

2. NEUROFYZIOLOGIA SPÁNKU

R. Beňačka

2. 1. Charakteristika spánkového cyklu

Spánok je aktívny fyziologický útlmový proces mozgu, ktorý je spojený so zotavením nervových i somatických štruktúr a metabolickými zmenami podporujúcimi rast a tvorbu rezerv. Je charakteristickým prejavom vyšších živočíchov, vrátane človeka. Schopnosť meniť svoju aktivitu a schopnosť odpovedať v cirkadiálnom cykle majú i jednobunkové organizmy, i keď nemožno hovoriť o spánku. Aby sme mohli zo všeobecného hľadiska určitý behaviorálny stav definovať ako spánok, je potrebné splniť 3 kritériá (2,19):

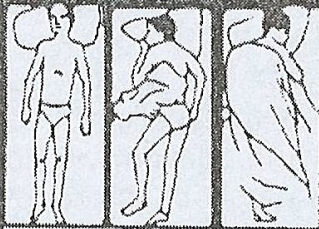
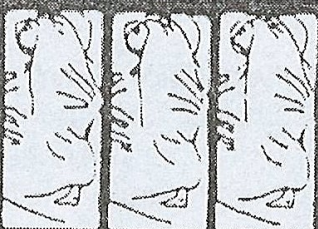
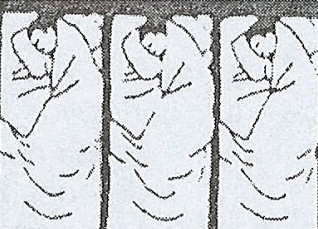
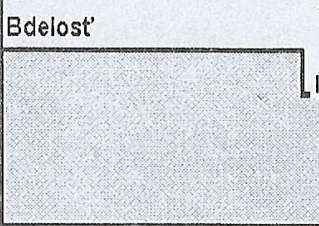
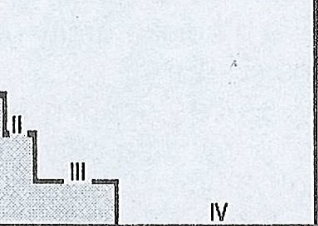
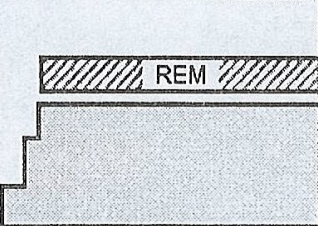
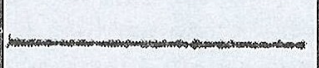
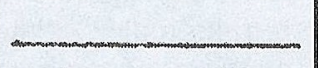


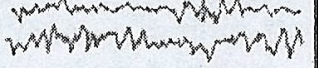
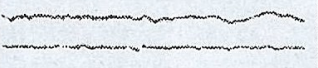
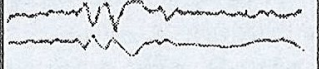
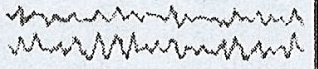

Motorické zmeny: Počas spánku existuje všeobecná redukcia pohybovej aktivity, až imobilita, resp. pohyby sa stávajú stereotypné (morské živočichy sa potrebujú i počas spánku pohybovať).

Senzorické zmeny: Počas spánku sa minimalizuje spracúvanie senzorickej podnetov. Oči sú charakteristicky privreté. Organizmus si obvykle volí také miesto a pozíciu, aby čo možno najviac obmedzil príjem rušivých stimulov.

Rýchla reverzibilita zmien: Spánok sa odlišuje od iných zmien vedomia (ako prekóma, hibernácia a pod.) tým, že organizmus sa spontánne alebo stimulmi môže z tohoto stavu aktívne a ľahko dostať do bdeleného stavu.

Spánok prichádza cyklicky, obvykle súbežne s *cirkadiálnym rytmom* s periódou 24 hod. a zväčša zapadá do jednej z fáz cyklického striedania deň (svetlo) - noc (tma), t.j. *svetelného cyklu*. Keďže pre človeka je najvýznamnejším senzorickej vnemom vizuálna informácia, svoju aktivitu spája s dňom a spánok s nocou. Spánkový cyklus, resp. rytmus, cirkadiálny rytmus a svetelný cyklus, však nie sú totožné. Kratšími cyklami, ktoré majú vzťah k spánku, je *respiračný cyklus* s periódou 3-5 s a oscilácie vegetatívnej aktivity, napr. v kardiovaskulárnom systéme (<1 sek) (4).

Dĺžka trvania spánku u ľudí je rôzna; u dospelých sa fyziologicky pohybuje v rozmedzí 6-9 hodín. Spánok nie je rovnorodým dejom. Pozostáva z cyklov, v rámci ktorých sa alternatívne striedajú dva neurofyziologicky odlišné procesy - tzv. ortodoxný spánok a tzv. paradoxný spánok. Spánkový cyklus trvá u človeka v priemere 90 min, avšak v priebehu spánku sa mení (11,19). U človeka sa spánkové cykly začínajú zväčša epizódou ortodoxného spánku, ktorá je nasledovaná paradoxným spánkom. Spánku predchádza a nasleduje ho stav bdenia. Prechody medzi oboma typmi spánku, i medzi bdením a spánkom, na seba plynule nadväzujú, čím dotvárajú 3-fázový vzor behaviorálnej aktivity, pozorovaný v rámci cirkadiálneho rytmu u väčšiny cicavcov, vrátane človeka (2,10) (obr. 2.1).

	Bdelosť	NREM	REM
Správanie			
Polygraf	Bdelosť 		
EMG			
EEG			
EOG			
Senzorika Percepcia	Vividná, generovaná zvonka	Redukovaná, absentujúca	Vividná, generovaná zvnútra
Myslenie	Logické Progresívne	Logické Perzeveratívne	Nelogické bizarné
Pohyb	Kontinuálne voluntárne	Epizodické Involuntárne	Epizodické Inhibované

Obr. 2. 1. Charakteristiky jednotlivých fáz spánku a bdenia. Upravené podľa Hobsona a Steriade (10).

2. 1. 1. Základné prejavy spánku

Spánok je aktívne generovaným stavom mozgu, a preto jeho základné charakteristiky vychádzajú z registrácie zmien nervovej aktivity. Berger v 30-tych rokoch ako prvý popísal počas spánku vysoko-voltážnu, nízko-frekvenčnú a asynchrónnu aktivitu z povrchových elektroencefalografických (EEG) záznamov, ktorá tento stav odlišovala od nízko-voltážnej značne synchronizovanej rýchlej aktivity počas bdenia. Trvalo ďalších 25 rokov, kým sa zistilo, že určité periódny spánku sú sprevádzané nízko-voltážnou aktivitou v EEG takmer nerozoznateľnou od stavu bdenia. Táto aktivita bola na rozdiel od iných periód spánku sprevádzaná v elektromyografických záznamoch (EMG) muskulárnou atóniou a rýchlymi šklbavými pohybmi očných bulbov - REM (rapid eye movements), ktoré možno pozorovať pod viečkami i voľným okom alebo elektro-okulografiou (EOG). Tento fenomén dal vzniknúť súčasnej nomenklatúre základných štádií spánku - tzv. **REM-spánku (REM)**, počas ktorého sa vyskytujú sakádovité pohyby očných bulbov a tzv. **non-REM spánku (NREM)** - bez uvedených prejavov (4, 6, 11).

Okrem EEG sa pre charakterizáciu spánkových štádií dnes štandardne zaviedlo monitorovanie EOG, ako aj EMG, u človeka najčastejšie zo svalov brady, ktoré vykazujú tonickú aktivitu i v hlbokých štádiách spánku, u iných cicavcov napr. zo svalov šije (19).

NREM spánok

NREM spánok („ortodoxný spánok“, **SWS** (slow wave-sleep), „**S-spánok**“ (synchronizovaný), „**telencefalický spánok**“) možno na základe EEG kritérií podrozdeliť na 4 za sebou idúce štádiá I - IV NREM, ktoré korešpondujú s prehlbovaním spánku (Tab. 2. 1.). V priebehu jednotlivých štádií NREM možno typicky pozorovať nasledovné zmeny:

EEG - V aktivite dochádza k úbytku vln a rytmov nižšej amplitúdy a vyššej frekvencie; tieto sú nahradené nízko-frekvenčnou interhemisfericky i intrahemisfericky synchronizovanou aktivitou (preto S-spánok) s vysokou amplitúdou. Obvykle sa stupeň synchronizácie v nasledujúcich cykloch nočného spánku znižuje. Počas NREM spánku sa tiež objavujú v EEG zázname špecifické vlnové morfémy, ktoré sú charakteristické pre jednotlivé štádiá: spánkové vretienka, vertexové ostré vlny a K-komplexy (pozri nižšie) (23).

EMG - Tonická svalová aktivita sa až do št. II NREM spánku zachováva; s prehlbovaním spánku v št. III. a IV. NREM dochádza k hypotónii. Výrazne sa redukuje spontánna fázická motorická aktivita a často dochádza k plantárnej dorziflexii a extenzii končatín. Okrem fyziologicky prítomných myoklonických zášklbov v úvode NREM spánku sa podobná aktivita následne nevyskytuje (4,12,15).

EOG - Konjugované sledovacie pohyby očných bulbov prítomné počas relaxovaného bdenia sa po prechode do spánku strácajú. Bulby zostávajú bez pohybu, alebo pomaly rotujú (plávajú) zo strany na stranu (4).

Behaviorálna aktivita - Dochádza k postupnému poklesu reaktivity na vonkajšie senzitivne, senzorické i verbálne podnety; tieto môžu byť skreslené a pri prebudení mylne interpretované (napr. chýba odhad vzdialenosti zvukových podnetov). S prehlbovaním spánku, v št. III a IV, dosahuje prah prebudenia maximum. V NREM spánku sa môžu uvoľňovať isté stereotypné somato- alebo visceromotorické automatizmy, napr. námesačnosť (somnambulizmus), v detskom veku enuréza (10,11,23).

Orinická aktivita - má charakter konkrétnych vizuálnych a sluchových predstáv, vízií a snových reminiscencií s reálnym obsahom, ktoré sú zväčša reflexiou na predošlú bdelú činnosť, event. plánovanú činnosť. Vedomá percepcia týchto predstáv v št. III. a IV. NREM spánku vymizne. Skreslené senzorické vnemy spracované v kontexte predošlých reminiscencií a predstáv (napr. na rozprávkové bytosti, hračky v izbe, filmy) môžu viesť u detí často k prebúdzaniu a strachu - nočný des (4,10).

Pri prechode zo štádia relaxovaného bdenia do štádia I NREM spánku postupne ubúda aktivity alfa (8-14 Hz; v priemere 10 Hz) a pribúda vln pásma teta (4-7 Hz) (obr. 2.2.). Odpovede na vonkajšie podnety sa spomaľujú, avšak človek je stále schopný na ne zmysluplne reagovať. Môže mať otvorené oči a dokonca udržiavať vynútenú polohu, napr. sedieť i stáť. V štádiu II NREM spánku sa objavujú na pozadí aktivity teta 1-3 s dlhé úseky aktivity vyššej frekvencie s postupne vzrastajúcou a následne klesajúcou amplitúdou - tzv. spánkové vretienka (tzv. aktivita sigma). Okrem toho sa objavujú ostré bifázické vlny - tzv. K-komplexy. V štádiu III progresívne ubúda spánkových vretienok a K-komplexov. V pozadí dominuje aktivita pásma delta₂ (2-4 Hz). V štádiu IV spánkové vretienka i K-komplexy vymiznú a v zázname dominuje vysoko-amplitúdová aktivita delta₁ (tiež subdelta; 0,5-2,5 Hz). Charakter aktivity delta₁ je počas každého spánkového cyklu v priebehu noci iný (4,10,19,23).

REM spánok

Spánok REM („paradoxný spánok“, „D-spánok“ (desynchronizovaný), „rombencefalický spánok“) možno stručne vystihnúť prirovnaním „aktívny mozog v nehybnom tele“. Nezvykne sa podrozdeľovať na štádia tak ako NREM; rozlišujeme tu však dva neurofyziologicky odlišné stavy, resp. prejavy: tzv. *tonické* (dlhotrvajúce), zaberajúce prevažnú časť REM spánku a *fázické* (epizodické) prejavy (4,19). K prvým patrí generalizovaný motorický útlm, atónia a akinéza priečne pruhovaných svalov, k druhým - úseky svalovej aktívacie so záškľbmi kinetických svalov tela a okohybných svalov (10, 21).

EEG - Záznamy EEG počas REM spánku sú podobnejšie tým, ktoré sú získané počas bdeleného stavu ako počas NREM spánku. Aktivita v talame a mozgovej kôre je desynchronizovaná (preto D-spánok). Predominujú nízko-amplitúdové vlny s frekvenciou v rámci pásma alfa (12 -14 Hz). Na pozadí bazálnej aktivity sa u

Tab. 2. 1. Charakteristika jednotlivých štádií spánku				
Klasifikácie spánkových štádií			Behaviorálna aktivita (B) / Orinická aktivita (O)	Neurofyziologické prejavy
Dement Kleitman	Harvey Hobart	Roth		
W (Bdelosť)			bdelosť (wakefulness) B: rôzne vyjadrená aktivita v CNS; O: myšlienky, normálne vnemy	EEG: pri zatvorených očiach nízkoamplitúdová aktivita α (8-12 Hz); ináč prímies β - aktivity; EOG: rýchle sledovacie pohyby; EMG: trvalá tonická aktivita
NREM I somnia theta spánok	A	1	B: ospalosť, driemoty, relaxovaný stav (drowsiness) zachováva reaktivitu na vonkajšie podnety	EEG: aktivita α (8-14 Hz) s prímiesou τ 2 (4-7 Hz); EOG: pomalé konjugované pohyby očných bulbov; EMG: trvalá tonická aktivita
	B	2a, 2b, 2c	zaspávanie (sleepiness) B: oneskorené reakcie na podnety; O: zmeny tvaru vnímaných objektov	EEG: α aktivita klesá; τ 1- τ 2 aktivita na pozadí (4-7 Hz); pomalé, bilaterálne synchronne okcipitálne "vertexové vlny"; EOG: pomalé konjugované pohyby bulbov
NREM II sigma spánok	C	3	ľahký spánok (light sleep) B: kludný spánok bez motorických prejavov; O: predstavy a sny sú konkrétne, nebizarné	EEG: nerytmická aktivita pásma τ 1 (4-6 Hz); prítomné spánkové vretienka (σ aktivita; 12-14 Hz), K - komplexy; EOG: bez pohybu očných bulbov; EMG: stála tonická aktivita
NREM III (SWS - slow wave sleep)	D	4	stredne hlboký spánok (middle deep sleep) B: kludný spánok bez motorických prejavov; vysoký prah prebudenia; O: bez predstáv a snov	EEG: prevaha vysokoamplitúdovej δ 2 aktivity (2-4 Hz), prítomné sporadické spánkové vretienka (10-12 Hz) a K - komplexy, evokované odpovede výbavné; EOG: bez pohybov bulbov; EMG: svalová normotónia až hypotónia
NREM IV delta spánok	E	5	hlboký spánok (deep sleep) B: kludný spánok bez motorických prejavov; O: bez predstáv a snov	EEG: pomalá difúzna vysokoamplitúdová δ 1 aktivita (0,5-2 Hz); evokované odpovede nízke; spánkové vretienka neprítomné; EOG: bez pohybu bulbov; EMG: hypotónia
REM paradoxný spánok	F	O	B: dýchanie a akcia srdca nepravidelné, O: emotívny obsah predstáv a snov; sny sú bizarné a neovplyviteľné	EEG: nízkovoltážna desynchronizovaná aktivita v pásme α 1 (7-10 Hz), pilovité vlny frontálne (2-4 Hz); EOG: rýchle šklbavé pohyby očných bulbov (REM); EMG: atónia

zvierat, u človeka menej výrazne, objavujú vysoko-amplitúdové hrotové potenciály - tzv. *PGO-spiky* (ponto-genikulo-okcipitálne). Ich názov je odvodený od poradia latencií, s akou sa hroty aktivity objavujú v simultánných záznamoch z mosta, geniculum laterale a z okcipitálnej kôry. Pri prvom spánkovom cykle sa objavujú solitárne v úseku 60 - 80 s pred začiatkom REM spánku. V následných cykloch ich amplitúda klesá, frekvencia narastá a objavujú sa počas REM fázy. PGO vlny sú jedným z mnohých prejavov aktivácie šíriacej sa z mozgového kmeňa do predného mozgu počas REM spánku (4, 10, 21).

EMG - REM spánok je jediným prirodzeným stavom, kedy vo väčšine, ak nie všetkých antigravitačných svaloch, chýba svalový tonus - nastáva generalizovaná *atónia*. Inhibícia svalového tonusu je aktívnym procesom, ktorý má zabrániť kontrakciám svalov počas výraznej mozgovej aktivácie, vrátane motorických oblastí, počas REM spánku. Epizódy fázickej motorickej aktivity sa prejavujú napr. jemnými záškľbmi mimických svalov tváre, myoklonickými záškľbmi i pohybom končatín (21).

EOG - Typickým fázickým prejavom REM spánku sú rýchle konjugované záškľby očných bulbov (REM) (4).

Behaviorálna aktivita - Pohybová aktivita v dôsledku atónie ustáva, dýchanie a srdcová činnosť sú nepravidelné. Reaktivita na vonkajšie podnety je malá. Pri snových predstavách so sexuálnym alebo s anxióznym kontextom sa môže objaviť u mužského pohlavia erekcia, u žien sa zisťuje zvýšený vaginálny krvný prietok. V REM fáze je príznačný vznik nočnej mory - desivých bizarných, zväčša katastrofických snov a vízií s výrazným vegetatívnym doprovodom a strachom (5,19).

Ornická aktivita - REM spánok je typický snívaním. Snívanie je prítomné i v NREM spánku, ale v REM spánku je bežnejšie. Na rozdiel od realistických reminiscencií NREM-spánku je obsah snov v REM spánku neovplyviteľný, farebný a nabitý emóciami, často bizarný a nelogický, niekedy doprevádzaný i motorickou aktivitou, napr. hovorením zo sna a pod. (5,11).

2. 1. 2. Architektúra, význam a ontogenetické zmeny spánku

Pre optimálnu regeneráciu by mal nočný spánok u dospelého človeka pozostávať aspoň z 5 spánkových cyklov (7,5 hod.). Priemerný podiel jednotlivých štádií spánku na celkovej dĺžke spánkového cyklu je pritom nasledovný: NREM: št. I (5 %), št. II (50 %), št. III a IV (15-25 %), REM (20-25 %). U väčšiny cicavcov, vrátane človeka, trvá spánok najdlhšie v prenatálnom a postnatálnom období (u človeka 9-12 hod.), mierne sa skraca u malých detí (4,29). V tejto vekovej kategórii je tiež výraznejší podiel **REM spánku** na celkovej dĺžke spánku a častejšie sú prítomné „fázické“ prejavy REM spánku. U nezrelých plodov je množstvo REM spánku po narodení obvykle väčšie ako u zrelých a títo jedinci si tento pomer zachovávajú až do dospelosti. S dospievaním dĺžka REM spánku u človeka i iných cicavcov klesá a v dospelosti dosahuje relatívne konštantnú dĺžku (29).

Niektoré z hypotéz vysvetľujú túto redundanciu REM spánku vo včasných štádiách ontogenézy jeho stimulačným vplyvom na vývoj CNS, nevysvetľujú však

prečo sa REM spánok zachováva i v neskorej dospelosti. Iní, berúc i tento argument do úvahy, usudzujú, že REM spánok slúži pre konsolidáciu vyššej nervovej činnosti (2). Podľa toho by však mal mať človek oproti iným cicavcom výnimočne vysoký podiel REM spánku. Toto však neplatí, lebo podľa dĺžky REM spánku sa človek pohybuje niekde v strede živočíšnej ríše. Napr. kým u človeka tvorí REM spánok 20-25 % spánku, u vačice (oposum) je celková dĺžka REM spánku 3-krát dlhšia (29).

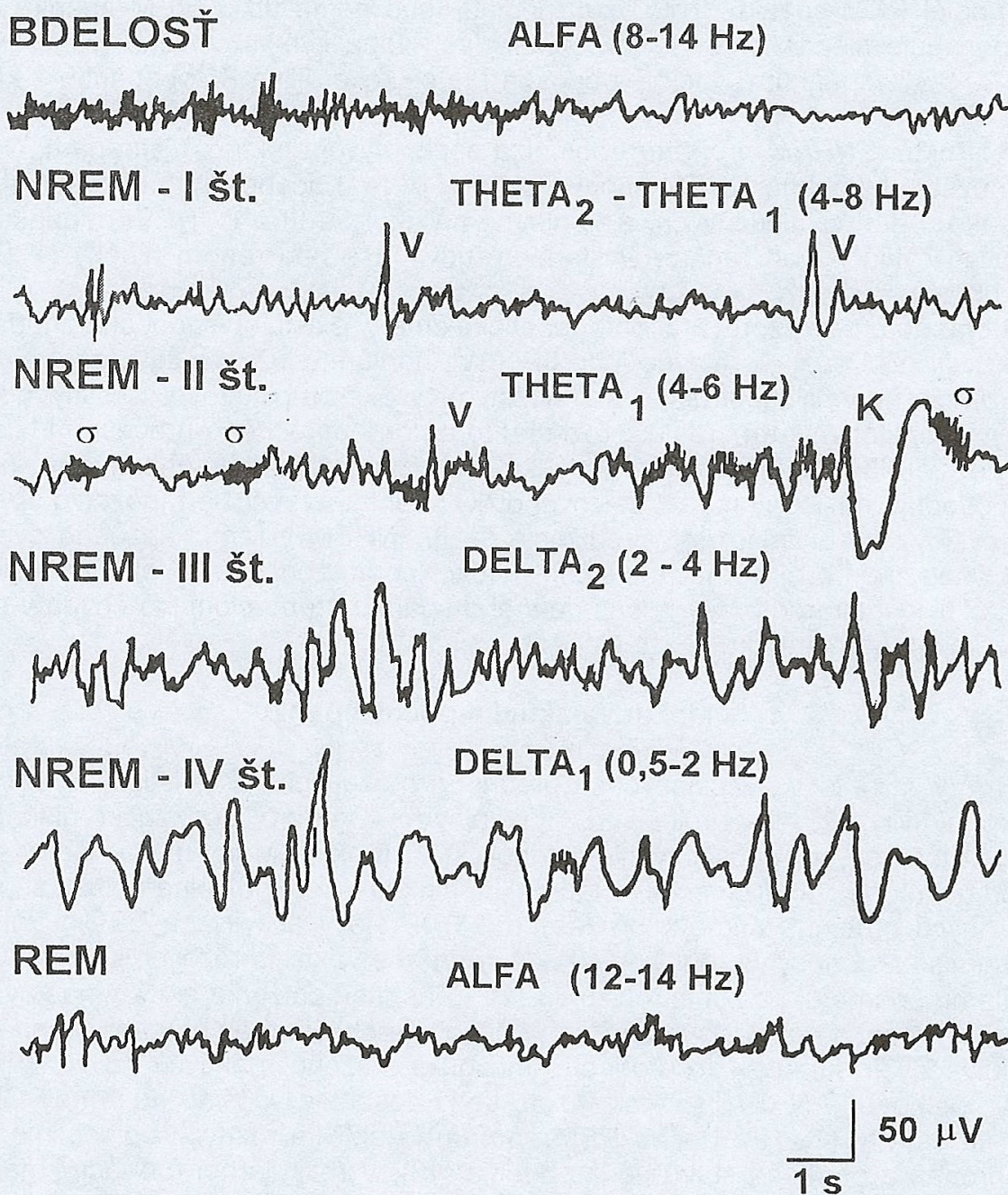
V štruktúre **NREM spánku** dochádza počas vývoja taktiež k zmenám. Celkové množstvo hlbokého NREM spánku št. III a IV je u dospelých ľudí po 30- tke menšie ako u detí a mladistvých, a to hlavne na úkor št. III a IV NREM spánku v spánkových cykloch nad ránom. U starších ľudí môže nad ránom hlboký NREM spánok úplne vymiznúť (2, 4).

S ohľadom na pozorované ontogenetické zmeny existuje všeobecná zhoda v názore, že NREM spánok, hlavne jeho III. a IV. štádium, slúži pre zotavenie organizmu, zvlášť nervových štruktúr a množstvo vysoko-amplitúdovej aktivity delta môže byť kvantitatívnym meradlom rozsahu tohto regeneračného procesu (11,19). Je známe, že dlhodobý nedostatok spánku (napr. počas pracovného týždňa) nielenže spôsobuje následný nárast celkovej dĺžky spánku, t.j. väčšie množstvo spánkových cyklov, ale aj absolútne predĺženie št. IV. NREM v rámci každého cyklu. Existujú však zrejme aj horné regulačné medze, čomu zodpovedá fakt, že objem pomalej aktivity delta prítomný počas denného spánku proporcionálne chýba v nasledujúcom nočnom spánku (2,19).

2. 1. 3. Mozgová aktivita počas spánku

Bdelý stav je vo väčšine častí predného mozgu charakteristický vysokým stupňom aktivity, čo je spojené s optimálnym výkonom senzorio-diskriminačných, motorických, gnostických i symbolických funkcií. Momentálny stav však závisí od uskutočňovanej činnosti, a tak pokiaľ niektoré neokortikálne oblasti sú aktívne, v iných prebieha útlmový proces (10,23). Prejavy aktivity na EEG v rámci oboch hemisfér sú nesynchronné. V **NREM spánku** sa aktivita rôznych kortikálnych polí i talamu spomaľuje a synchronizuje (24). Podstatné zníženie aktivity nastáva v mozgovom kmeni a obzvlášť v moste, čo spôsobuje obmedzený prívod ascendentných aktivačných stimulov do predného mozgu a zníženú reaktivitu na vonkajšie podnety. Celkove je NREM spánok fázou, kedy dosahuje väčšina neurónov CNS najmenšiu aktivitu (12,19). Počas **REM spánku** je aktivita rôznych oblastí mozgu nesynchronná a podobná stavu počas bdenia (12). V retikulárnej formácii kmeňa, obzvlášť v oblastiach, ktoré súvisia s pohybom, môže dokonca prevyšovať bdelú úroveň (13,21). Nervový systém je pripravený na príjem rôznych vonkajších aktivačných podnetov, ale reakcie na tieto podnety sú blokované a nedostávajú sa do vedomého registra, ani do exekutívnej fázy. Takže, pokým sa zdá, že jedinec je v ľahkom spánku s nízkym prahom pre stimuly, v skutočnosti sa nachádza v hlbšom

útlme vedomia ako počas št. IV NREM, čo názov "paradoxný spánok" plne vystihuje (19,23).



Obr. 2. 2. Charakteristické prejavy rôznych štádií spánku na zázname EEG. V- vertexové vlny, σ - spánkové vretienka, K- komplexy K. Detailnejší popis pozri v texte.

2. 1. 4. Autonómne prejavy počas spánku

Počas *NREM spánku* v prejavoch kardiovaskulárneho systému prevažuje vplyv parasympatika (14). Znižuje sa frekvencia srdca a mierne klesá tlak krvi. Keďže fázické pohyby sú značne redukované a baroreceptorické a iné reflexné aferentné vplyvy sú minimalizované, dlhodobá variabilita srdcového rytmu je značne redukovaná alebo chýba (17). Znižuje sa, ba chýba i vplyv dlhodobej respiračne-modulovanej variability srdcovej akcie a tlaku krvi. Naopak, narastá respiračná sínusová dysrytmia (8). Hoci je dýchanie navonok kludné a stabilné, vzrastá dlhodobá variabilita respiračného rytmu. Intenzita respiračnej modulácie v centrálnych štruktúrach klesá, znižuje sa efektivita somato- i visceroreflexných, ako aj chemo-receptných aferentných vstupov v regulácii dýchania (17).

Počas *REM spánku* dochádza k veľkej a trvale vzrastajúcej variabilite srdcového rytmu. Zvýrazňuje sa i vplyv respiračne-modulovanej variability srdcovej akcie. Tieto variabilné zložky sa prejavujú hlavne počas epizód fázickej motorickej aktivity. Bazálny sympatikový tonus celkovo klesá, avšak v súvislosti s motorickými a inými fázickými prejavmi dochádza k epizodickej reaktivácii sympatikovej aktivity (14,17). Počas REM spánku sa tiež zvýrazňujú rozdiely v autonómnej aktivite v rôznych častiach cievneho riečiska v tele. Napr. narastá cerebrálny krvný prietok, ale klesá prietok v dolných končatinách a prítomná je i dilatácia kožných ciev (14). Podobne ako počas NREM spánku dochádza k zúženiu zreníc, čo je však počas REM spánku výraznejšie. Aktivita GIT-u na rozdiel od NREM spánku klesá, znižuje sa množstvo vylučovaných enzýmov v čreve a klesá i vylučovanie HCl v žalúdku (17).

Teplota tela počas NREM spánku mierne klesá, ale termoregulačná reaktivita sa zvyšuje, takže organizmus dokáže veľmi rýchlo odpovedať na zmeny vonkajšej teploty metabolickou produkciou alebo stratami tepla. Počas REM spánku termoregulačná reaktivita klesá, takže teplota tela sa prispôsobuje teplote vonkajšieho prostredia - poikiloterma (9).

2. 1. 5. Endokrinná aktivita

Spánkový cyklus, podobne ako cirkadiánný cyklus, je významným modulátorom endokrinnnej aktivity, čo dokazujú variácie sérovej koncentrácie mnohých hormónov v závislosti od štádií spánku. Prítomnosť tejto modulácie je zrejmá pri spánkovej deprivácii alebo poruchách spôsobených smenovou prácou, posunom časových pásiem a pod.. Plazmatické hladiny *rastového hormónu (GH)* dosahujú maximum počas št. IV NREM spánku, a to v jednom z prvých spánkových cyklov. Sekrécia *prolaktínu* je skôr závislá na cirkadiánnom rytme ako na spánku. Počas dňa je nízka, vzrastá behom posledných spánkových cyklov a kulminuje nad ráno. Sekrécia *TRH* a *TSH* dosahuje maximum po polnoci s plynulým poklesom počas nočných hodín. Sérové hladiny *LH* a *FSH* kulminujú na začiatku nočného spánku, obzvlášť počas puberty, a počas bdenia klesajú. Hladina plazmatického *kortizolu* sleduje cirkadiánnu rytmicitu, nie spánkový rytmus. Cyklické variácie glukokortikoi-

dov pokračujú i počas spánkovej deprivácie. Počas nočného spánku dochádza obvykle k poklesu tvorby kortizolu. Hladiny *ACTH* a kortizolu kulminujú okolo 7. hodiny ráno a ďalšie menšie maximum je o 17. hod.. Cyklická sekrécia *melatonínu* je viazaná na zmeny svetlo - tma, event. na cirkadiánnny rytmus, s maximom počas noci. U pôsobkov regulujúcich objemové a tlakové cirkulačné parametre sú rytmické zmeny rôzne. Vo včasných štádiách spánku dochádza k nárastu produkcie ADH. Hladina aldosterónu kulminuje ku koncu noci súbežne s hladinou renínu. Behom spánku vykazuje hladina renínu mierny pokles na začiatku každej fázy REM spánku a pri prechode REM spánku do NREM spánku sa zvyšuje (19,26).

2. 1. 6. Fylogenetické zvláštnosti spánku

Ak berieme ako meradlo spánku periodické variácie v objeme pohybovej aktivity a senzorickej reaktivity, stavy podobné spánku možno pozorovať v celej živočíšnej ríši, vrátane hmyzu, rýb a plazov. U mnohých druhov sa však mozgová aktivita počas týchto spánkových epizód zreteľne odlišuje od charakteristických prejavov u človeka (29).

Plažy majú v zázname z predného mozgu vysoko-amplitúdovú aktivitu počas bdenia a nízko-voltážnu aktivitu počas spánku, t.j. opačne ako cicavce. U niektorých druhov vtákov dochádza k periódam NREM spánku alternatívne len v jednej hemisfére, pokým druhá je v stave relaxovaného bdenia - tzv. stav hemivigilancie. Jedno oko býva privreté a druhé otvorené, čo dáva možnosť neustále kontrolovať okolie a má význam pre prežitie. U iných druhov vtákov vykazujú obe hemisféry NREM spánok simultánne. Na rozdiel od toho, REM spánok je u všetkých druhov vtákov prítomný súčasne v oboch hemisférach. Všeobecne je u zvierat, mimo cicavcov, trvanie REM spánku krátke. U niektorých druhov trvá len 2 s; u plazov dokonca vôbec chýbajú dôkazy o prítomnosti REM spánku.

Až na dve výnimky (delfín, echidnea) majú všetky cicavce REM i NREM spánok. Celková dĺžka spánku varíruje od 1,9 hod. u žirafy až po 19 hod. u vačice (oposum). Všeobecne možno pozorovať, že čím je organizmus väčší, tým menej spánku potrebuje. U viacerých zvierat, napr. u mačky, sú elektrofyziologické prejavy desynchronizovaného spánku s nízko-voltážnou EEG aktivitou v kôre a hippokampe podobné ako u človeka počas REM spánku, ale na rozdiel od človeka je práve tento stav „hlbokým spánkom“, ktorý je spojený s odpočinkom.

2. 1. 7. Spánková deprivácia

Z experimentálnych i klinických štúdií máme pomerne mnoho poznatkov o následkoch úplného alebo selektívneho vyradenia spánku, alebo jeho fáz. Počas niekoľkodňovej spánkovej deprivácie pozorujeme u ľudí pokles telesnej teploty i celkovej adaptácie na chlad. V mozgu sa znižuje metabolický obrat, a to hlavne v senzori-motorických oblastiach. Klesá psychická výkonnosť, sústredenosť, rýchlosť reakcií, schopnosť zapamätania nových údajov. Vzniká emočná instabilita, rýchle

striedania nálad, popudlivosť až agresivita, inokedy letargia. Bdenie je prerušované epizódami mikrosnánok. Napriek týmto, prevažne psychickým prejavom, ako dokazujú pozorovania počas vojnového strádania, ani dlhodobější absencia spánku nevedie u človeka k tak markantným - neurovegetatívnym a somatickým následkom, ako je tomu u niektorých zvierat. Napr. úplné vylúčenie spánku vedie u potkanov v priebehu 10-30 dní k progresívnej strate hmotnosti, hypotermii a smrti z vyčerpania. Podobný účinok má i selektívne vylúčenie REM alebo št. III. a IV. NREM spánku (1,19,29).

Vylúčenie REM spánku (napr. umelo prebudením, barbiturátmi a pod.) vedie u ľudí k predráždenosti, výrazným poruchám nálady a emotivity, konfliktnosti, strate motivácie a zhoršeniu kognitívnych funkcií, obzvlášť novopamäti. Tieto pozorovania, ako aj skutočnosť, že REM spánok je typicky spojený so snami s výrazným emotívnym kontextom, viedli k úvahám, že REM spánok je potrebný pre vyššie nervové procesy, konsolidáciu oblastí neurovegetatívnej kontroly, emotivity a pamäťových funkcií. O potrebe REM - spánku hovorí i skutočnosť, že po období vylúčenia REM spánku sa v následnom období zvyšuje podiel REM na úkor NREM spánku. Zvyšuje sa tiež množstvo tzv. fázických prejavov REM spánku, význam čoho je málo prebádaný (1,2, 3, 19).

2. 2. Neurogenéza spánku

2. 2. 1. Bdenie, spánok a kóma

Klasické práce Moruzziho a Magouna v 50-tych rokoch ukázali, že na tvorbe aktívneho stavu mozgových štruktúr zodpovedajúcich za vigilanciu - bdelosť má podstatný význam systém retikulárnej formácie (RF) mozgového kmeňa (10). Tento na základe podnetov prichádzajúcich z vnútorného a vonkajšieho prostredia vytvára v rostrálnych častiach CNS vzbudený stav („arousal“), ktorý sa prejavuje bdelosťou. Bdelý stav vymizne po preťažení mozgu nad úroveň mezencefala, čo naznačuje, že na jeho tvorbe sa podieľajú štruktúry sídliače v strednom mozgu alebo nižších oblastiach mozgového kmeňa (12). Dnes vieme, že bdelý stav nie je kontinuálny a homogénny celok, ale že sa prejavuje skôr postupnosťou rôznych behaviorálnych stavov, od orientačných reflexov a reakcií počnúc, cez všeobecnú a upriamenú čulosť až po generalizovanú a selektívnu pozornosť. U človeka zjavne pristupujú ďalšie fenomény - vedomie a myslenie. Tieto sa spájajú s kortikálnou aktivitou - obzvlášť s frontálnou a parietálnou asociačnou kôrou, parahipokampálnymi a hipokampálnymi oblasťami a ide zrejme skôr o stavové veličiny sumárnej aktivity distribuovanej neuronálnej siete ako o javy generované určitými centrami.

Prvé, a veľmi zjednodušené predstavy považovali spánok za pasívny proces, za výsledok zlyhania aktivačného systému mozgu. Toto sa však nepotvrnilo, lebo vyradenie štruktúr v strednom mozgu, ktoré sa podieľajú na tvorbe vigily, nevedie k spánku, ale ku komatóznemu stavu. Inými léziami, napr. v horných oblastiach mosta, môžeme navodiť stav trvalej bdelosti bez prítomnosti spánku. Ďalšími útl-

movými zásahmi môžeme tento stav ľahko zvrátiť do kómy, ale nikdy nie k spánku (10,12, 20).

Uvedené výsledky teda zjavne dokazujú, že spánok je procesom navodeným aktívne, odlišným od útlmových procesov ako je stupor alebo kóma (10). Jednou z odlišností je napr. i skutočnosť, že pri spánku sa bdelosť - vigilita, meraná reakciami na vonkajšie podnety, stráca skôr ako samotné uvedomovanie podnetov a orientácia v priestore a čase („awareness“). Až do št. II NREM spánku je možné uskutočňovať i pomerne náročné diskriminatívne senzorické aktivity, výsledkom ktorých je určenie významu i povahy stimulov, napr. matka selektívne vníma plač dieťaťa; pri dotyku cítime nielen podnet ako taký, ale vybavíme si aj to, čo ho mohlo spôsobiť. (11). Pri prekomatóznych stavoch je včasne postihnuté uvedomovanie podnetov a orientovanosť, reakcie sú zachované, ale postrádajú diskriminatívny obsah, bývajú stereotypné a neadresné. Dôležitou charakteristikou útlmu počas spánku je pomerne ľahký a rýchly návrat do orientovaného bdelého stavu, a zväčša, ak spánku nepredchádza iný útlmový proces v CNS (napr. intoxikácia alkoholom), je tento návrat spojený s plným rozepamätaním sa na okolnosti pred spánkom. Pri kóme je stav málo reverzibilný a po návrate môžu byť dočasne alebo trvale postihnuté viaceré mozgové procesy (napr. pamäť, orientácia, motorika a pod.).

2. 2. 2. Štruktúry podieľajúce sa na tvorbe spánku

Výsledky neurofyziologických štúdií nám doposiaľ poskytli mnohé informácie, ktoré vysvetľujú mechanizmus rôznych prejavov spojených s NREM a REM spánkom (napr. špecifické prejavy na EEG, motorické reakcie, ponto-genikulo-okcipitálne vlny a pod.). Úplnú predstavu o všetkých aspektoch tvorby spánku, obzvlášť o mechanizme jeho vzniku, a prechodoch medzi NREM, REM a bdelosťou však zatiaľ nemáme. Jedna skutočnosť je zrejماً, a to, že NREM a REM spánok sú neurofyziologicky odlišné procesy, na ktorých sa podieľajú rôzne oblasti CNS a ktoré zrejme slúžia odlišným cieľom (2,10,12,19).

V nasledujúcich podkapitolách sú zhrnuté niektoré základné poznatky o štruktúrach, ktoré sa podieľajú na tvorbe NREM a REM spánku. Ich vzájomné vzťahy sú schematicky zobrazené na obr. 2.3.

2. 2. 2. 1. Non-REM spánok

Existujú dôkazy, že pre vznik NREM spánku sú potrebné štruktúry lokalizované v kaudálnej časti mozgového kmeňa. Už Moruzzi a spol. v 50-tych rokoch ukázali, že preťatie kmeňa nad úrovňou rostrálneho mosta vedie k pretrvávajúcej bdlosti a úplnému vymiznutiu spánku. Ak je však NREM spánok iniciovaný, mnohé jeho charakteristiky pretrvávajú i po preťatí mozgu na rostrálnej úrovni mozgového kmeňa, čo naznačuje, že na udržanie NREM spánku postačujú mechanizmy lokalizované v prednom mozgu (10, 12).

Na základe lézií a stimulačných pokusov boli vymedzené lokality, ktorým sa prikladá zásadný význam v mechanizme NREM spánku: (a) v mozgovom kmeni oblasť dorzálnej retikulárnej formácie (RF) predĺženej miechy, vrátane *nucl. tractus solitarii* (NTS) a (b) v prednom mozgu - oblasť *predného hypotalamu* (HA) spolu so štruktúrami *bazálnej časti predného mozgu* (12).

- Lézie v okolí NTS spôsobujú u spiacich zvierat desynchronizáciu EEG a iné prejavy podobné bdelosti (obvykle však bez behaviorálnej aktivácie), u bdelých jedincov vedú k insomnii. Naopak, nízkofrekvenčná elektrická stimulácia dorzálnej RF a NTS navodzuje synchronizáciu kôrovej aktivity ako základný prejav NREM (12).

- Elektrolycké lézie v oblasti HA, obzvlášť v area preoptica, vedú u bdelých zvierat k insomnii. Podobné výsledky pozoroval von Economo u ľudí s encephalitis lethargica s léziami v rovnakej oblasti. Hess a spol. v 50-tych rokoch ukázali, že stimulácia area preoptica a supraoptica hypotalamu vedie k obmedzeniu odpovedí na vonkajšie podnety a navodeniu ospalosti (tzv. spánkové centrum) (12).

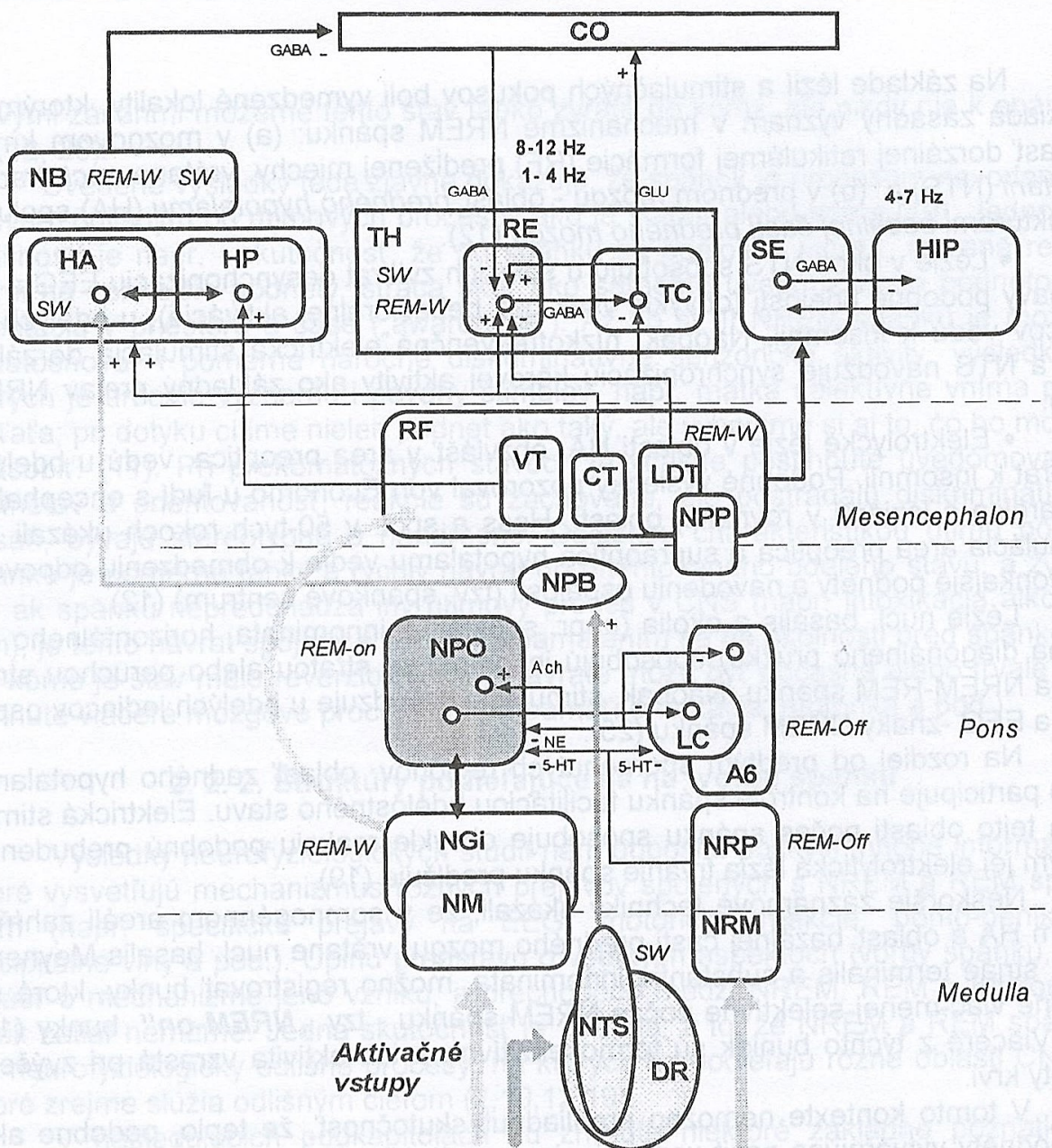
Lézie *nucl. basalis* a okolia (napr. *substantia innominata*, horizontálneho ramena diagonálneho prúžku) spôsobujú insomniu so stratou alebo poruchou striedania NREM-REM spánku. Naopak, stimulácia navodzuje u bdelých jedincov ospalosť a EEG -znaky NREM spánku (25).

Na rozdiel od predtým spomenutých regiónov, oblasť zadného hypotalamu (HP) participuje na kontrole spánku facilitáciou bdelostného stavu. Elektrická stimulácia tejto oblasti počas spánku spôsobuje obvykle reakciu podobnú prebudeniu, pokiaľ jej elektrolytická lézia trvanie spánku predlžuje (19).

Neskoršie záznamové techniky ukázali, že v somnogénnom areáli zahŕňajúcom HA a oblasť bazálnej časti predného mozgu, vrátane *nucl. basalis Meynerti*, *nucl. striae terminalis* a *substantia innominata*, možno registrovať bunky, ktoré sú aktívne viac-menej selektívne počas NREM spánku - tzv. „*NREM-on*“ bunky (15, 25). Viaceré z týchto buniek sú termosenzitívne a ich aktivita vzrastá pri zvýšení teploty krvi.

V tomto kontexte nemožno prehliadnúť skutočnosť, že teplo, podobne ako iné podnety vytvárajúce pocit uspokojenia - nasýtenie sa potravou, dostatok vody, alebo sexuálna aktivita - majú útlmový efekt na aktivitu človeka i iných cicavcov a vytvárajú priaznivé podmienky pre spánok. Somnogénny účinok má napr. i injekcia antidiuretického hormónu, ktorá objemovým efektom navodzuje uspokojenie vodou, ako aj horúčka svojím termogénnym účinkom (11).

Prítomnosť somnogénnych, ako aj antisomnogénnych štruktúr v hypotalamickom areáli v kontexte známych fyziologických dát vytvára istú analógiu. Tak ako ukojenie centier sýtosti vedie k útlmu behaviorálnej aktivity a odpočinku, tak možno predpokladať, že aktivácia centier hladu a smädu povedie k mobilizácii behaviorálnej aktivity a zvýšeniu senzorickej pozornosti v snahe potravu, alebo zdroj vody získať. Hoci u človeka došlo počas spoločenského vývoja k nahradeniu týchto, svojou povahou pudových mechanizmov, štruktúrne zložitejšími - motivačnými mechanizmami, ich základ zostáva rovnaký (10).



Obr. 2. 3. Schéma hlavných nervových regulačných prvkov NREM spánku a REM spánku. Oblasť, kde možno stimuláciou navodiť NREM spánok (svetlosivé arei) zahŕňajú nucl. tractus solitarii (NTS) a okolitú dorzálnu retikulárnu formáciu (DR), nešpecifické oblasti talamu, vrátane nucl. reticularis (RE), nucl. basalis (NB) a predný hypotalamus (HA). Utlmujúci efekt na NREM spánok má zadný hypotalamus (HP). Projekcie z NTS do HA a ďalších oblastí predného mozgu priamo alebo cez nucl. parabrachiales (NPB) sú súčasťou aferentnej vegetatívnej cesty. Oblasť tvorby REM spánku (tmavosivá area) - nucl. pontis oralis (NPO) má recipročné inhibičné väzby s katecholaminergnými locus coeruleus (LC) a skupinou A6. Inibičné vstupy do oboch týchto oblastí a aferenty do predného mozgu z rafeálnych jadier (NRP a NRM - nucl. raphe pontis et magnus) vytvárajú podmienky pre nástup NREM spánku. Naznačená je tvorba spánkových vretienok a delta rytmu v okruhu: RE - talamokortikálne (TC) - kortikálne (CO) oblasti s aferenciou z mezencefalickej RF (VT, CT, LDT - ventrálne, centrálna a laterodorzálne tegmentum a nucl. pedunculo-pontinus (NPP)). Teta rytmus vzniká na báze septo-hipokampálnych vzťahov (SE-HIP). Oblasť REM-W zahŕňajú nucl. gigantocellularis a magnocellularis (NGi a NM.)

- Okrem hypotalamu a štruktúr bazálnej časti predného mozgu sa na rôznych aspektoch NREM spánku môžu uplatňovať i iné štruktúry predného mozgu - *bazálne gangliá, orbito-frontálna mozgová kôra a talamus*. Obojstranné lézie nucl. caudatus a orbitofrontálnej mozgovej kôry vedú k dočasnej alebo trvalej redukcii spánku. Stimulácia oboch oblastí vedie k synchronizácii EEG a navodeniu NREM spánku. Sú poznatky, že orbitofrontálna kôra sa podieľa na vzniku synchronizovanej pomalo-vlnnej aktivity delta a spolu s cholinergným nucl. basalis vytvára synchronizačný systém predného mozgu (12).

- Synchronizáciu kortikálnej aktivity a stav podobný NREM-spánku možno navodiť elektrickou stimuláciou *prístredných častí talamu* (12). Dnes je známe, že talamus spolu s *mezencefalickými a pontínnymi* oblasťami (talamo-mezopontínny systém) zodpovedajú za viaceré zmeny pozorované na EEG počas NREM spánku (19). Retikulárne jadro talamu generuje vysokofrekvenčné výboje charakteristické pre spánkové vretienka a synchronizuje aktivitu talamo-kortikálnych projekčných jadier, ktoré produkujú intrahemisfericky synchronnú aktivitu v EEG (23). Retikulárne neuróny talamu sú pod inhibičnou kontrolou cholinergných neurónov mezopontínnej oblasti - obzvlášť laterodorzálneho tegmenta (LDT) a nucl. pedunculopontinus (PPN), ktoré môžu slúžiť ako spojenie medzi pontínnym mechanizmom kontrolujúcim REM spánok (pozri nižšie) a talamo-hypotalamo-bazálnymi oblasťami kontrolujúcimi NREM spánok (10, 23, 24).

2. 2. 2. 2. REM spánok

Primárnu úlohu pri tvorbe REM spánku má *mozgový kmeň*, a to prevažne *stredná a rostrálna časť mosta* (23). Most je štruktúrou nielen nevyhnutnou, ale aj postačujúcou pre tvorbu REM spánku. Jouvet a spolupracovníci už v 60-tych rokoch ukázali, že u decerebrovaných jedincov sa zachovávajú typické znaky REM spánku v kmeni - napr. rýchle pohyby očí, strata svalového tonusu v krčných svaloch, konstriktoria zreníc, hroty pomalých vln, alebo včasné komponenty PGO vln (11, 19). Pri preťatí na ponto-bulbárnej hranici sa tieto prejavy kaudálne strácajú, ale v rostrálnych častiach mozgu viaceré príznaky, napr. PGO vlny a desynchronizácia mozgovej aktivity, pretrvávajú (25).

Neskoršie práce zúžili kritickú oblasť tvorby a udržania REM-spánku do rostrálnej časti mosta ventrálne od locus coeruleus - tzv. *nucl. reticularis pontis oralis (NPO)*. Ukázalo sa, že bilaterálnymi léziami NPO, hlavne v jeho laterálnych častiach, možno natrvalo eliminovať REM spánok (23, 24). Dlhší čas bolo známe, že deplécia tvorby acetylcholínu v mozgu kompletne blokuje vznik REM spánku, pokým jej zvýšenie podporuje nástup REM-spánku (12, 27). Keďže oblasť NPO obsahuje veľkú populáciu cholinergných buniek, je veľmi pravdepodobné, že práve cholinergné neuróny NPO patria k štruktúram kritického významu pre tvorbu REM (28).

Na základe aktivity počas jednotlivých behaviorálnych fáz boli v moste identifikované rôzne skupiny neurónov, u ktorých sa predpokladá rôzny význam pri tvorbe REM spánku:

- „**REM-on**“ (**REM-on / waking off**) neuróny. V laterálnych oblastiach NPO i v kaudálnych oblastiach mediálnej časti RF predĺženej miechy sa nachádzajú neuróny, ktoré sú maximálne aktívne počas REM spánku, ale počas NREM spánku ich aktivita klesá a počas bdenia úplne vymizne - tzv. *REM-on*, resp. *REM-on / W-off bunky* (18). Lokalizácia týchto jednotiek sa do značnej miery priamo prekrýva s oblasťami kritickými pre tvorbu REM, ktoré sa zistili léziami. Viaceré z týchto *REM-on* buniek patria k vyššie uvedenej cholinergnej subpopulácii (28). Mnohé ďalšie *REM-on* neuróny nie sú cholinergné, zväčša ide o glutaminergné, aminergné, alebo peptidergné neuróny, sú však pravdepodobne cholinoceptívne, tzn. dostávajú synaptické vstupy z okolitých cholinergných buniek (19). *REM-on* bunky mosta a predĺženej miechy sú vzájomne synapticky prepojené. Niektoré z *REM-on* buniek sú epizodicky aktívne počas bdenia pri poklese svalového tonusu, takže zrejme zohrávajú úlohu pri svalovej atónii počas REM spánku, ďalšie snáď v iných aspektoch REM spánku (12,18,21).

- „**REM-waking on**“ (**REM / W-on**) neuróny. Väčšina neurónov v kmeni a obzvlášť v moste je počas NREM spánku minimálne aktívna alebo inaktívna, ale svoju aktivitu zvyšuje následne počas bdenia i REM-spánku - tzv. *REM / W-on neuróny*. Počas bdenia sú tieto jednotky obzvlášť aktívne počas motorickej činnosti, t.j. počas aktívneho bdenia a ich aktivita klesá pri motoricky pasívnom - relaxovanom bdení (19, 21). Počas REM spánku, podobne ako počas bdenia, dostávajú tieto bunky rôzne aktivačné podnety súvisiace s motorickou činnosťou, ale ich výstupná aktivácia ku kostrovému svalstvu je potlačená inhibíciou z iného zdroja (13). Spod tejto inhibície sa uvoľňujú len epizodicky, čo sa prejavuje svalovými záškľbmi a inými fázickými prejavmi REM spánku. K oblastiam s veľkým množstvom „*REM / W-on*“ neurónov patria jadrá v mezopontínnej oblasti - v *nucl. gigantocellularis pontis, laterodorzálneho tegmenta (LDT)* a *nucl. pedunculopontinus (NPP)*, tiež *nucl. peribrachialis*, obsahujúce veľké množstvo cholinergných neurónov (70-80 % neurónov NPP a LDT) (28). Mnohé z týchto buniek tvoria inhibičné projekcie do talamu (~ 80 % aferentných vstupov do talamu je cholinergných). Participujú na desynchronizácii EEG počas bdenia a REM-spánku a inhibícii tvorby spánkových vretienok počas REM spánku (16,18).

- „**REM-off-waking-on**“ (**REM-off / W-on**) neuróny vykazujú počas bdenia pravidelnú a trvalú aktivitu, ktorá sa môže počas stimulov rôznej povahy epizodicky zvyšovať. Počas NREM spánku ich činnosť klesá a počas REM spánku prakticky vymizne. I keď z charakteru ich aktivity je zrejme, že tieto jednotky majú skôr úlohu počas bdeleného stavu, ako počas spánku, predpokladá sa, že môžu zohrávať úlohu pri „vráťkovaní“, t.j. inhibícii a dezinhibícii niektorých prejavov REM spánku. K uvedeným bunkám patria mnohé noradrenergné bunky i serotoninergné bunky (19):

1. Skupiny *noradrenergných (NA)* a *adrenergných neurónov* sú distribuované v rôznych oblastiach mozgového kmeňa, napr. v dorzolaterálnej a ventrolaterálnej

časti mosta, alebo vo ventrolaterálnej a dorzomediálnej časti predĺženej miechy. Zvláštny význam má skupina NA - neurónov v *locus coeruleus* a *prilahlých oblastiach* mosta; sú zdrojom 85-95 % noradrenalínu v mozgu. Sú tiež hlavným zdrojom noradrenergných projekcií do rôznych oblastí predného mozgu, vrátane všetkých oblastí kôry a tvoria asi 10 % kmeňových projekcií ku talamokortikálnym neurónom.

Viaceré neurofarmakologické sledovania poukázali na úlohu katecholaminergného systému mozgu pri kortikálnej a behaviorálnej aktivácii a na facilitácii bdlostného stavu. Vzhľadom k rozsiahlej aferentácii do predného mozgu sa predpokladá, že katecholaminergný systém pôsobí počas bdenia ako modulátor - zosilovač behaviorálne dôležitých signálnych procesov počas bdenia (zvyšuje sa pomer signál - šum). Predpokladá sa, že pokles, resp. vymiznutie aktivity katecholaminergného systému počas spánku je adaptačným mechanizmom, ktorý má zabrániť strate citlivosti mozgových štruktúr na excitačne pôsobiace katecholamíny počas nasledujúceho bdenia. Existujú však aj názory, že katecholaminergné neuróny regulujú prostredníctvom recipročných väzieb s cholinergnými a non-cholinergnými „REM-on“ neurónmi rostrálneho mosta trvanie a častosť výskytu REM spánku (10, 12, 19, 21).

2. K druhej skupine „REM-off / W-on“ buniek patria *serotoninerčné neuróny* v kmeňových jadrách raphe. Rostrálne jadrá v moste a strednom mozgu, (*nucl. raphe pontis oralis, nucl. dorsalis, nucl. centralis superior*), tvoria prevažnú väčšinu ascendentných serotoninerčných spojov z kmeňa do predného mozgu, vrátane talamu, hypotalamu, *nucl. basalis* a všetkých kortikálnych oblastí. Je známe, že viaceré serotoninerčné jednotky rostrálnych jadier (*nucl. raphe pontis, raphe magnus*) prerušujú svojimi inhibičnými projekciami aktivitu cholinergných „REM on“ - buniek mosta tesne pred a počas REM spánku, čím by mohli prispievať k mechanizmu iniciácie REM spánku. Niektoré cestou mono- alebo polysynaptických spojov k cholinergným bunkám NPP inhibujú tvorbu PGO aktivity, jednej z elektrofyziologických charakteristík REM spánku (19). Menšia časť serotoninerčných skupín je lokalizovaná v kaudálnej časti mostu a v predĺženej mieche (*nucl. raphe magnus, nucl. raphe obscurus, nucl. raphe pallidus*) a tvorí lokálne projekcie do rôznych bulbo-pontínnych oblastí RF a jadier miechy. Ich úloha pri kontrole dýchania a sympatikovej eferentnej aktivity počas bdenia je dobre prebádaná a je zrejmé, že značnú úlohu môžu zohrávať pri týchto procesoch aj počas REM spánku (10, 12).

2. 2. 3. Neurochemická regulácia spánku a bdenia

Výsledky farmakologických a histochemických výskumov, ktoré sa uskutočňovali už od 50-tych rokov, ukázali, že na regulácii stavu bdlosti a spánku participujú rôzne chemické látky v mozgu. Sprvu sa hľadanie a izolovanie endogénnych somnogénne i antisomnogénne účinkujúcich látok sústreďovalo výlučne na cerebrospínálny mok, kde, ako sa mnohí domnievali, sa tieto látky počas spánku alebo bdenia kumulujú. Tieto predpoklady nachádzali podporu v zisteniach, že extraktom moku z bdelych alebo spiacich zvierat možno ovplyvňovať stav bdlosti i spánku u

recipientov. S rozvojom tkanivovej neurochémie sa však ukázalo, že mnohé látky, ktoré sa našli v cerebrosplinálnom moku často v stopových množstvách, sa v omnoho väčších koncentráciách nachádzajú v samotnom mozgovom tkanive, kde slúžia ako transmittory alebo modulátory v synaptických spojoch. Dnes je známe, že na zmenách aktivity centrálného nervového systému počas bdenia i spánku sa podieľajú viaceré neurotransmisné systémy, napr. noradrenergný, dopaminergný, serotonergný, histaminergný, cholinergný systém a pod. (10, 12, 23).

Význam *katecholamínov* pri ovplyvnení bdlosti potvrdili viaceré štúdie. Je napríklad známe, že deplécia katecholamínov rezerpínom alebo inhibícia ich syntézy blokádou tyrozín hydroxylázy, resp. dopamín beta-hydroxylázy, vedie k poklesu bdenia a behaviorálnej inaktivite. Tento stav možno zvrátiť podaním prekursora katecholamínov L-Dopa. Samotné podanie L-Dopa, resp. látok uvoľňujúcich alebo zabraňujúcich odbúranie katecholamínov, vedie k nárastu vigilancie a behaviorálnej aktivácii u bdelych a prebudeniu sa u spiacich jedincov.

Výsledky ablačných experimentov ukázali, že lézie dopaminergných neurónov v substantia nigra, ventrálnom mezencefalickom tegmente alebo zadnej časti hypotalamu navodzujú behaviorálnu inaktivitu, až stav podobný parkinsonskej akinéze alebo akinetickému mutizmu. Zásahy do mezencefalického tegmenta, prerušujúce aferentné noradrenergné vlákna z locus coeruleus do predného mozgu, spôsobujú útlm kortikálnej aktivácie, vigility, až vznik komatózneho stavu. Naopak, stimulácia locus coeruleus vedie konštantne k nárastu vigilancie.

Je teda zrejmé, že katecholaminergný systém mozgu je jedným z dôležitých zdrojov kortikálnej aktivácie. Svojimi rozsiahlymi projekciami prispôsobuje aktuálny stav nervovej excitability a zvýšením, resp. predĺžením kortikálnej aktivácie a bdého stavu, umožňuje rýchlejšie spracovanie podnetov. Pokým noradrenergný systém sa pravdepodobne podieľa na zosilovaní stimulov, obzvlášť tých, ktoré nesú známky novosti (novelty), alebo sú významné pre prežitie, dopaminergný systém participuje na behaviorálnej aktivácii.

Súčasnú poznatky poukazujú, že mozgový *acetylcholín* rovnako ako katecholamíny zvyšuje úroveň bdlosti. Je známe, že inhibitory acetylcholinesterázy, ktoré spomaľujú odbúranie synaptického acetylcholínu, ako aj podanie agonistov nikotínových a muskarínových receptorov, spôsobujú prolongovanú aktiváciu mozgovovej kôry a zvýšenie úrovne vigilancie. Naopak, podanie antagonistov cholinergných receptorov, alebo lézie cholinergných jadier v mezopontínnej oblasti a okolí nucl. basalis, spôsobujú pokles alebo vymiznutie bdlosti. Nedochoádza však k úplnému vymiznutiu kortikálnej reaktivity. Možno sa teda domnievať, že podobne ako v prípade katecholaminergného systému, nie je mezopontínny cholinergný systém jediným systémom, ktorý má význam pri aktivácii bdlosti, ale zrejme tvorí súčasť rozsiahlejšieho mechanizmu.

Viaceré farmakologické údaje získané v predošlých rokoch viedli k presvedčeniu, že mozgový *serotonín* je hlavným chemickým induktorom spánku. Napríklad, ukázalo sa, že podanie látok inhibujúcich monoaminoxidázu, a tým i odbúranie serotonínu, zvyšuje a predlžuje NREM spánok. Naopak, zablokovanie syntézy

serotonínu inhibíciou tryptofánhydroxylázy alebo lézie mezopontínnej oblasti zasahujúce rapheálne serotoninerčné jadrá vedú k ťažkej insomnii, ktorú možno zvrátiť podaním prekursora serotonínu 5-hydroxytryptamínu. I keď uvedené somnogené efekty serotoninerčných látok sú zrejmé, predpokladá sa, že serotoninerčné štruktúry sa nepodieľajú bezprostredne na tvorbe spánku. Serotoninerčné neuróny sú aktívne počas bdenia, hlavne počas cyklických, zväčša stereotypných motorických procesov a „rutinných“ behaviorálnych aktivít. Usudzuje sa tak, že na rozdiel od katecholaminergných štruktúr má serotoninerčný systém úlohu v obmedzení prívodu neusporiadaných, nadbytočných a neobvyklých (nových) excitačných podnetov, obzvlášť tých, ktoré môžu mať z hľadiska organizmu „poplachový“ význam. Takto navodená behaviorálna apetencia môže vytvárať vhodné podmienky pre navodenie spánku.

Sedatívne účinky systémovo podávaných antihistaminík sú už dlhší čas známe, poukazujú na to, že *histamín* zohráva aktivačnú úlohu v mozgu. Potvrdili to aj ďalšie pozorovania. Napríklad intravenózna alebo intraventrikulárna aplikácia histamínu spôsobuje u spiacich jedincov prebudenie sa a ešte viac zvyšuje vigilitu u bdelych jedincov. Naopak, neurotoxické lézie histaminergných neurónov v nucl. mammilaria a okolitých oblastiach zadného hypotalamu navodzujú pokles bdelyosti a stav podobný kóme. Záznamy z neurónov nucl. mammilaria ukázali, že tieto dostávajú priame vstupy z RAS kmeňa a sú vysoko aktívne počas každej bdelyostnej aktivácie v mozgovej kôre.

Kortikálnu aktiváciu a bdelyosť urýchľujú a predlžujú aj niektoré peptidy. Viaceré z nich sú neuromodulátormi iných transmitterov, napr. *látka P*, *kortikoliberin*, *tyreoliberin*, *VIP* sú kolokalizované v cholinergných neurónoch a ich synapsách. Iné látky majú podobný účinok pri intravenózne aplikácii, napr. kortikotropin, tyreotropin, glukokortikoidy, adrenalín a pod. Mechanizmus ich účinku však ešte nie je detailne známy.

Známe sú somnogené efekty *barbiturátov* a *diazepínov*. Prevažná väčšina ich útlmového účinku zrejme vychádza z pozitívnej modulácie účinku kyseliny gamma-aminomaslovej na receptoroch GABA_A ako univerzálneho inhibičného mediátora v CNS.

2. 2. 4. Elektroencefalografické zmeny počas spánku

Elektroencefalografické prejavy počas spánku a bdenia boli prvýkrát popísané už v 30-tych rokoch a odvtedy sa klinické poznatky o ich povahe a výskyte podstatne doplnili a rozšírili (1). Mechanizmus ich tvorby však zostával dlhší čas nejasný, a tak sa prvé ucelenejšie poznatky začali objavovať po zdokonalení extra- a intracelulárnych techník používaných in vivo a in vitro v posledných desaťročiach (10, 23).

- *Spánkové vretienka* (7-14 Hz) sú 1-2 s dlhé úseky postupne narastajúcej a klesajúcej oscilačnej aktivity s frekvenciou 7-14 Hz. Objavujú sa najčastejšie v 5 až

10 s intervaloch. Ich prítomnosť v EEG oznamuje blokádu synaptického prenosu cez talamus so stratou vnímania okolitých podnetov.

Spánkové vretienka sú vytvárané v talame a po jeho extirpácii vymiznú. Sú tvorené v synaptickom okruhu medzi GABA-ergnými neurónmi retikulárneho jadra a talamo-kortikálnymi neurónmi dorzálnych talamických jadier. Pre ich vznik sú okrem synaptických vplyvov potrebné aj vnútorné (inherentné) membránové vlastnosti participujúcich neurónov dané prítomnosťou: (1) nízko-voltážneho kalciového kanála, ktorý je základom tvorby nízko-prahových akčných potenciálov (LTS) a z toho prameniacej rytmickej excitácie, (2) voltážne dependentného neinaktivujúceho sodíkového kanála a (3) kalcium-dependentného draslíkového kanála zodpovedného za hyperpolarizáciu a reguláciu frekvencie oscilácií. Pre spustenie oscilácií cestou LTS je potrebná mierna hyperpolarizácia, čo sa dosahuje práve poklesom aktivačného vstupu z kmeňových retikulárnych štruktúr do talamu v II.št. NREM spánku (10, 23, 24).

- *Vlny delta (0,5 - 4 Hz; subdelta 0,5-0,8 Hz)* sú príznačné pre št. III a hlavne št. IV NREM spánku; patologicky sa objavujú u dospelých jedincov i počas bdenia. Ich výskyt je známkou výrazného zníženia prívodu ascendentných podnetov do kôry. Na miesto vzniku aktivity delta je viacero názorov; existujúce údaje poukazujú tak na úlohu talamu, ako aj na význam mozgovej kôry. Napr. vlny delta možno registrovať z talamických oblastí u bdelych zvierat, ale len po prerušení talamo-kortikálnych spojov (dekortikalizácii). Naopak, z mozgovej kôry ich možno zaznamenať po ablácii talamu. Ich vznik sa spája obzvlášť s orbitofrontálnym lalokom a predpokladá sa, že sú prejavom dipólov vznikajúcich medzi kortikálnymi vrstvami II a III resp. II a V.

Podrobne bola popísaná tvorba rytmu delta v talamo-kortikálnych neurónoch dorzálnych jadier. Vznikajú alternujúcou aktiváciou a deaktiváciou dvoch kanálov - (1) vstupného anomálneho usmerňovača a (2) nízko-voltážneho kalciového kanála. Predpokladom pre vznik vln delta je dostatočná hyperpolarizácia talamických neurónov, k akej fyziologicky dochádza práve pri blokáde excitačných vplyvov do talamu z RF kmeňa a z cholinergných, resp. monoaminergných neurónov (23).

- *K-komplexy* - sú ostré bifázické, často i polyfázické pomalé vlny vysokej amplitúdy, objavujúce sa v návaznosti na vretienka počas št. I a hlavne št. II NREM spánku. Sú vytvárané talamo-kortikálnymi synaptickými interakciami a podobne ako vretienka sú dobre viditeľné vo frontálnych zvodoch (10, 23).

- *Vlny alfa (7-14 Hz)* - sa vyskytujú prevažne v senzori-motorických oblastiach kôry počas relaxovaného bdenia. Mechanizmus ich vzniku predpokladá účasť podobných talamo-kortikálnych väzieb ako pri tvorbe vretienok s tým rozdielom, že tu nedochádza k zosúladieniu aktivity v celej populácii talamo-kortikálnych neurónov, a tým k inter- a intrahemisferickej synchronizácii. Nárast aktivity alfa možno sledovať okrem relaxovaného bdenia napr. pri upútaní vizuálnej pozornosti v okcipitálnej kôre, v parietálnej kôre pri tvorbe viet, mentálnej aritmetike a pod.. Alfa rytmus v EEG je niektorými považovaný za korelát nervového mechanizmu pre vyváženie medzi kortikopetálnymi a kortikofugálnymi tokmi informácií (24).

• *Rýchle, tzv. 40 Hz- oscilácie.* Po prebudení dochádza k útlmu spánkových rytmov. V EEG zázname sa objavujú rýchle oscilácie s frekvenciami v rozsahu 20-80 Hz (priemer okolo 40 Hz). Sú prejavom aktivácie mozgovej činnosti a objavujú sa u človeka prechodne počas precitnutia z relaxovaného stavu, event. z driemot a počas prechodu do štádia čulosti a pozornosti. Experimentálne ich možno navodiť stimuláciou cholinergných jadier kmeňa a rôznymi senzorickými stimulmi. Epizodicky sa objavujú i počas REM spánku obzvlášť pri intenzívnom snení. Mechanizmus ich vzniku a ani význam nie sú zatiaľ známe. Boli registrované v talamických i kortikálnych neurónoch, ale i v retine a objavujú sa i počas anestézie (22,24).

• *Vlny teta (4-7 Hz) - vznikajú na úrovni hipokampu, resp. GABA-ergných septo-hipokampálnych synaptických okruhov, v čase, keď je aktivita v mozgovej kôre desynchronizovaná, t.j. počas bdenia, v úvodných fázach NREM spánku a počas REM spánku. Tonickú desynchronizáciu EEG s hipokampálnou aktivitou teta a behaviorálnymi prejavmi REM spánku možno navodiť stimuláciou cholinergných jadier v rostrálnom moste, ktoré tvoria projekcie k jadram septa i k hipokampu. Vlny teta vyššej amplitúdy, vyskytujúce sa počas fázických prejavov REM spánku (napr. v súvislosti s PGO) alebo počas bdenia, však zjavne cholinergný mechanizmus aktivácie nezahŕňajú (23, 24).*

Literatúra

1. Bonnet M. H.: Sleep deprivation. In: Principles and practice of sleep medicine. (Ed.) Kryger M., Roth T., Dement W. C., Saunders, Philadelphia, 1994, s. 50-67.
2. Borbély A. A.: Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: Principles and practice of sleep medicine. (Ed.) Kryger M., Roth, T., Dement W.C., Saunders, Philadelphia, 1994, s. 309-320.
3. Brunner D. P., Dijk D. J., Tobler I., Borbely A. A.: Effect of partial sleep deprivation on sleep stages and EEG power spectra: evidence for non-REM and REM sleep homeostasis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 75, 1990, s. 492-499.
4. Carskadon M. A.: Normal Human Sleep: An Overview. In: Principles and practice of sleep medicine. (Ed.) Kryger M., Roth T., Dement W.C.(Ed.), Saunders, Philadelphia, 1994, s. 16-25.
5. Crick F., Mitchinson G.: The function of dream sleep. *Nature*, 304, 1983, s. 111-114.
6. Dement W. C.: History of sleep physiology and medicine. In: Principles and practice of sleep medicine. (Ed.) Kryger M., Roth T., Dement W. C., Saunders, Philadelphia, 1994, s. 3-15.
7. Gaillard J. M., Nicholson A.N., Pascoe P. E.: Neurotransmitter systems. In: Principles and practice of sleep medicine. (Ed.) Kryger M., Roth T., Dement W.C., Saunders, Philadelphia, 1994, s. 338-348.
8. Gillis A. M.: Cardiac arrhythmias during sleep. In: Principles and practice of sleep medicine. (Ed.) Kryger, M., Roth, T., Dement W.C., Saunders, Philadelphia, 1994, s. 847-860.
9. Glotzbach S. F., Heller H. C.: Temperature regulation. In: Principles and practice of sleep medicine. (Ed.) Kryger M., Roth T., Dement W. C., Saunders, Philadelphia, 1994, s. 260-275.

10. Hobson J. A., Steriade, M.: Neuronal basis of behavioral state control. In: Handbook of physiology. Section I., Nervous system. (Ed.) Mountcastle, V.B., Vol. IV., Intrinsic regulatory systems of the brain. (Ed.) Bloom F. E., Am. Physiol. Soc., Bethesda, Maryland, 1986, s. 701-823.
11. Horne J. A.: Why we sleep - the functions of sleep in humans and other mammals. Oxford University Press, Oxford, 1988, 320 s.
12. Jones B. E.: Basic mechanisms of sleep wake state. In: Principles and practice of sleep medicine (Ed.) Kryger, M. H., Roth, T., Dement, W. C., Saunders, New York, 1994, s. 145-162.
13. Lai Y. Y., Siegel J. M.: Medullary regions mediating atonia. J. Neurosci., 8, 1988, s. 4790-4796.
14. Mancía G., Zanchetti A.: Cardiovascular regulation during sleep. In: Physiology of sleep. (Ed.) Orem J., Barnes C. D., Academic Press, New York, 1989, s. 1-55.
15. McGinty D. J., Szymusiak R.: Neuronal unit activity patterns in behaving animals: brainstem and limbic system. Ann. Rev. Psychol. 39, 1988, s. 135-168.
16. Pare D., Steriade M., Deschenes M., Bouhassira D.: Prolonged enhancement of anterior thalamic synaptic responsiveness by stimulation of brainstem cholinergic group. J. Neurosci. 10(1), 1990, s. 20-33.
17. Parmeggiani P.L.: The autonomic nervous system in sleep. In: Principles and practice of sleep medicine. (Ed.) Kryger M., Roth T., Dement W.C., Saunders, Philadelphia, 1994, s. 194-203.
18. Sakai K., Sastre J. P., Kanamori N., Jouvet M.: State-specific neurons in the ponto-medullary reticular formation with special reference to postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In: Brain mechanisms and perceptual awareness. (Ed.) Pompeian O., Ajmone-Marsan, C., Raven, New York, 1981, s. 405-429.
19. Siegel J. M., Harper R. M.: Sleep. In: Comprehensive Human Physiology. Vol 1., (Ed) Greger R., Windhorst U., Springer Verlag, Berlin- Heidelberg -New York, 1996, s. 1183-1197.
20. Siegel J. M., Tomoszewski K. S., Nienhuis R.: Behavioural states in the chronic medullary and mid-pontine cat. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol. 63, 1986, s. 274-288.
21. Siegel J. M.: Brainstem mechanisms generating REM sleep. In: Principles and practice of sleep medicine (Ed) Kryger, M., Roth T., Dement W., Saunders, Philadelphia, 1994, s. 125-144.
22. Steriade M., Curró Dossi R., Paré D., Oakson G.: Fast oscillations (20-40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 1991, s. 4396-4400.
23. Steriade M.: Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep state. In: Principles and practice of sleep medicine, (Ed.) Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., Saunders, Philadelphia, 1994, s. 105 -124.
24. Steriade M., Jones E.G., Llinás R. R.: Thalamic oscillations and signalling. New York, Wiley Publ., 1990, 365 s.
25. Szymusiak R., Mc Ginty D. J.: Sleep-waking discharge of basal forebrain projection neurons in cats. Brain Res. Bull. 22, 1989, s. 423-430.
26. Van Cauter E.: Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. Hormon. Res., 34, 1990, s. 45-53.
27. Vanni-Mercier G., Sakai K., Lin J.S., Jouvet M.: Mapping of cholinceptive brainstem structures responsible for generation of paradoxical sleep in the cat. Arch. Ital. Biol., 127, 1989, s. 133-164.

28. Webster H. H., Jones B. E.: Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. Effects upon sleep waking states. *Brain Res.* 458, 1988, s. 285-302.
29. Zepelin H.: Mammalian sleep. In: *Principles and practice of sleep medicine.* (Ed.) Kryger M., Roth T., Dement W. C., Saunders, Philadelphia, 1994, s. 69-80.