 γ -IFN Interferon γ (Interferon γ)
WTASO Vreme budnosti posle poĉetka spavanja (Wake time after sleep onset)

9. BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Slobodanka Pejović Nikolić rođena je 1974. godine u Beogradu gde je završila osnovnu školu i tri razreda gimnazije. Četvrti razred gimnazije završila je u SAD-u. Medicinski fakultet u Beogradu završila je 2000. godine sa prosečnom ocenom 9,31. Obavezan lekarski staž obavila je tokom 2001. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu i položila stručni ispit januara 2002. godine. Volonterski specijalistički staž iz psihijatrije, odobren od strane Ministarstva zdravlja Republike Srbije, započela je marta 2002. godine na Klinici za psihijatriju KCS-a, a završila juna 2008. godine. U periodu 2003 – 2005. godine i 2008 - 2010. godine, boravila je u Centru za istraživanje i lečenje poremećaja spavanja Odeljenja psihijatrije Medicinskog fakulteta Penn State Univerziteta u Pensilvaniji, SAD, u svojstvu istraživača-saradnika, a pod supervizijom Prof. dr Alexandros-a Vgontzas-a, direktora istraživačkog centra. Specijalistički ispit iz psihijatrije položila je maja 2011. godine sa odličnom ocenom. Aprila 2015. godine položila je ispit iz medicine spavanja, organizovan od strane Evropskog udruženja za istraživanje spavanja i dobila zvanje evropskog eksperta u medicini spavanja. Od septembra 2011. godine, dr Slobodanka Pejović Nikolić zaposlena je na Klinici za psihijatriju KCS-a, na Odeljenju za shizofrene poremećaje i poremećaje sumanutosti. Tokom boravka u SAD-u, u svojstvu istraživača-saradnika, učestvovala je u 5 naučnih projekata finansiranih od strane Nacionalnog instituta za zdravlje SAD-a i 7 naučnih projekata finansiranih od strane Penn State Univerziteta. Odbranila je magistarsku tezu „Psihobiološki efekti deprivacije spavanja u odnosu na pol“ i stekla zvanje magistra medicinskih nauka marta 2008. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Dr Slobodanka Pejović Nikolić je do sada bila autor/koautor 19 naučnih radova objavljenih in extenso u stranim časopisima indeksiranim u Current Contents i u Science Citation Index-u, autor/koautor 35 naučnih radova prezentovana na inostranim kongresima i autor/koautor 4 poglavlja u knjigama, iz oblasti fiziologije i poremećaja spavanja. U više navrata, dr Slobodanka Pejović Nikolić je usmeno prezentovala svoje rezultate na godišnjim kongresima Američke asocijacije za medicinu i istraživanje spavanja. Učestvovala je 2009. godine i 2011. godine, u svojstvu predavača, na Drugom i Trećem Simpozijumu „Spavanje i poremećaji spavanja“ u organizaciji Srpske Akademije Nauka i Umetnosti: U svojstvu predavača, učestvovala je na Kontinuiranim medicinskim edukacijama organizovanih na godišnjim Simpozijumima Klinike za psihijatriju KCS,

Lekcijama Instituta za mentalno zdravlje, Vojno medicinskoj akademiji i u Srpskom lekarskom društvu. Član je Udruženja psihijatarata Srbije, Srpskog somnološkog društva, Sleep Resarch Society i European Sleep Research Society.

