

Waldemar Szelenberger

Katedra i Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie

Neurobiologia snu

Neurobiology of sleep

Sen jest występującym spontanicznie i okresowo stanem fizjologicznym, polegającym na zniesieniu aktywności ruchowej, zmniejszeniu reaktywności na bodźce i stereotypowej pozycji. Szybki powrót do czuwania pod wpływem dostatecznie silnych bodźców oraz homeostatyczne wyrównywanie niedoboru, pod postacią wydłużenia i pogłębienia snu, odróżnia sen od innych stanów, takich jak śpiączka, anestezja lub hibernacja [1].

Zmianom behawioralnym podczas snu towarzyszy reorganizacja czynności mózgu. Podczas czuwania rejestruje się z powierzchni głowy zesynchronizowaną czynność o niskiej amplitudzie i wysokiej częstotliwości (14–30 Hz), czyli fale beta. W spoczynku, przy zamkniętych oczach, w oscylacjach EEG dominuje na ogół częstotliwość 8–12 Hz, czyli czynność alfa. W miarę zasypiania amplituda czynności bioelektrycznej narasta, a częstotliwość maleje, co wynika z narastającej synchronizacji potencjałów czynnościowych.

Na podstawie parametrów rejestrowanych w standardowym polisomnogramie, takich jak zapis czynności bioelektrycznej mózgu (EEG), elektrookulogram (EOG) oraz zapis czynności bioelektrycznej mięśni (EMG), stwierdzono, że sen składa się z dwu stanów: snu REM (*rapid eye movement*, sen z szybkimi ruchami gałek ocznych) i snu NREM (*non rapid eye movement*). W zależności od udziału fal wolnych sen NREM podzielono umownie na 4 stadia. W stadium 1 świadomość bodźców docierających ze środowiska stopniowo maleje, w zapisie EEG przeważa czynność 2–7/s, o amplitudzie nieprzekraczającej 75 μ V. Stadium 2 charakteryzuje się brakiem reaktywności na bodźce, pojawieniem się w EEG serii fal 12–14/s, czyli wrzecion snu, oraz ujemnych fal ostrych z następującą po nich falą dodatnią, czyli zespołów K. Początek

snu mierzy się od pierwszego zespołu K lub pierwszego wrzeciona. W stadium 3 fale 2/s lub wolniejsze, o amplitudzie nie mniejszej niż 75 μ V, zajmują 20–50% ocenianego odcinka czasu, a w stadium 4 — ponad 50%. Narastająca intensywność snu przejawia się wzrostem całkowitej mocy, amplitudy i liczby fal delta we śnie NREM. W miarę pogłębiania się snu NREM obserwuje się ponadto postępujący spadek napięcia mięśni szkieletowych. Naprzemiennie ze snem NREM występuje sen REM, w czasie którego zapis EEG ma wysoką częstotliwość, a niską amplitudę i przypomina zesynchronizowaną czynność podczas stadium 1 NREM lub czuwania. Ale we śnie REM — w przeciwieństwie do czuwania — w EOG pojawiają się szybkie ruchy gałek ocznych, a w EMG — atonia mięśni [2]. Atonia ta nie dotyczy tylko mięśni gałkoruchowych, mięśni ucha wewnętrznego i mięśni oddechowych. U zdrowych osób dorosłych sen rozpoczyna się od snu NREM. NREM zajmuje 75–80% czasu trwania głównego epizodu snu dobowego, natomiast REM — 20–25%. Sen wolnofalowy przeważa w pierwszej trzeciej części nocy, a sen REM — w ostatniej trzeciej części. NREM i REM tworzą cykl snu o czasie trwania 90–110 min [3].

Przyjmuje się więc, że sen składa się z dwu różnych stanów, snu NREM i snu REM, które mają różny obraz fizjologiczny i różne podłoże, a we śnie NREM można wyodrębnić sen płytki (stadia 1 i 2) i sen głęboki, inaczej sen wolnofalowy (stadia 3 i 4). Stadia 3 i 4 nazywane są także snem delta. Jak wspomniano powyżej, stosowany jest też powszechnie podział snu NREM na 4 stadia według kryteriów Rechtschaffen'a i Kalesa [2]. Ale obraz kliniczny *agrypnia excitata*, w majaczeniu alkoholowym lub śmiertelnej bezsenności rodzinnej, świadczy o tym, że podłoże anatomiczne stadium

1 jest różne od pozostałych stadiów NREM. W schorzeniach tych stwierdza się bowiem niezdolność do generowania snu wolnofalowego, z zachowanym stadium 1 [4, 5]. Zgodnie z propozycją Luga-resiego i wsp. [6], należałoby zatem wyodrębnić w obrębie snu 3 stany: najstarszy filogenetycznie i ontogenetycznie sen odpowiadający stadium 1 NREM, a behawioralnie przejawiający się tylko sennością, oraz sen NREM i sen REM.

W ostatniej dekadzie opis funkcjonowania mózgu podczas snu został wzbogacony dzięki neuroobrazowaniu hemodynamicznemu/metabolicznemu oraz mapowaniu czynności bioelektrycznej. Badania te ujawniły, że czynność mózgu we śnie jest zróżnicowana topograficznie.

We śnie NREM w porównaniu z czuwaniem i snem REM stwierdza się globalny spadek metabolizmu i aktywności synaps. Spadek ten widoczny jest w badaniach neuroobrazowych przede wszystkim w pniu mózgu, wzgórzu i przodomózgowiu podstawnym, czyli w strukturach podtrzymujących czuwanie, a także w jądrach podkorowych, mózdzku oraz w okolicach czołowych, ciemieniowych i skroniowych kory. Charakterystyczna jest dysocjacja między czynnością czołowych i ciemieniowych pól kojarzeniowych a czynnością obszarów czuciowych przetwarzających bodźce tylko jednej modalności. Spadek najbardziej nasilony stwierdza się w korze przedczołowej, zwłaszcza w obrębie zakrętów oczodołowych, i w płaciku ciemieniowym dolnym, natomiast obszary odpowiadające za wstępne przetwarzanie bodźców nadal są aktywne. Dysocjacja ta jest znamienna dla snu w ogóle, ujawnia się już podczas zasypiania i utrzymuje się przez cały cykl snu NREM/REM. Zróżnicowanie aktywności kory ułatwia szybki powrót do czuwania. Bodźce o istotnym znaczeniu nadal są przetwarzane, ale bodźce o mniejszym znaczeniu nie powodują wzbudzenia. Na uwagę zasługuje także znaczny spadek aktywności w przedniej części zakrętu obręczy i przedniej części wyspy. Deaktywacja wymienionych obszarów paralimbicznych, z uniezależnieniem się funkcji wegetatywnych i endokrynych we śnie wolnofalowym od bodźców pochodzących ze środowiska, zapewnia poczucie wypoczynku po śnie. Sen REM z kolei charakteryzuje się w porównaniu z czuwaniem wzrostem aktywności w obrębie nakrywki i wzgórza oraz w obszarach limbicznych i paralimbicznych, a zwłaszcza w przedniej części zakrętu obręczy. Aktywacja układu limbicznego we śnie REM wiąże się z labilnością wegetatywną oraz z zaangażowaniem emocjonalnym podczas marzeń sennych. Wzrokowej zawartości marzeń sennych towarzyszy aktywacja neuronów w obrębie układu

siatkowatego, ciała kolankowatego bocznego i asocjacyjnych pól wzrokowych, ale nie w pierwotnej korze wzrokowej [7, 8]. Charakterystyczne dla marzenia sennego rozchwianie struktury czasu, jednotorowość, brak miejsca na refleksję i dystans oraz amnezja po obudzeniu się mogą wynikać ze spadku aktywności w okolicach czołowych. Nie można wykluczyć, że marzenia sennie są tylko przypadkowym produktem aktywacji kory i że mają one znaczenie dla snu REM nie większe niż wspomnienie owych marzeń na jawie ma znaczenie dla mechanizmu czuwania.

Spadek przepływu w pniu mózgu, wzgórzu, przedniej części zakrętu obręczy i zakrętach oczodołowych koreluje z mocą fal delta [9]. Szczególną możliwością wglądu w dynamikę zmian zachodzących w mózgu podczas snu uzyskano dzięki wielokanałowej rejestracji EEG. Spadkowi regionalnego przepływu w korze przedczołowej we śnie NREM odpowiada maksymalna moc fal delta w odprowadzeniach z przednich okolic mózgu. W ten sposób mapy powierzchniowe czynności bioelektrycznej uzupełniają badania neuroobrazowe. Lokalizacja największej mocy tradycyjnych częstotliwości widma EEG (delta, theta, alpha, sigma i beta) jest niezależna od czynników homeostatycznych, co sugeruje istnienie odrębnych generatorów dla owych częstotliwości [10]. Generatory dla fal delta zlokalizowano na przyśrodkowej powierzchni płatów czołowych [11, 12]. Takie ograniczenie wzrostu mocy fal delta może wynikać między innymi ze spadku aktywności jąder międzyblaszkowych wzgórza, mających wybiórcze połączenia z korą przedczołową i przednią częścią zakrętu obręczy [13].

Sen i czuwanie są utrzymywane za pośrednictwem przekaźników synaptycznych, takich jak noradrenalina, serotonina, dopamina, acetylocholina, histamina, a także kwas gamma-aminomasłowy (GABA), glutaminiany, glicyna oraz niedawno odkryte hipokretyny (oreksyny). Ośrodki, które zawiadują naprzemiennym występowaniem czuwania i snu, rozciągają się od rdzenia przedłużonego do przodomózgowia.

Do struktur odpowiedzialnych za podtrzymanie czuwania należą populacje komórek w pniu mózgu, podwzgórzu i przodomózgowiu podstawnym. Są to: neurony glutaminergiczne wstępującego układu siatkowatego mostu i śródmózgowia, cholinergiczne neurony jąder konarowo-mostowych i grzbietowo-bocznych nakrywki oraz przodomózgowia podstawnego, noradrenergiczne neurony jądra miejsca sinawego, przednia grupa serotoninergicznych jąder szwu, jądro guzowo-suteczkowe zawierające neurony histaminergiczne, a także neurony hipokretynowe w tylnobocznej części podwzgórza. Aktywność neuronów noradrener-

gicznych, serotonergicznych, histaminergicznych i hipokretynowych jest największa w okresie czuwania, we śnie NREM maleje, a we śnie REM zostaje zawieszona [14–17].

Neurony wstępującego układu siatkowatego wysyłają impulsy do jąder śródblaszkowych i przyśrodkowych wzgórza, do podwzgórza i przodomózgowia podstawnego. Pobudzenia te powodują typowe dla czuwania wzbudzenie w zapisie EEG. Głównym neuroprzekaznikiem jest tu glutaminian. Glutaminergiczne są także rozległe połączenia wzgórzowo-korowe i niektóre połączenia wstępujące z przodomózgowia podstawnego do kory [18, 19].

Cholinergiczne neurony jąder konarowo-mostowych i grzbietowo-bocznych nakrywki również podtrzymują czuwanie [20]. Neurony te wysyłają połączenia do niespecyficznych struktur wzgórza, jąder przyśrodkowych i śródblaszkowych wzgórza, które też biorą udział w utrzymywaniu wzbudzenia w korze mózgu [21], oraz do tylnego podwzgórza i przodomózgowia podstawnego. We wzgórzu acetylocholina stymuluje wzgórzowe jądra swoiste, bezpośrednio lub pośrednio, hamując zawierające GABA neurony jądra siatkowatego wzgórza. W jądrze siatkowatym, pośredniczącym między jądraми swoistymi i korą mózgu, działa mechanizm bramkujący, który blokuje lub otwiera transmisję ze wzgórza do kory mózgu. Inna populacja neuronów cholinergicznych jest przemieszana z neuronami niecholinergicznymi, głównie GABA-ergicznymi, w przodomózgowiu podstawnym. Cholinergiczne neurony przodomózgowia podstawnego tworzą zgrupowania między innymi w obrębie przegrody, pola przedwzrokowego, istoty bezimiennej, jądra podstawnego Meynerta [22]. Wysyłają one połączenia do kory mózgu, ciała migdałowatego, a także do wzgórza i otrzymują połączenia ze struktur pnia mózgu i podwzgórza podtrzymujących czuwanie [23]. Cholinergiczne neurony przodomózgowia podstawnego są najbardziej aktywne podczas czuwania i snu REM i mniej aktywne podczas snu NREM, a nasilenie ich aktywności koreluje dodatnio z mocą czynności gamma oraz ujemnie z mocą czynności delta [24]. Uszkodzenie przodomózgowia podstawnego powoduje śpiączkę z czynnością fal subdelta (< 1 Hz).

Czuwanie podtrzymują także neurony noradrenergiczne w jądrze miejsca sinawego. Wysyłają one długie połączenia do przodomózgowia podstawnego, pnia mózgu i rdzenia kręgowego, stymulują inne układy zaangażowane w czuwanie i hamują neurony rozpoczynające sen. W warunkach fizjologicznych równowaga między transmisją cholinergiczną i noradrenergiczną jest zachowana, dzięki czemu mózg znajduje się albo w stanie czu-

wania ze wzbudzeniem kory i towarzyszącym napięciem mięśni, albo w stanie snu REM, któremu towarzyszy desynchronizacja w EEG i atonia. Sen REM i atonia występują, gdy czynne są neurony zawierające acetylocholinę i nieczynne neurony zawierające noradrenalinę.

Histaminergiczne neurony jąder guzowo-suteczkowych wysyłają rozległe połączenia do kory mózgu [25]. Stłumienie czynności histaminergicznej powoduje wyłączenie świadomości [26].

Neurony produkujące hipokretyny znajdują się wyłącznie w tylnobocznej części podwzgórza, ale wysyłają aksony do jądra miejsca sinawego, jąder szwu, jąder guzowo-suteczkowych, konarowo-mostowych, grzbietowo-bocznych nakrywki oraz do okolicy brzusznej nakrywki [27–29], otrzymują też połączenia z innych struktur aktywujących, na przykład z jądra miejsca sinawego [30]. W narkolepsji z katapleksją stwierdza się ubytek neuronów hipokretynowych [31] oraz niskie stężenie hipokretyny-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym [32].

Za wyłączenie układów podtrzymujących czuwanie odpowiedzialne jest brzuszno-boczne jądro przedwzrokowe (VLPO, *ventrolateral preoptic nucleus*) [33]. Neurony VLPO zawierają galaninę i GABA [34] i wykazują największą aktywność w czasie snu NREM. VLPO wysyła połączenia do neuronów histaminergicznych jądra guzowo-suteczkowego, co odpowiada za przejście z czuwania w sen NREM [35], do jąder szwu, a także do jądra miejsca sinawego, co jest odpowiedzialne za bramkowanie snu REM [36, 37], oraz do skupisk neuronów hipokretynowych w tylnobocznej części podwzgórza [38]. VLPO otrzymuje hamujące połączenia monoaminergiczne, noradrenergiczne i serotonergiczne oraz liczne połączenia z układu limbicznego, na przykład z okolicy podspoidłowej [39].

Czynnikiem zapoczątkowującym sen jest najprawdopodobniej wzrost stężenia adenozyiny. Stężenie adenozyiny narasta w czuwaniu i spada podczas snu [40]. Adenozyina pobudza neurony hamujące VLPO [41] i hamuje podtrzymujące czuwanie neurony w przodomózgowiu podstawnym [42]. Kofeina i teofilina, antagoniści adenozyiny, powodują wzbudzenie i tłumią sen. Być może uszkodzenie VLPO było odpowiedzialne za bezsenność obserwowaną w nagminnym zapaleniu mózgu.

Interakcja między VLPO i jądraми monoaminergicznymi podtrzymującymi czuwanie działa na zasadzie przełącznika bistabilnego (*flip-flop*). Przełączanie między poszczególnymi stanami jest stabilizowane przez hipokretyny. A zatem hipokretyny mają decydujące znaczenie w generowaniu czuwania, nie hamują one jednak rozpoczynających sen neuronów VLPO. Układ *flip-flop* jest stabilny

w każdej ze skrajnych pozycji, zapewnia szybkie przejścia z jednego stanu do drugiego i nie dopuszcza do tworzenia się stanów przejściowych. Uszkodzenie neuronów stabilizujących prowadzi do nieprawidłowego przełączania stanów świadomości lub zwiększenia liczby przejść między stanami, tak jak to się obserwuje na przykład w narkolepsji. Rozfragmentowanie snu i skłonność do drzemek w ciągu dnia, częste u osób w podeszłym wieku, można tłumaczyć między innymi ubytkiem komórek w VLPO i zachwianiem równowagi w obwodach podtrzymujących sen i czuwanie [43–45].

Regulacja snu, homeostatyczna i circadiana, odbywa się w podwzgórzu. Ale podwzgórze zawiera tylko układ przełączników, natomiast charakterystyczne dla snu NREM wrzeciona i fale delta powstają w obwodach wzgórzowo-korowych. Fale delta formują się wskutek scalania trzech rodzajów oscylacji o różnym mechanizmie i różnym miejscu powstawania. Są to generowane w korze oscylacje wolne o częstotliwości poniżej 1 Hz, korowe oscylacje o częstotliwości 1–4 Hz oraz rytmiczne oscylacje 1–4 Hz pochodzące ze wzgórza. Wolne oscylacje korowe (< 1 Hz) biorą udział w synchronizacji, wyzwalaniu i grupowaniu innych oscylacji, zwłaszcza fal delta i wrzecion snu. Rytmiczne synchroniczne potencjały czynnościowe w neuronach jąder swoistych wzgórza powodują fale postsynaptycznych potencjałów pobudzeniowych w dendrytach neuronów kory. Te fale depolaryzacji ujawniają się jako fale delta w EEG. Fale delta w EEG świadczą o tym, że wzgórze nie jest w stanie przekazywać informacji do kory mózgu. Taki zapis widzimy nie tylko we śnie NREM, ale i w stanach patologicznych, w których transmisja ze wzgórza do kory jest zablokowana, na przykład w śpiączce oraz podczas pewnych form napadów padaczkowych. Zmniejszenie impulsacji z układu siatkowatego oraz jąder konarowo-mostowych i grzbietowo-bocznych nakrywki powoduje hiperpolaryzację błon komórkowych neuronów wzgórzowo-korowych i blokadę transmisji bodźców do kory mózgu [46].

Cykliczne następowanie po sobie snu NREM i REM jest rezultatem wzajemnego oddziaływania serotonergicznych i noradrenergicznych neuronów *REM-off* (nieaktywnych podczas snu REM) oraz cholinergicznych neuronów *REM-on* (aktywnych podczas snu REM) [43, 47]. Acetylocholina depolaryzuje GABA-ergiczne neurony hamujące w jądrze siatkowatym wzgórza. Zapobiega to rytmicznej aktywności neuronów tego jądra, a wtedy neurony wzgórzowo-korowe w swoistych jądrach wzgórza pracują asynchronicznie. Ta asynchroniczna czynność powoduje, że zapis EEG we śnie REM, a także w okresie czuwania, jest niskonapięciowy i zdesynchronizowany [46].

GABA-ergiczne neurony *REM-on* w moście hamują neurony noradrenergiczne i serotonergiczne, zlokalizowane także w obrębie mostu neurony glutaminergiczne mają połączenia z glicynergicznymi neuronami pośredniczącymi w rdzeniu przedłużonym. Uwalnianie glicyny powoduje hiperpolaryzację neuronów ruchowych w rdzeniu i zahamowanie ruchowe. W moście znajdują się też neurony *REM-waking-on*, aktywne podczas czuwania i snu REM. Część z nich odpowiada za zjawiska fazowe podczas snu: szybkie ruchy gałek ocznych oraz skurcze mięśni przerywające zahamowanie ruchowe charakterystyczne dla snu REM [48].

Regulacja ilości i pory snu odbywa się dzięki współdziałaniu zegara biologicznego, sterującego okołodobowymi wahaniami poziomu czuwania, oraz mechanizmu homeostatycznego, utrzymującego stałą ilość snu w ciągu doby [49].

Zdolność czuwania i potrzeba snu, tak jak większość procesów fizjologicznych, wykazują cykliczne wahania okołodobowe (circadianne), o okresie (τ) zbliżonym do czasu trwania doby astronomicznej. Głównym generatorem rytmów okołodobowych (zegarem biologicznym) jest położone w przedniej części podwzgórza parzyste jądro skrzyżowania (*nucleus suprachiasmaticus*) [50]. Połączenia anatomiczne między jądrami skrzyżowania i układami podtrzymującymi sen i czuwanie były ostatnio przedmiotem intensywnych badań. Jądra skrzyżowania mają niewiele bezpośrednich połączeń z układami regulującymi sen [39, 51]. Sygnał circadianny jest przekazywany przez wielosynaptyczne połączenia z jądrami skrzyżowania do jądra grzbietowo-przyśrodkowego podwzgórza, gdzie odbywa się integracja rytmów okołodobowych z informacjami napływającymi z narządów wewnętrznych, kory przedczołowej i układu limbicznego [52]. Jądro to wysyła informacje do VLPO o cyklach snu i czuwania, do wydzielających kortykoliberynę neuronów jądra przykomorowego oraz do neuronów w bocznej części podwzgórza zawierających hipokretyny i hormon koncentrujący melaninę [39, 53]. Stwierdzono ostatnio, że hormon koncentrujący melaninę reguluje ilość snu REM [54].

Jądra skrzyżowania zawiadują dystrybucją snu w czasie, natomiast stałą ilość snu zapewnia mechanizm homeostatyczny. Powoduje on zwiększenie skłonności do snu, gdy czuwanie trwało długo, i zmniejszenie, gdy sen może występować *ad libitum*. Pozbawienie snu prowadzi do wzrostu mocy fal wolnych podczas snu wyrównawczego. Drzemka w ciągu dnia zmniejsza moc fal wolnych w czasie snu nocnego. Moc fal wolnych w zapisie EEG snu jest więc fizjologicznym wskaźnikiem procesu homeostatycznego, a także intensywności (głębokości) snu [49].

Mechanizm homeostaticznego wyrównywania niedoboru snu jest nieznan. Ilość snu NREM i REM jest najprawdopodobniej regulowana przez odrębne mechanizmy. Skumulowany niedobór snu nie ma wpływu na czynność neuronów VLPO, która jest niewielka nawet po długim okresie pozbawienia snu i dopiero w momencie zasypiania wzrasta dwukrotnie [36, 55]. Być może czynnikiem gromadzącym się w miarę czuwania i tym samym substratem potrzeby snu jest adenozyzna, która — jak już wspomniano poprzednio — aktywuje VLPO i hamuje obwody podtrzymujące czwanie [40]. Proces homeostaticzny wpływa także na poziom czuwania. Analiza widma EEG w czuwaniu wykazuje wzrost mocy fal wolnych w pasmie theta, zależny do tego, jak długo trwało pozbawienie snu [56].

Mechanizm circadianny i homeostaticzny nie są niezależne od siebie. Neurony jąder skrzyżowania otrzymują informację zwrotną ze struktur biorących udział w regulacji snu i czuwania, takich jak przednia grupa serotonergiczných jąder szwu oraz cholinergiczne jądro podstawne Meynerta, jądra konarowo-mostowe i grzbietowo-boczne nakrywki. Wykazano niedawno, że neurony jąder skrzyżowania zwiększają aktywność podczas czuwania i snu REM. A zatem czynność bioelektryczna tych neuronów zależy nie tylko od działania zegara molekularnego, ale także od aktualnego stanu snu lub czuwania [57].

Do niedawna uważano, że somatyczne skutki pozbawienia snu są stosunkowo nikłe. Stwierdzono jednak, że niedobór snu ma wpływ na metabolizm węglowodanów i funkcje endokrynne: gorsza jest tolerancja glukozy, wyższe stężenie kortyzolu w godzinach wieczornych, niższe stężenie hormonu tyreotropowego [58]. Pozbawienie snu wiąże się z wyższym stężeniem białka C-reaktywnego [59] i zwiększonym ryzykiem schorzeń układu krążenia.

Nawet częściowe pozbawienie snu u ludzi przez jedną noc zmniejsza aktywność komórek naturalnych zabójców. Aktywność ta wraca do poprzedniego stanu po uzupełnieniu niedoborów snu [60].

Najlepiej poznany skutkiem pozbawienia snu jest pogorszenie sprawności psychicznej. Pogorszenie to polega na spowolnieniu reakcji oraz zwiększeniu liczby błędów. Niedobór snu upośledza zarówno wykrywanie, jak i przetwarzanie bodźców. Uwaga i logiczne rozumowanie są upośledzone [61]. Wyniki testów są tym gorsze, im dłużej trwało pozbawienie snu. Badania neuroobrazowe wykazały, że prawidłowe wykonanie zadań wymaga rekrutacji dodatkowych obszarów w mózgu [62, 63]. Zdolność wykonywania pracy mimo niedoboru snu zależy od indywidualnego zainteresowania i motywacji, czynniki te nie mają jednak znaczenia w przypadku długotrwałego pozbawienia snu. Po okresie deprywacji zmiany wyrównawcze w obrazie EEG snu obserwuje się jeszcze trzeciej nocy.

Potrzeba snu należy do podstawowych stanów fizjologicznych, takich jak głód lub pragnienie. Zadania snu są prawdopodobnie mnogie. Uważa się, że do najważniejszych należą: przetrwanie synaps niedostatecznie stymulowanych podczas czuwania, podtrzymanie plastyczności i złożoności połączeń między neuronami [64], konsolidacja śladów pamięciowych [65]. Przypuszcza się też, że sen zapewnia odnowę. Być może w czasie stadiów 3 i 4 snu NREM dochodzi do odnowy zasobów glikogenu w astrocytach [66]. Prawdopodobnie najważniejszym zadaniem snu jest zapewnienie sprawności podczas czuwania. Postawiono hipotezę, że okresowy zanik aktywności noradrenergicznych komórek jądra miejsca sinawego podczas snu zapobiega spadkowi wrażliwości receptorów noradrenergicznych, nieustannie aktywowanych w okresie czuwania. Przypuszcza się, że w ten sposób właśnie sen REM zwiększa zdolność czuwania [67].

Piśmiennictwo

- Fuller P.M., Gooley J.J., Saper C.B.: Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J. Biol. Rhythms* 2006; 21: 482–493.
- Rechtschaffen A., Kales A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. National Institutes of Health Publications, No 204. US Government Printing Office, Washington DC 1968.
- Dement W., Kleitman N.: Cyclical variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1957; 9: 673–690.
- Lugaresi E., Provini F.: *Agrypnia excitata*: clinical features and pathophysiological implications. *Sleep Med. Rev.* 2001; 5: 313–332.
- Montagna P., Lugaresi E.: *Agrypnia excitata*: a generalized overactivity syndrome and a useful concept in the neurophysiopathology of sleep. *Clin. Neurophysiol.* 2002; 113: 552–560.
- Lugaresi E., Provini F., Montagna P.: The neuroanatomy of sleep. Considerations on the role of the thalamus in sleep and a proposal for caudorostral organization. *Eur. J. Anat.* 2004; 8: 85–93.
- Braun A.R., Balkin T.J., Wesensten N.J. i wsp.: Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. *Brain* 1997; 120: 1173–1197.
- Braun A.R., Balkin T.J., Wesensten N.J. i wsp.: Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science* 1998; 279: 91–95.
- Hofle N., Paus T., Reutens D. i wsp.: Regional cerebral blood flow changes as a function of delta and spindle activity during slow wave sleep in humans. *J. Neurosci.* 1997; 17: 4800–4808.
- Tinguely G., Finelli L.A., Landolt H.P., Borbély A.A., Achermann P.: Functional EEG topography in sleep and waking: state-dependent and state-independent features. *Neuroimage* 2006; 32: 283–292.
- Anderer P., Gruber G., Saletu B., Klösch G., Zeitlhofer J., Pascual-Marqui R.D.: Non-invasive electrophysiological neuroimaging of sleep. *International Congress Series* 2002; 1232: 795–800.
- Ferri R., Bruni O., Miano S., Terzano M.G.: Topographic mapping of the spectral components of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep Med.* 2005; 6: 29–36.

13. Van der Werf Y.D., Witter M.P., Groenewegen H.J.: The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res. Rev.* 2002; 39: 107–140.
14. Aston-Jones G., Bloom F.E.: Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J. Neurosci.* 1981; 1: 876–886.
15. Jacobs B.L., Fornal C.A.: Activity of brain serotonergic neurons in behaving animal. *Pharmacol. Rev.* 1991; 43: 563–578.
16. Lee M.G., Hassani O.K., Jones B.E.: Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the wake-sleep cycle. *J. Neurosci.* 2005; 25: 6716–6720.
17. McCarley R.W., Hobson J.A.: Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* 1975; 189: 58–60.
18. Fujiyama F., Furuta T., Kaneko T.: Immunocytochemical localization of candidates for vesicular glutamate transporters in the rat cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.* 2001; 435: 379–387.
19. Manns I.D., Mainville L., Jones B.: Evidence for glutamate, in addition to acetylcholine and GABA, neurotransmitter synthesis in basal forebrain neurons projecting to entorhinal cortex. *Neuroscience* 2001; 107: 249–263.
20. Hallanger A.H., Levey A.I., Lee H.J., Rye D.B., Wainer B.H.: The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1987; 262: 102–124.
21. Krout K.E., Belzer R.E., Loewy A.D.: Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J. Comp. Neurol.* 2002; 448: 53–101.
22. Szymusiak R.: Magnocellular nuclei of the basal forebrain: substrates of sleep and arousal regulation. *Sleep* 1995; 18: 478–500.
23. Jones B.E.: Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog. Brain Res.* 2004; 145: 157–169.
24. Lee M.G., Manns I.D., Alonso A., Jones B.E.: Sleep-wake related discharge properties of basal forebrain neurons recorded with micropipettes in head-fixed rats. *J. Neurophysiol.* 2004; 92: 1182–1198.
25. Parmentier R., Ohtsu H., Djebbara-Hannas Z., Valatx J.L., Watanabe T., Lin J.S.: Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J. Neurosci.* 2002; 22: 7695–7711.
26. John J., Wu M.F., Boehmer L.N., Siegel J.M.: Cataplexy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior. *Neuron* 2004; 42: 619–634.
27. de Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C. i wsp.: The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 322–327.
28. Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N. i wsp.: Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.* 1998; 18: 9996–10 015.
29. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. i wsp.: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573–585.
30. Bayer L., Eggerman E., Serafin M. i wsp.: Opposite effects of noradrenaline and acetylcholine upon hypocretin/orexin versus melanin concentrating hormone neurons in rat hypothalamic slices. *Neuroscience* 2005; 130: 807–811.
31. Thannickal T.C., Moore R.Y., Nienhuis R. i wsp.: Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469–474.
32. Ripley B., Overeem S., Fujiki N. i wsp.: CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001; 57: 2253–2258.
33. Gallopin T., Fort P., Eggermann E. i wsp.: Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000; 404: 992–995.
34. Gaus S.E., Strecker R.E., Tate B., Parker R.A., Saper C.B.: Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience* 2002; 115: 285–294.
35. Ko E.M., Estabrooke I.V., McCarthy M., Scammell T.E.: Wake-related activity of tuberomammillary neurons in rats. *Brain Res.* 2003; 992: 220–226.
36. Lu J., Bjorkum K.A., Xu M., Gaus S.E., Shiromani P.J., Saper C.B.: Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. *J. Neurosci.* 2002; 22: 4568–4576.
37. Verret L., Fort P., Gervasoni D., Léger L., Luppi P.H.: Localization of the neurons active during paradoxical (REM) sleep and projecting to the locus coeruleus noradrenergic neurones in the rat. *J. Comp. Neurol.* 2006; 495: 573–586.
38. Henny P., Jones B.E.: Innervation of orexin/hypocretin neurons by GABAergic, glutamatergic or cholinergic basal forebrain terminals evidenced by immunostaining for presynaptic vesicular transporter and postsynaptic scaffolding proteins. *J. Comp. Neurol.* 2006; 499: 645–666.
39. Chou T.C., Bjorkum A.A., Gaus S., Lu J., Scammell T.E., Saper C.B.: Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *J. Neurosci.* 2002; 22: 977–990.
40. Porkka-Heiskanen T., Strecker R.E., Thakkar M., Bjorkum A.A., Greene R.W., McCarley R.W.: Adenosine: A mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 1997; 276: 1265–1268.
41. Chamberlin N.L., Arrigoni E., Chou T.C., Scammell T.E., Greene R.W., Saper C.B.: Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience* 2003; 119: 913–918.
42. Thakkar M.M., Delgiacco R.A., Strecker R.E., McCarley R.W.: Adenosinergic inhibition of basal forebrain wakefulness-active neurons: a simultaneous unit recording and microdialysis study in freely behaving cats. *Neuroscience* 2003; 122: 1107–1113.
43. Lu J., Sherman D., Devor M., Saper C.B.: A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 2006; 441: 589–594.
44. Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E.: The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *TINS* 2001; 24: 726–731.
45. Saper C.B., Scammell T.E., Lu J.: Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437: 1257–1263.
46. Steriade M.: The corticothalamic system in sleep. *Front. Biosci.* 2003; 8: d878–899.
47. McCarley R.W.: Mechanisms and models of REM sleep control. *Arch. Ital. Biol.* 2004; 142: 429–467.
48. Rechtschaffen A., Siegel J.: Sleep and dreaming. W: Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M. (red.). Principles of Neural Science, wyd. IV. McGraw-Hill, New York 2000: 937–947.
49. Achermann P., Borbély A.A.: Mathematical models of sleep regulation. *Front. Biosci.* 2003; 8: S683–S693.
50. Stephan F.K., Zucker I.: Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1972; 69: 1583–1586.
51. Yoshida K., McCormack S., Espana R.A., Crocker A., Scammell T.E.: Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 2006; 494: 845–861.
52. Deurveilher S., Semba K.: Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience* 2005; 130: 165–183.
53. Chou T.C., Scammell T.E., Gooley J.J., Gaus C.B., Lu J.: Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *J. Neurosci.* 2003; 23: 10 691–10 702.
54. Verret L., Goutagny R., Fort P. i wsp.: A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neuroscience* 2003; 4: 19.
55. Sherin J.E., Shiromani P.J., McCarley R.W., Saper C.B.: Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996; 271: 216–219.
56. Cajochen C., Brunner D.P., Kräuchi K., Graw P., Wirz-Justice A.: Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep* 1995; 18: 890–894.
57. Deboer T., Vansteensel M.J., Détári L., Meijer J.H.: Sleep states alter activity of suprachiasmatic nucleus neurons. *Nature Neurosci.* 2003; 6: 1086–1090.
58. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E.: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435–1439.
59. Meier-Ewert H.K., Ridker P.M., Rifai N. i wsp.: Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 678–683.
60. Irwin M., McClintick J., Costlow C., Fortner M., White J., Gillin J.C.: Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J.* 1996; 10: 643–653.
61. Pilcher J.J., Huffcutt A.I.: Effects of sleep deprivation on performance: A meta-analysis. *Sleep* 1996; 19: 318–326.
62. Drummond S.P.A., Gillin J.C., Brown G.G.: Increased cerebral response during a divided attention task following sleep deprivation. *J. Sleep Res.* 2001; 10: 85–92.
63. Szelenberger W., Piotrowski T., Dąbrowska A.J.: Increased prefrontal event-related current density after sleep deprivation. *Acta Neurobiol. Exp.* 2005; 65: 19–28.
64. Krueger J.M., Obal F.: A neuronal group theory of sleep function. *J. Sleep Res.* 1993; 2: 63–69.
65. Stickgold R.: Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 2005; 437: 1272–1278.
66. Benington J.H., Heller H.C.: Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog. Neurobiol.* 1995; 45: 347–360.
67. Siegel J.M., Rogawski M.A.: A function for REM sleep: regulation of noradrenergic receptor sensitivity. *Brain Res. Rev.* 1988; 13: 213–233.