

İnsomni, Nöronal Mekanizmalar

Utku Oğan Akyıldız

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın

Uykusuzluk tanımı, yeterli zaman ve uygun ortam olmasına rağmen, uykuya dalmada güçlük, uykuyu sürdürmede zorluk ve istenen zamandan erken uyanma şeklindedir. İnsomni ise, ısrarlı, dirençli, uyku için uygun koşullar sağlanmasına rağmen, uykuya dalmakta ve/veya sürdürmede zorluk, yetersiz sürede uyuma ve restoratif olmayan uyku ile birlikte bu durumun kişinin uyanık yaşamında etkili olması olarak tanımlanabilir. ICSD-3'de insomniyer üç ana başlık altında sınıflandırılmıştır. Bunlar, kronik insomni bozukluğu, kısa dönemli insomni bozukluğu ve diğer insomni bozukluklarıdır.

Yapılan çalışmalarda insomni prevalansı %10-40 arasında değişmektedir. Bu değişkenlik tanı kriterinin belirlenmesindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Eğer insomni tanısında frekansı eklenirse oran %17'ye, eğer DSM-4 kriterleri kabul edilirse %5'e düşmektedir. Ama eğer insomniyi bir semptom olarak değerlendirirsek prevalansı %30, hastalık olarak kabul edersek ise %5-10 olarak söyleyebiliriz.

Patofizyolojisinde üzerinde durulan, uyku ve uyanıklıktaki fizyolojik hiperarousal durumudur. Kortikal arousal sistemi ARAS tarafından düzenlenir. Ponsun uykuyu başlatma ve sürdürmede önemli bir yeri vardır. Beyin sapından başlayan sistemin iki ana dalı vardır. Kolinerjik dal, üst ponsa yer alan pedinkülopontin alan ve laterodorsal tegmental alan ile ilişkilidir. Talamusu ve kortekse uyarılar gönderir. Uyanıklıkta ve hızlı göz hareketi (REM) döneminde aktiftir. Diğer anadal ise alt ponsa yer alan locus coeruleus, dorsal ve medial raphe nükleusu (serotonin), tuberomamiller cisimciktir (histamin). Buradan çıkan nöronlar lateral hipotalamus, bazal ön beyin ve korteksi uyarır. Monoaminerjik nöronlar, kolinerjik ve GABAerjik nöronlara çıktılar gönderir. Uyanıklıkta aktif iken non-REM'de (NREM) aktivitesi azalır, REM'de ise sessizleşir. Oreksin ise uyanıklığın ana maddesidir. ARAS'nin monoaminerjik dalını uyarır. VLPO nükleus kaynaklı desendan de-arousal sistem olarak da adlandırılan yapı hipotalamus ve beyin sapına inhibitör uyarılar (galanin ve GABA) göndererek arousal oluşumunu engeller. Tüm bu inhibisyon ve eksitasyon sistemine "flip-flop sistemi" adı verilir.

ARAS'nin önemli yapılarından bir tanesi de pedinkülopontin nükleustur (PPN). Buradaki hücrelerde beta/gamma osilasyonları izlenir. Bu membran osilasyonları kalsiyum kanalları ile ilişkilidir. Buranın frekansındaki artışlar insomni ile ilişkilendirilmiştir. ARAS'nin en önemli yapılarından biri olana PPN, uyanık ve REM'de aktiftir ve insomnide ise yüksek frekanslı aktivitesi bulunmaktadır. PPN'den asendan projeksiyonlar talamusa ulaşır ve kortikal arousal modüle ederken desendan çıktılar ise pons ve medullaya ulaşarak REM uykusu, postür ve lokomasyonu modüle eder. Kolinerjik, glutamaterjik ve GABAerjik nöron grupları yer alır. Patch clamp çalışmalarında PPN'de yer alan

N ve P/Q tipi kalsiyum kanallarında yüksek frekanslı (gamma) osilasyonlar izlenmiştir. Uyanıklık ve REM'de de izlenen bu gamma frekansındaki osilasyonlarının birbirinden farkı nedir hala bilinmemektedir. PPN'de yapılan glutamat enjeksiyonu hem REM hem de uyanıklığı artırırken, kainik asit REM'i NMDA ise uyanıklığı artırır. İnsomni, işte bu uyanıklık aktivitesindeki anormal artış ile ilişkilidir. P/Q tipi kalsiyum kanalları ve CaMKII artmış aktivitesi sorumlu olabilir.

Talamus diğer bir önemli bölgedir. Uyku sırasında talamus retiküler çekirdeklerin azalmış aktivasyonu duysal girdilere neden olarak kortekste artmış duysal çıktılara neden olur. Sonuçta, bu kolay uyanılabilirlik insomni için yatkınlık sağlar. Frontal korteksin dorsolateral prefrontal ve sol limbik bölgenin aktivasyonu artmış anksiyete ve insomni ile ilişkili ruminasyon ve endişelere neden olabilir. Frontal korteksin inhibitör bölgesi orbitofrontal korteks (kortiko-striato-talamo-kortikal döngü) inhibisyonu da insomniye yatkınlık sağlamaktadır.

Diğer bir anatomik bölge ise bazal gangliyonlardır. Bazal gangliyon uykunun homeostazında görev almaktadır. Hatta "uykunun homeostati" olarak adlandırılmaktadır. Kortikal arousal modüle ettiği düşünülmektedir.

Tüm uyku bozukluklarında olduğu gibi insomnide de kompleks fenotipler nedeni ile tek bir gen sorumlu görülmemektedir. Aile çalışmalarında insomni açısından anlamlı bir kümeleşme olduğunu göstermektedir. İnsomniklerin birinci derecede akrabalarında %35-55 insomni bulunmaktadır. *CLOCK* gen, GABA reseptörünün B3 subünitesini kodlayan gen ve serotonin taşıyıcı protein ile ilişkili gen mutasyonları saptanmıştır. Benzer şekilde *GABRB3*, *3111T/C CLOCK*, *5-HTTLPR*, *ROR1*, *PLCB1* ve *CACNA1C* genleri insomni ile ilişkili bulunmuştur.

Elektroensefalografi (EEG) çalışmalarında artmış kortikal arousal durumu gösterilmiştir. Primer insomni hastalarında yüksek frekanslı EEG aktivitesi (beta ve gamma) artışı NREM'de izlenmektedir. Benzer durum paradoksal insomni hastalarında da görülmektedir. Siklik alternan patern (SAP) çalışmalarında da hiperarousal durum ortaya konmuştur. SAP hızında ve frekansında artış saptanıp bunun stabilize uykuyu işaret ettiği bildirilmektedir.

Nöroendokrin penceresinden ise, hiperkortizolemi, monoaminlerin artmış sekresyonu, oreksinerjik sistemin aktivasyonu sorumlu tutulabilir. Nöroendokrin çalışmalarında stres ile ilişkili hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın (HHA) artmış aktivitesini ortaya koymaktadır. HHA aksın metaboliti olan serbest 11-hidroksikortikosteroidin artmış üriner ekstraksiyonunu insomni hastalarında gösterilmiştir. Yine idrarda kortizol ve katekolamin metabolitlerinin (DHPG ve DOPAC) artışı saptanmıştır. İnsomni hastalarının kanlarında artmış ACTH ve kortizol seviyeleri gösterilmiştir. Bu metabolitlerdeki artış özellikle akşama doğru belirginleşmeye başlamaktadır. VLPO alanda stres hormonu kortikotropin serbestleştirici hormon reseptörleri bulunmaktadır.

Görüntüleme çalışmalarında, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi taramalarında özellikle frontal medial, oksipital

ve parietal bölgelerde kan akımında azalma saptanmıştır. Pozitron emisyon tomografisi çalışmalarında ise uyanıklık ve NREM karşılaştırıldığında, bu dönemlerde kortikal glukoz metabolizmasında artış izlenmektedir. Uyanıklık merkezlerinde (hipotalamus, talamus ve ARAS) azalmış glukoz metabolizması gözlenmiştir. Benzer durum amigdala, hipokampus, insüler korteks ve anterior singulat ve prefrontal kortekste de izlenmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme spektroskopisi çalışmalarında da bazal ganglion ve talamusta GABA miktarının %30 azaldığı gösterilmiştir. Ailesel insomni ve primer insomni olan hastaların nörogörüntüleme çalışmalarında hipofrontalite izlenmektedir.

Sonuç olarak insomni, fizyolojik yatkınlık, uyku ve uyanıklıkla ilişkili fizyolojik mekanizmaların bozukluğu sonuçta ise bir hiperarousal durumun yansımasıdır. Nörodavranışsal maladaptif mekanizmalar bozulmuş yapının yerleşmesine neden olurken bir yandan da bozulmuş fizyolojik yapı davranışsal semptomlar yaratmaktadır. Bu mekanizmalar ile insomni bir psikobiyolojik hastalık olarak değerlendirilebilir.

Kaynaklar

1. Chouvarda I, Mendez MO, Rosso V, Bianchi AM, Parrino L, Grassi A, Terzano MG, Cerutti S, Maglaveras N. Cyclic alternating patterns in normal sleep and insomnia: structure and content differences. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2012;20(5):642-52.
2. Feige B, Baglioni C, Spiegelhalder K, Hirscher V, Nissen C, Riemann D. The microstructure of sleep in primary insomnia: an overview and extension. *Int J Psychophysiol* 2013;89(2):171-80.
3. Garcia-Rill E, Luster B, Mahaffey S, Bisagno V, Urbano FJ. Pedunculopontine arousal system physiology - Implications for insomnia. *Sleep Sci* 2015;8(2):92-9.
4. *Insomnia Diagnosis and Treatment*. Michael J. Sateia, Daniel J. Buysse. Informa UK Ltd. 2010. ISBN-13: 9781420080797
5. Perlis M, Gehrman P, Pigeon WR, Findley J, Drummond S. Neurobiologic mechanisms in chronic insomnia. *Sleep Med Clin* 4 (2009) 549-558.
6. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol* 2015;14(5):547-58.
7. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, Nissen C. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev* 2010;14(1):19-31.