

Spánek a bdění

Základy fyziologie

K. Šonka

Základní charakteristiky spánku

- Snížení reaktivity na vnitřní a vnější podněty
(snížení reaktivity je selektivní - např. křik dítěte)
- Motorická inhibice
- Spánek se vyskytuje cyklicky
(24 hodinový cyklus)
- Spánek lze okamžitě ukončit
(na rozdíl od komatu, hibernace a estivace)

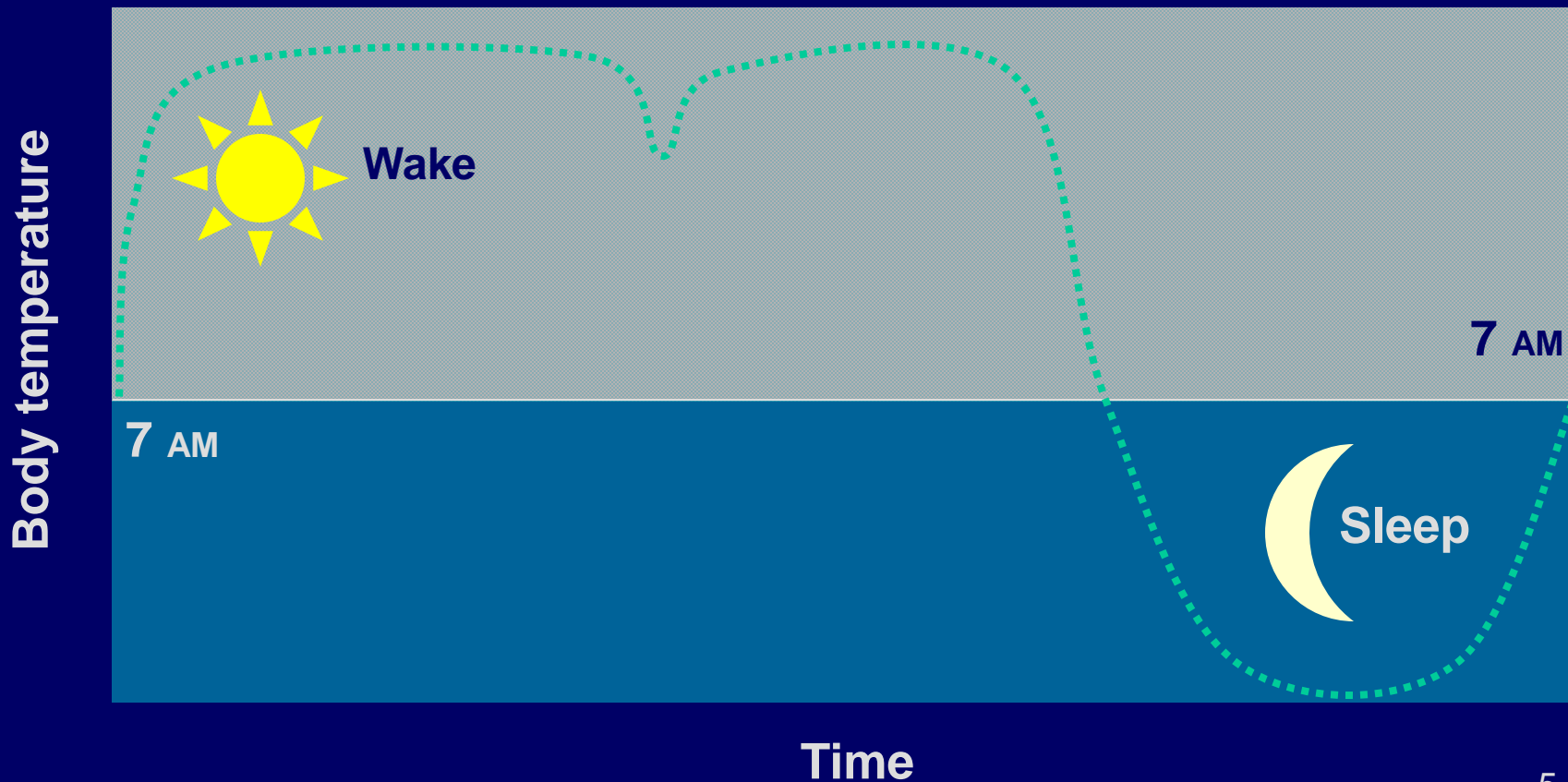
Spánek a bdění - obsah

- Řízení výskytu
- Řízení manifestace spánku a bdění
- Základní patologie
- Význam spánku

Řízení výskytu spánku během 24 hodin

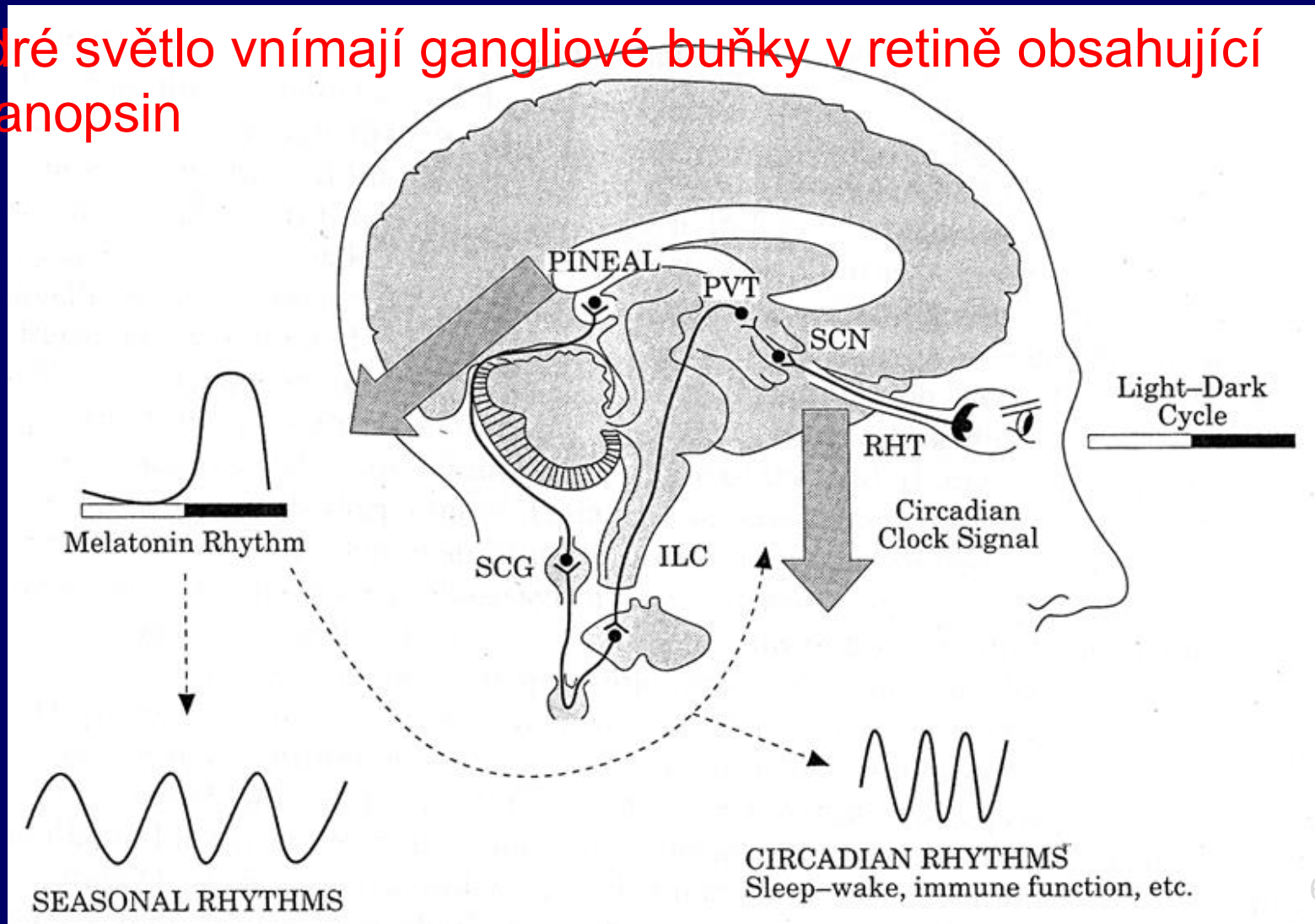
- Cirkadiánní
- Homeostatické

Circadiánní řízení spánku a bdění

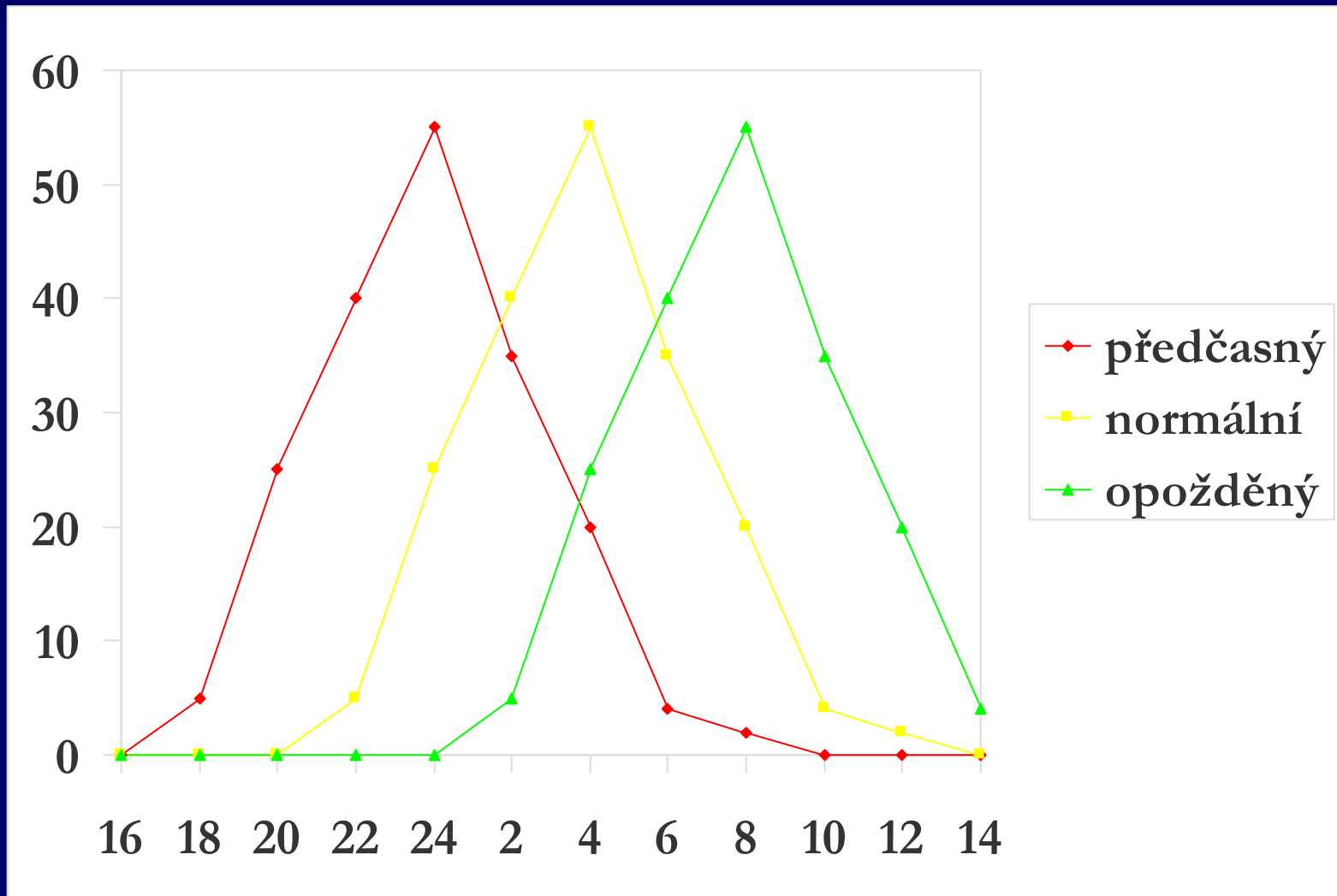


Cirkadiánní rytmus - struktury

Modré světlo vnímají gangliové buňky v retině obsahující melanopsin

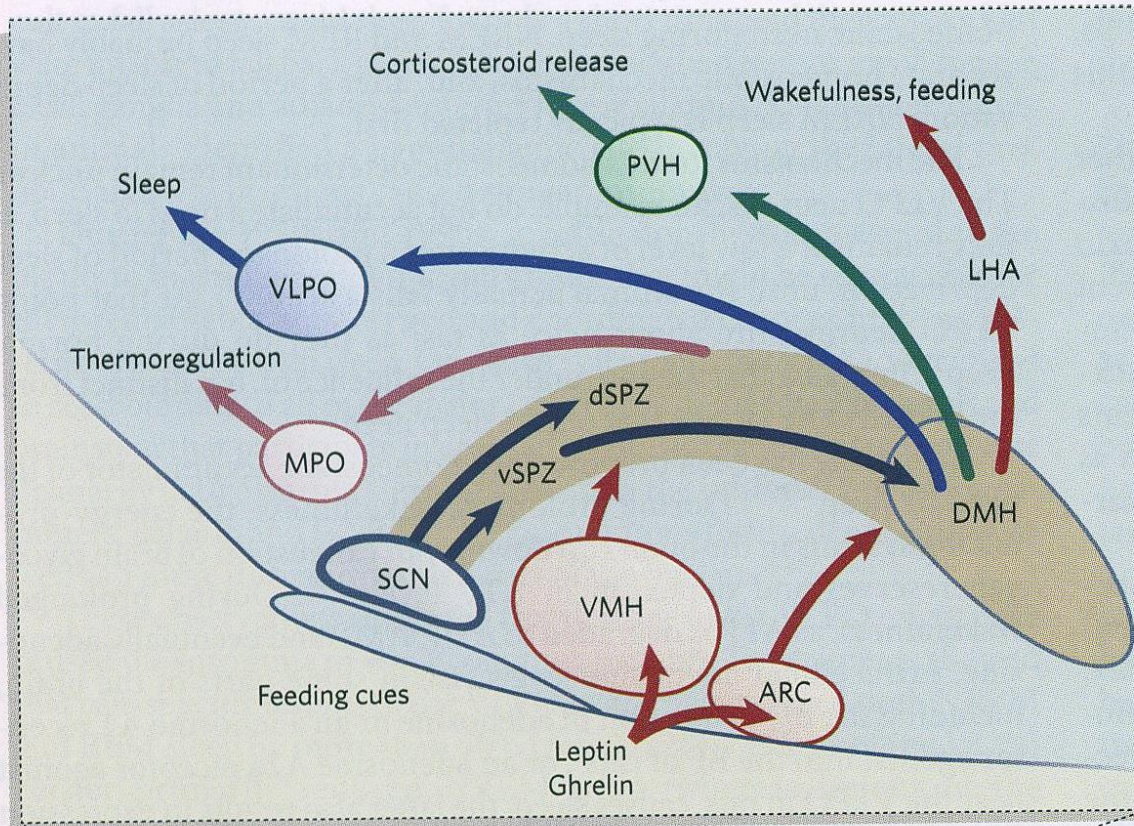


Průběh hladiny melatoninu



Kolísání hladiny melatoninu není jediný výstup cirkadiánního pacemakeru v hypothalamu.

Nc. suprachiasmaticus přímo ovlivňuje struktury iniciující spánek zejm. nc. VLPO (ventrolateralis praeopticus)

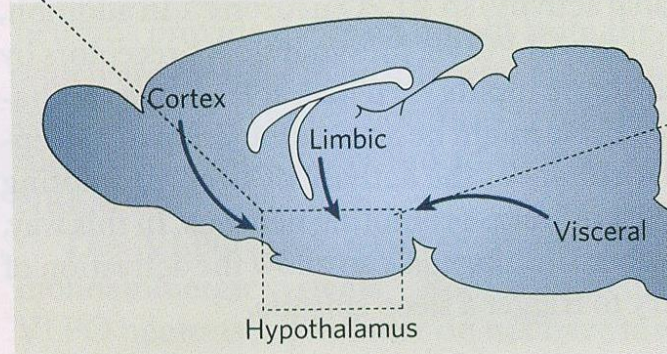


SCN -
Nc.suprachiasmaticus

SPZ -
Subparaventriculární
zóna

DMH -
Nc.dorsomedialis
hypothalami

LHA -
Laterální
hypothalamus

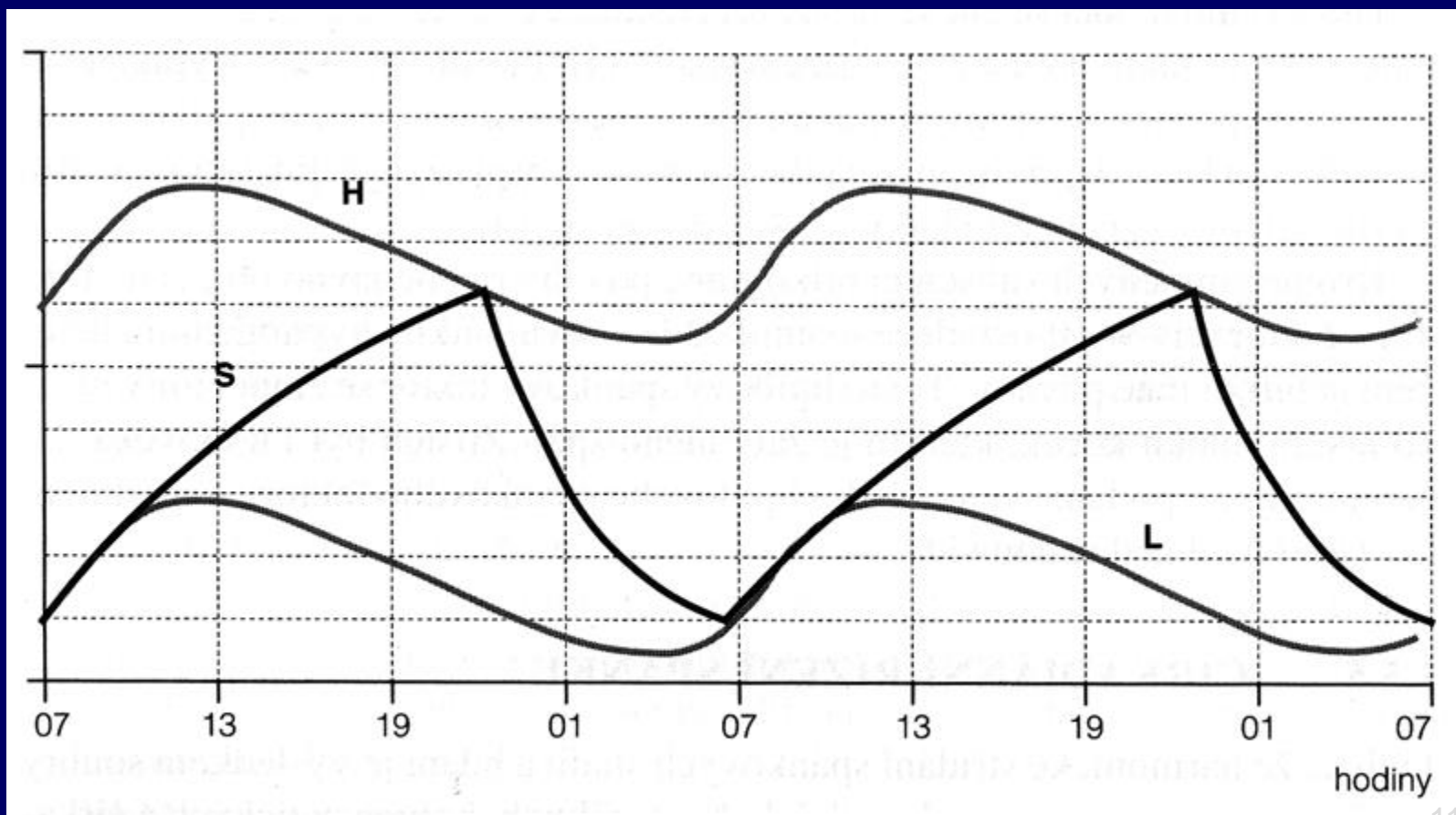


Homeostatické řízení spánku a bdění

Čím delší je bdělost, tím je větší tendence ke spánku

Model řízení spánku

(Borbély et al 1982)



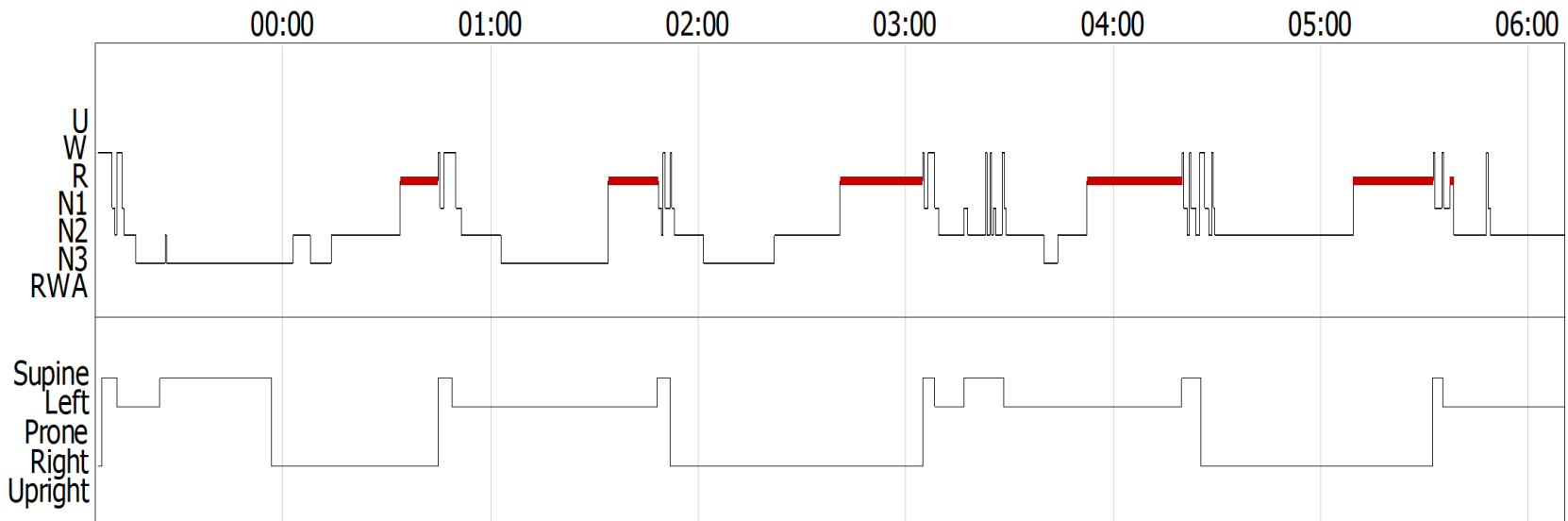
Řízení manifestace spánku a bdění

Co zajišťuje, že spánek a bdění mají správný sled a správnou manifestaci.

Spánek

- NREM – stádia:
N1-N3
(dříve NREM 1 – NREM 4
původní stádia NREM 3 + 4 = N3)
- REM

Normální hypnogram spánkové (NREM/REM) cykly



Normální trvání spánku dospělého: 6 – 9 hod.

Noční spánek (20-30 let): N1 < 4%, N2 50%, N3 20%, R 25%, W < 1%.

Spánek je aktivní děj

1. Hledání hypnogenní substance

Pieron 1913

delta sleep inducing peptide (Schoenenberger et al 1977)

Muramyl tetrapeptide (Krueger et al 1979)

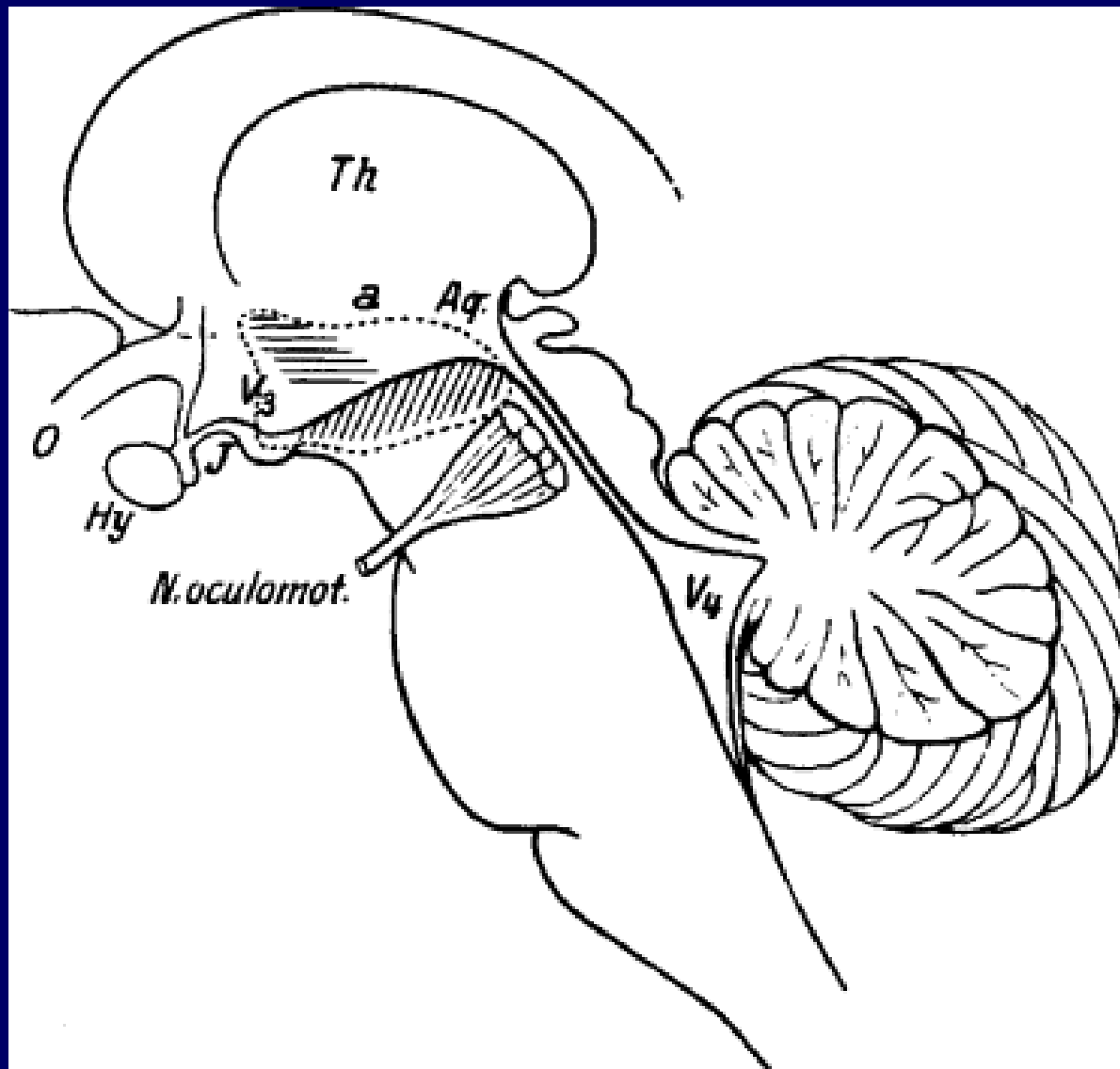
Lipidový fk - octadecenoamid (Cravatt et al 1995)

Adenosin

2. Hledání struktur

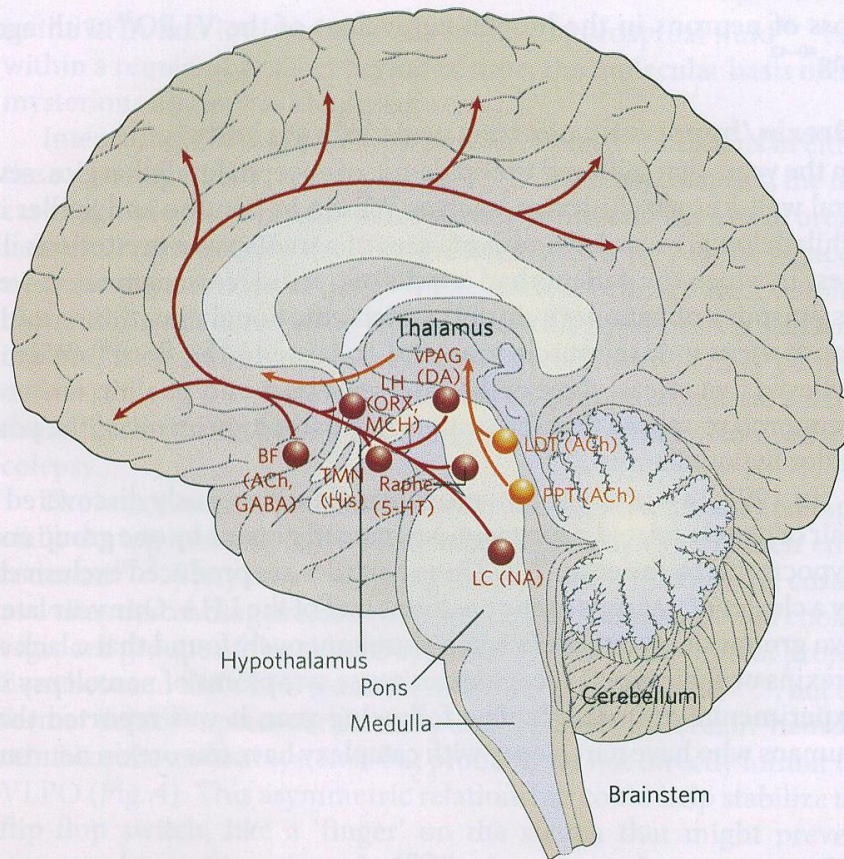
Constantin von Economo

Constantin von Economo (1876-1931)

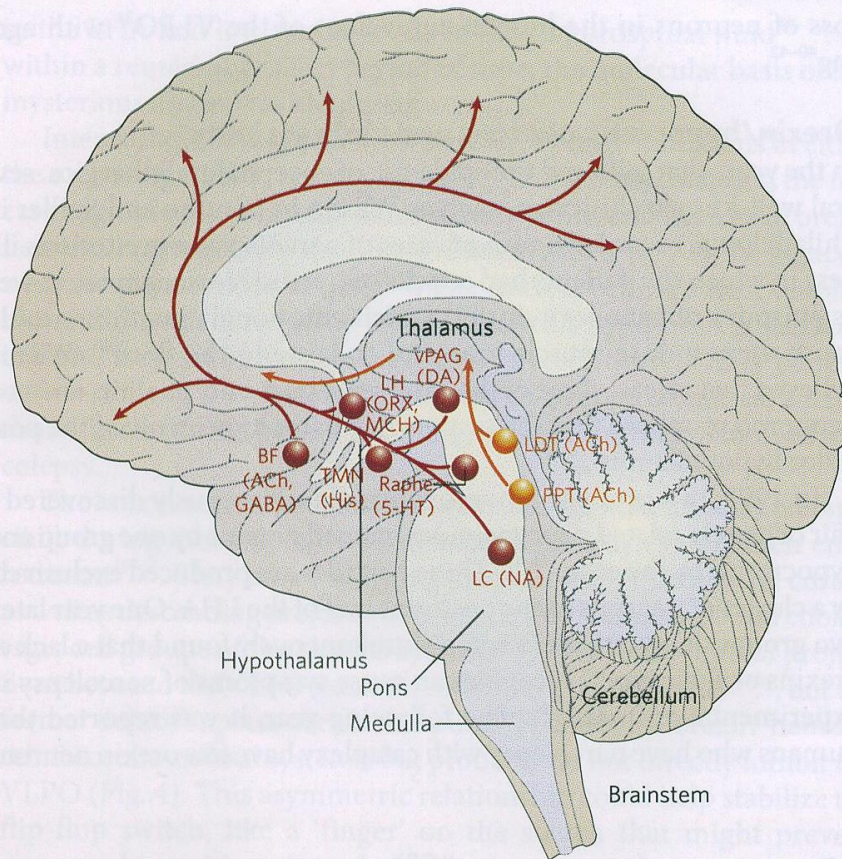


Historie neurofyzologie spánku

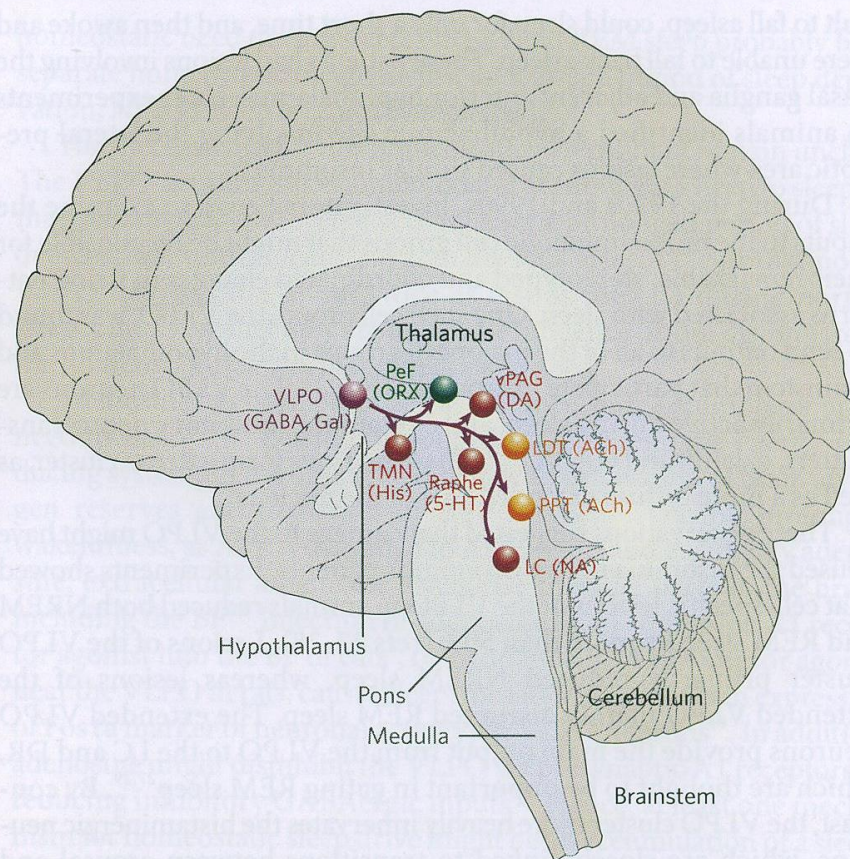
- 1913 - Pieron – hypnogenní substance v likvoru
- 1917 - von Economo - hypothalamus
- 40 léta – Moruzzi a Magoun - vzestupný aktivační retikulární systém
- 1954 – Aserinski a Kleitmann – REMs ve spánku
- 1957 – Jouvet – REM spánek
- 60 léta – Jouvet – serotonin
- 70 léta – VLPO
- 80 léta - cirkadiánní rytmus
- 1998 – hypocretin/orexin



Bdění (ARAS)



**Bdění
(ARAS)**



Spánek

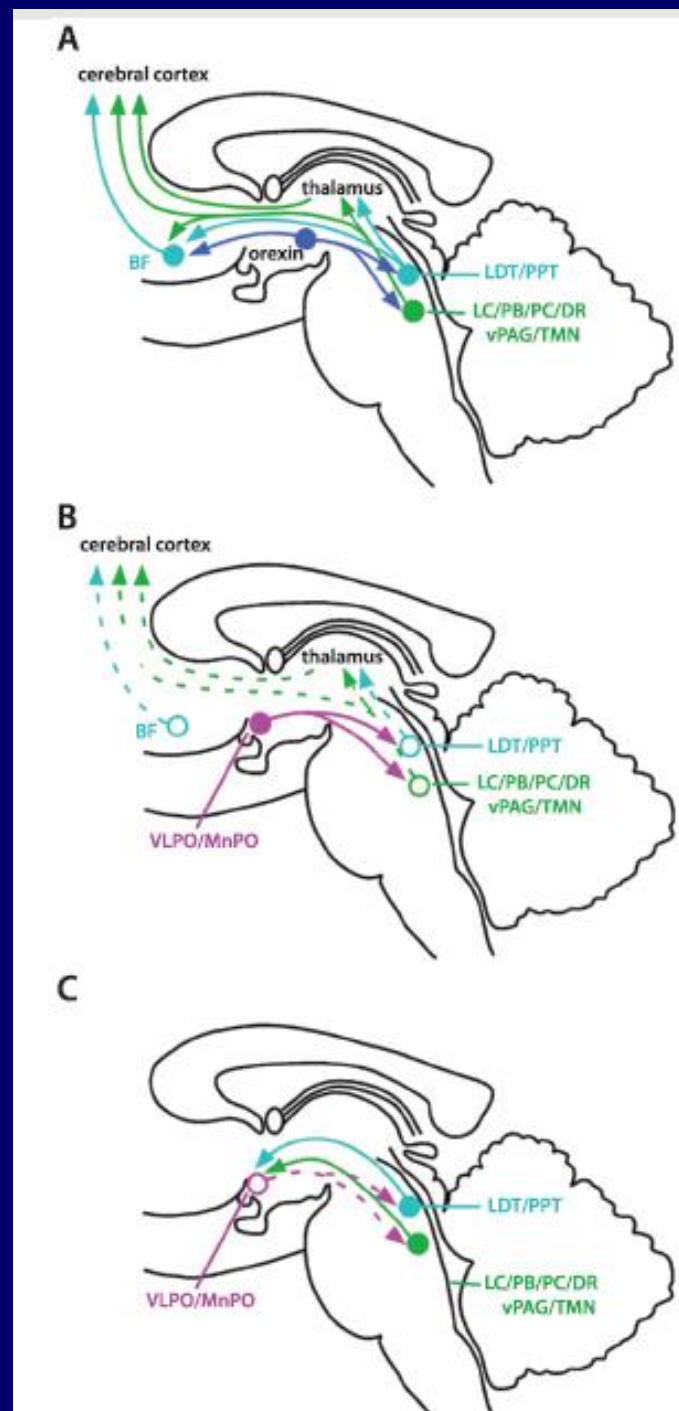
System navozující bdění

System navozující spánek

Vzájemná interakce

+Hcrt neurony inhibují GABA navozující spánek prostřednictvím interneuronů (HCRT je stimulační mediátor)

Saper, 2010



Neurony SLD (sublaterodorsal nucleus a přilehlá PC (praeceruleus region - červená) aktivní během REM spánku = generátor REM spánku.

Inhibovány vIPAG (ventrolaterální periakveduktální šed' - zlatá)

„Flip-flop swich“.

REM-off area vstupy:

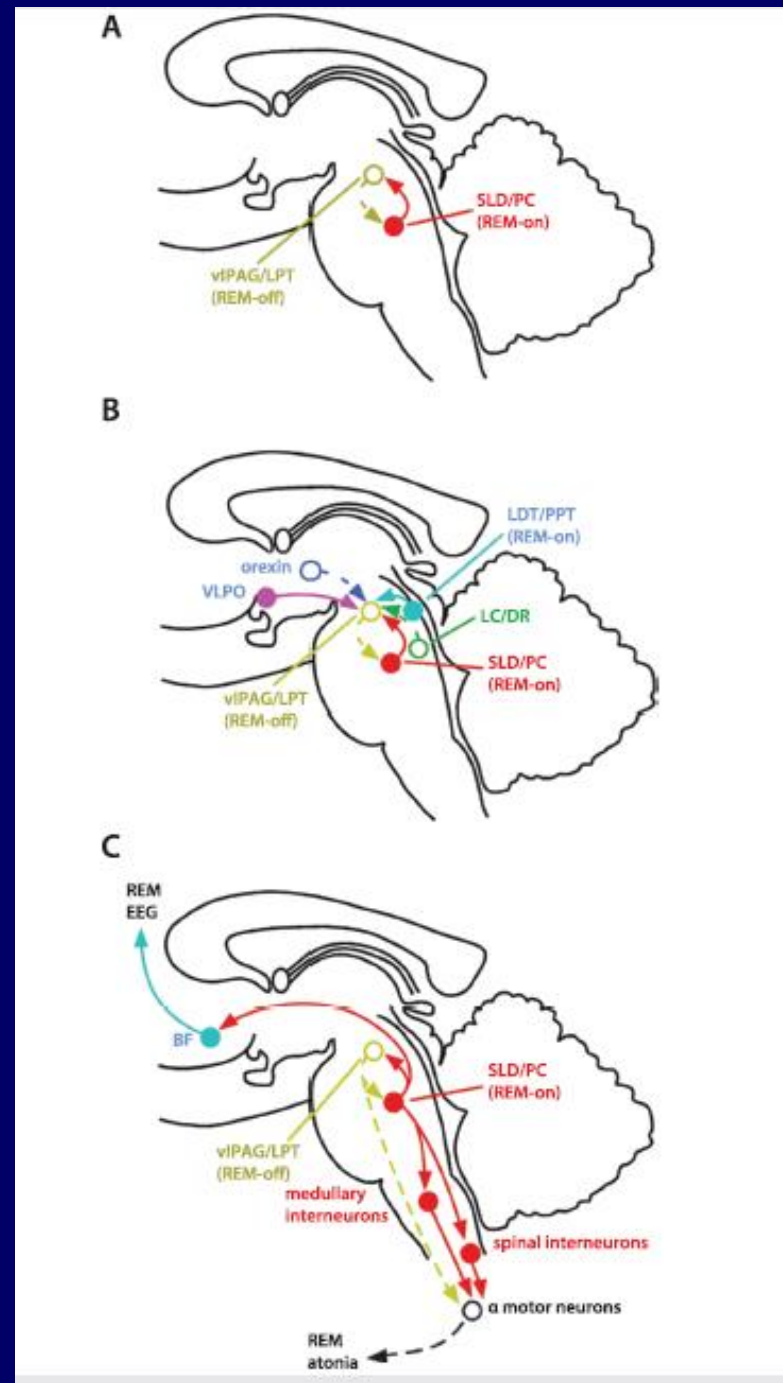
Excitační (zábrana REM sp.): hypocretinové neurony, monoaminergní neurony locus coeruleus (LC), nc dorsalis raphe (DR).

Inhibiční (podpora REM sp.): ventrolateralní preoptické jádro (VLPO), pedunkulopontinní tegmentální jádra (LDT/PPT)

Během REM sp.

SLD/PC aktivuje ascendentně hypotalamus a bazální frontální lalok (snění) a descendentně kmen (REMs a svalová atonie).

Saper, 2010



Acetylcholin

Důležitý pro vigilitu a kortikální aktivaci a pro REM sp.

(Atropin a belladona blokují muscarinový receptor a snižují vigilanci.
Agonisti Ach - muskarin a nikotin zvyšují vigilanci)

Laterodorsální pedunculo-pontinní tegmentální jádra
(LDT/PPT – RF mezencefalicko-pontinního pomezí)

projekce do thalamu a do lat. hypothalamu a do basální části fr.laloku.

destrukce: nesnižuje bdělost, ale potlačuje REM spanek.

Basální část fr.laloku (nc basalis, subst innominata, septum)

projekce do celého kortexu

destrukce: zpomalení kortikální EEG aktivity, snížení bdělosti (např. AD)

Histamin

Důležitý pro bdělost

Jediný zdroj Hi v mozku: Tuberomamilární jádra posteriočního hypothalamu (*Panula 1984, Watanabe 1984*)

Hi neurony velmi aktivní během bdělosti, neaktivní během spánku zejm. REM spánku (*Steininger 1999, Takahashi 2006*)

Extracelulární koncentrace Hi - vyšší během bdění.

Antihistaminika (antagonisté H1 rec) jsou hypnogenní

Histamin v likvoru nízký u primárních hypersomnií (*Nishino 2009*)

Zničení tuberomamilárního jádra: koma, zmnožení delta spánku a REM spánku

Glutamát

Indukuje bdění

V kmenové RF – v ARAS

Produkován i kortexem při bdělosti

Mediátor svalové atonie v REM spánku

monoaminy

Důležité pro bdělost.

(Agonisté ji zvyšují, antagonisté zmenšují.)

Dopamin – substantia nigra, ventr.tegmen-
tum, poster.hypothalamus a subthalamus

Noradrenalin – pontinní tegmen-
tum (největší locus coeruleus) a RF v oblongátě

Serotonin – nc. raphe anterius. Aktivita při
bdělosti, nezbytná podmínka usnutí.

Hypocretin/orexin

Bdělost, stabilita bdělosti

(+chování směřující k příjmu potravy)

Laterdorsální hypothalamus

Chybění: spavost, nestabilita bdělosti

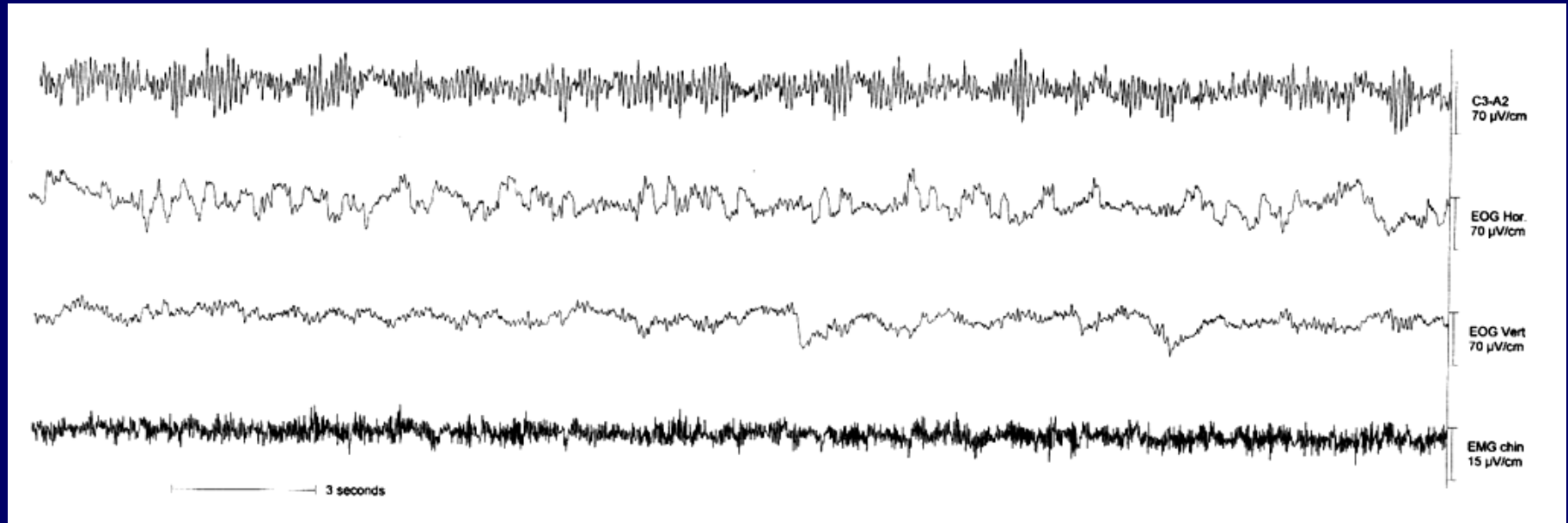
Aktivita mozku

EEG:

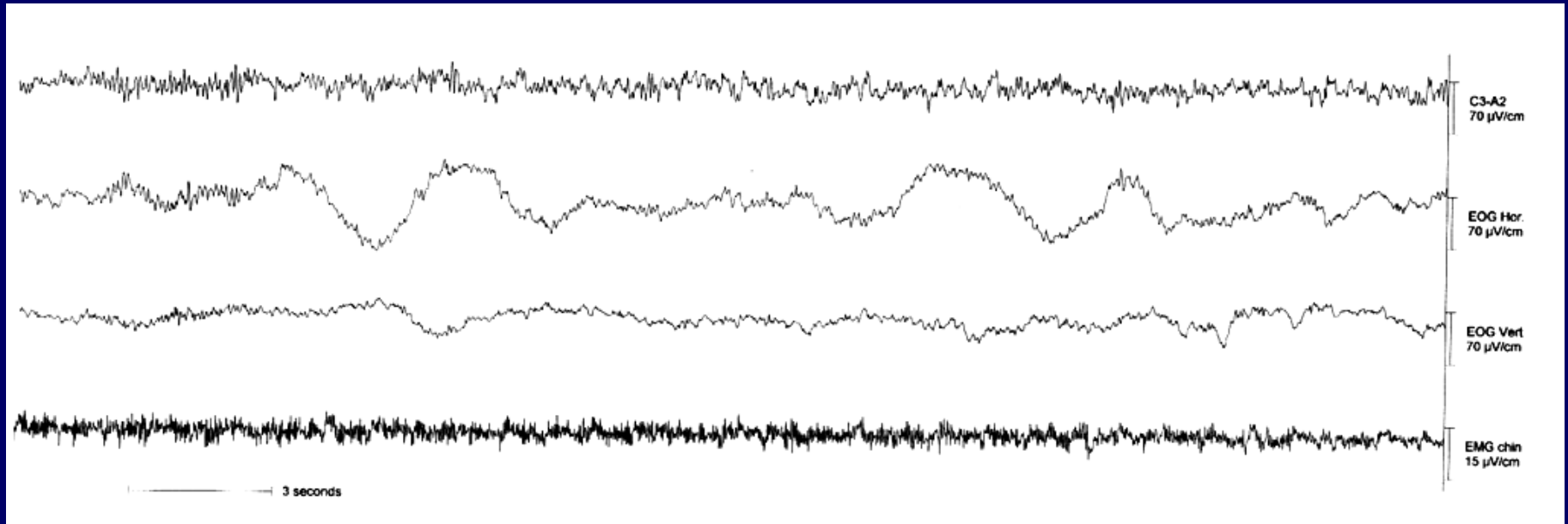
Čím vyšší aktivita kortexu, tím vyšší
desynchronizace

= vysoké a pomalé vlny znamenají nízkou
aktivitu mozku

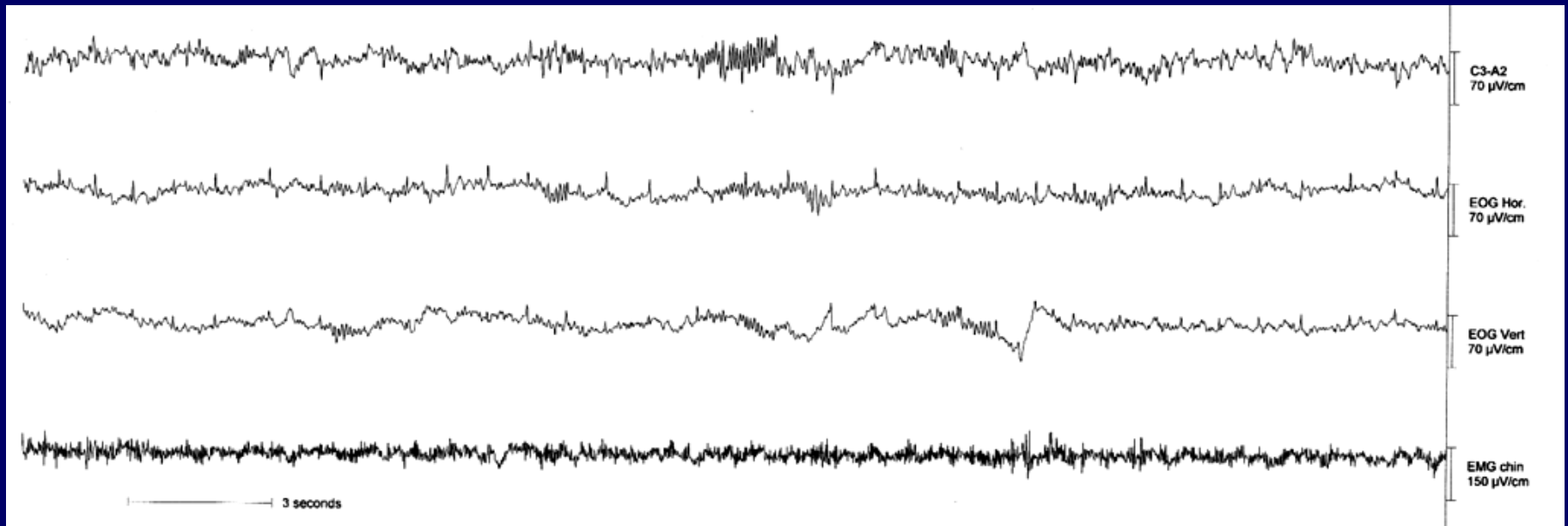
Bdění (zavřené oči)



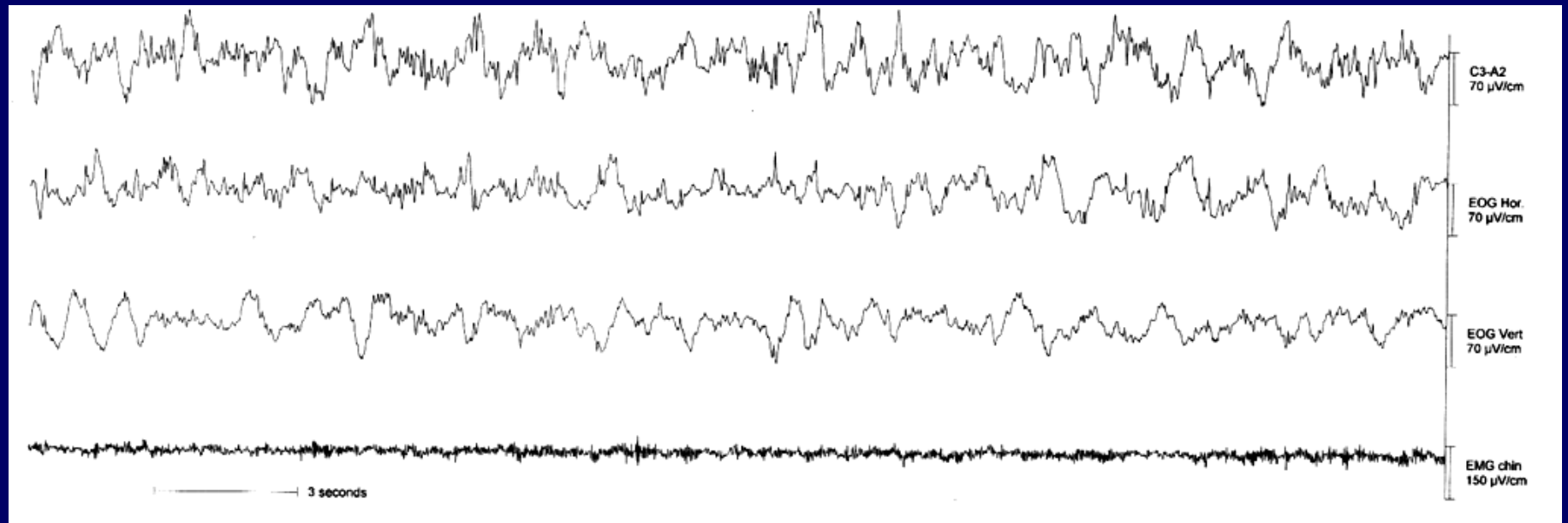
N1



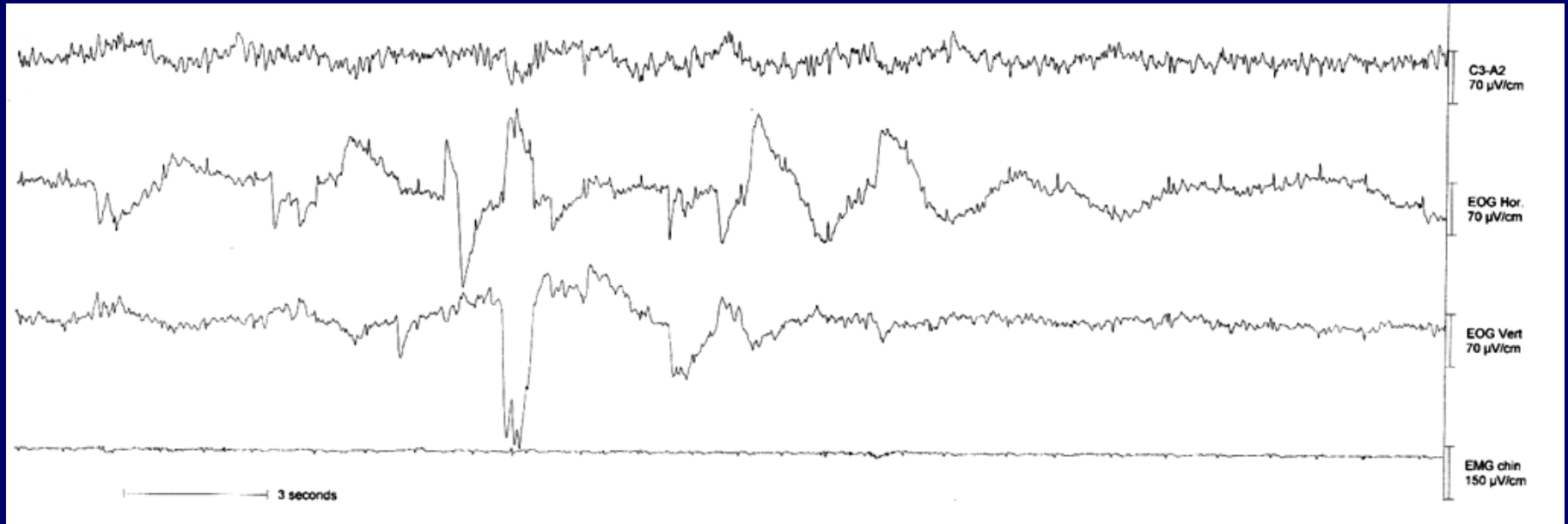
N2



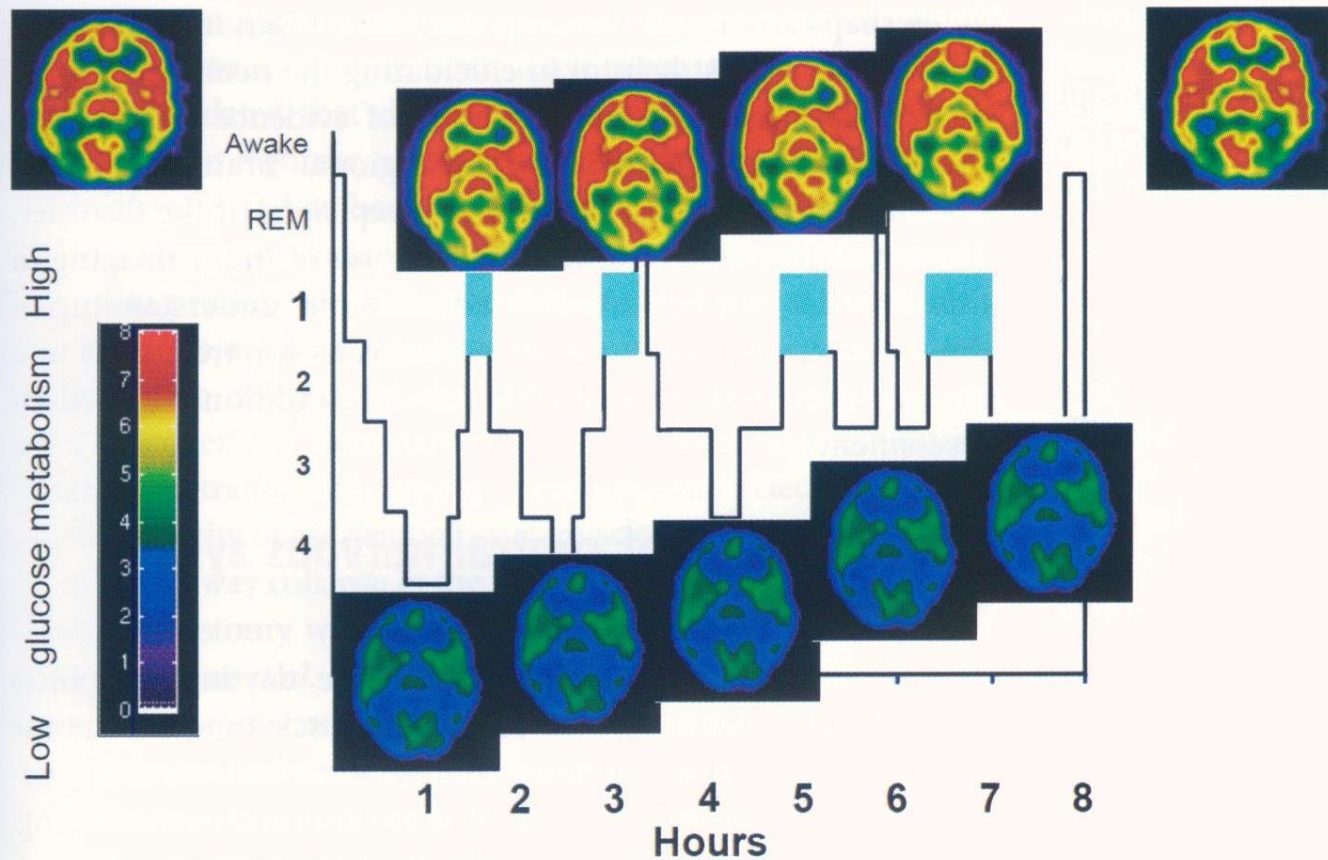
N3



R



Mozková aktivita měřená spotřebou glukózy na PET



REM spánek

Struktury: pons – nc. sublaterodorsalis (SLD - ventrálně od locus coeruleus) a přiléhající část mezencefala

REM-on neurony: GABA, ACH, Glu, Gly

REM-off neurony: NE, E, 5HT, Hi

Atonie:

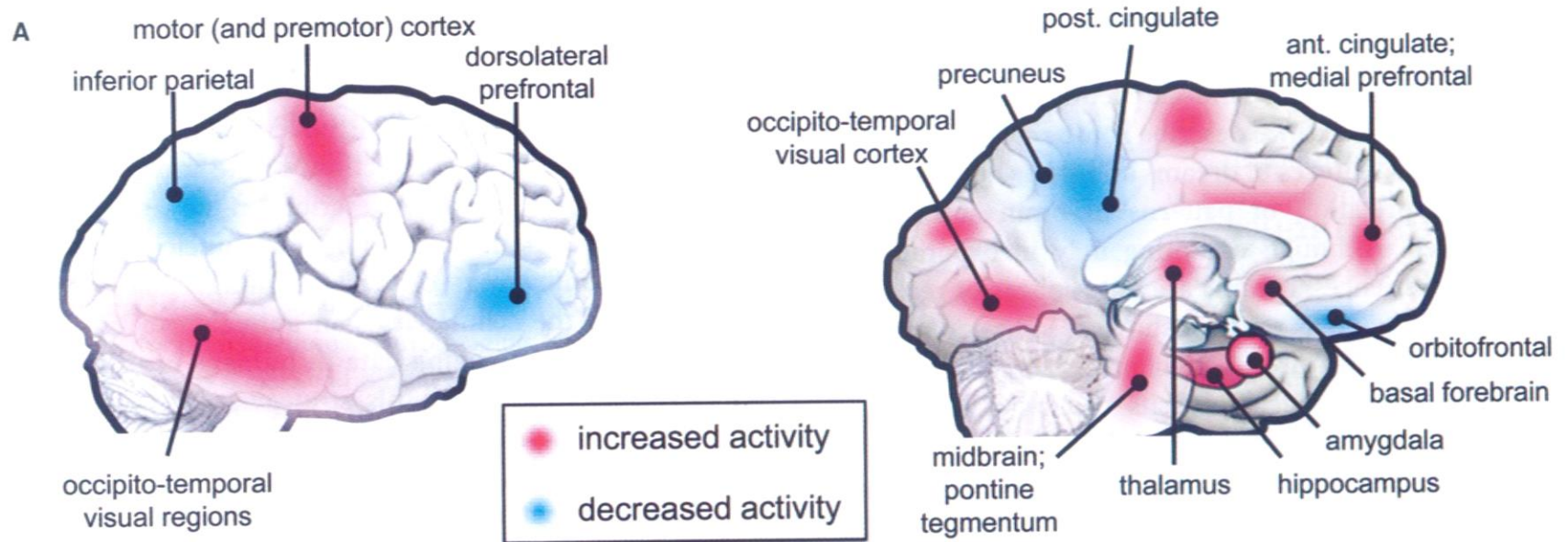
pons (nc. SLD – Glu)

oblongata (Nc gigantocellularis – GABA a Gly)

descendentní dráha:

hyperpolarizace periferních motoneuronů

Aktivita mozku v REM spánku měřená PET



REM spánek

Tonická část

EEG rychlé, desynchronizované, nízké voltáže.

svalová atonie

vasokonstrikce ve svalech, jinde vasodilatace

Fázické projevy

REMs

kolísání TK

REM spánek

Patologie a ovlivnění

Struktury: pons a přiléhající část mezencefala

REM-on neurony: GABA, ACH, Glu, Gly

REM-off neurony: NE, E, 5HT, Hi

Atonie: ~~pons, oblongata~~

Porucha chování v REM spánku

REM spánek

Patologie a ovlivnění

Struktury: pons a přiléhající část mezencefala

REM-on neurony: GABA, ACH, Glu, Gly

REM-off neurony: ↑NE, E, ↑5HT, Hi

Atonie: pons, oblongata

antidepressiva

REM spánek

Patologie a ovlivnění

Struktury: pons a přiléhající část mezencefala

REM-on neurony: GABA, ~~ACh~~, Glu, Gly

REM-off neurony: NE, E, ~~5HT~~, ~~TH~~

Potlačení REM spánku

Atonie: pons, oblongata

.

NonREM spánek

Struktury: VLPO, bazální fr. lalok (nc. Meynerti)

Aktivní neurony: GABA

NonREM-off neurony: NE, E, 5HT, Hi, Hcrt

NonREM spánek

Patologie a ovlivnění

Struktury: ~~VLP0~~, bazální fr. lalok (nc. Meynerti)

**Nespavost při epidemické encefalitidě a
při spavé nemoci**

NONREM ON Neurology: NE, E, ONT, Hi, Hcrt

NonREM spánek

Patologie a ovlivnění

Struktury: VLPO, bazální fr. lalok (nc. Meynerti)

Aktivní neurony: GABA

NonREM-off neurony: NE, E, 5HT, Hi, Hcrt

Zvýšení aktivity

→ insomnie

NonREM spánek

Patologie a ovlivnění

Struktury: VLPO, bazální fr. lalok (nc. Meynerti)

Aktivní neurony: GABA

NonREM-off neurony: NE, E, 5HT, Hi, Hcrt

Zvýšení aktivity kortexu (např. anxiety)

→ insomnie

NonREM spánek

Patologie a ovlivnění

Struktury: VLPO, bazální fr. lalok (nc. Meynerti)

Aktivní neurony: ↑GABA

hypnotika

NonREM-off neurony: NE, E, 5HT, Hi, Hcrt

Hluboký NREM spánek (N3) – pomalovlnný spánek (SWS)

- Nejdůležitější pro homeostázu mozku a míru synapsí v mozku
- marker spánkové aktivity
- marker míry homeostazy spánku

Bdění

Struktury: ARAS, thalamus, kortex

neurony: ACH, NE, E, 5HT, Hi

Hcrt: řízení neuronů NE, 5HT, Hi a ACH

Omezená aktivita: GABA, MCH

Melatonin 0

Bdění

Patologie a ovlivnění

Struktury: ~~ARAS~~, thalamus, kortex

Léze v horním mezeencefalu – encephalé isolé

neocortex, hippocampus, amygdala, striatum, thalamus

Hcrt: řízení neuronů NE, 5HT, Hi a ACH

Omezená aktivita: GABA, MCH

Melatonin 0

Bdění

Patologie a ovlivnění

Struktury: ARAS, thalamus, kortex

neurony: ACH, NE, E, 5HT, **Hi**

Hcrt: řízení ne

Omezená aktivita

Melatonin 0

Funkční vyřazení:

antihistaminika starší generace

Snížená aktivita:

primární hypersomnie

Bdění

Patologie a ovlivnění

Struktury: ARAS, thalamus, kortex

neurony: ACH, NE, E, 5HT, Hi

~~Hort~~: řízení neuronů NE, 5HT, Hi a ACH

Úplná destrukce:

narkolepsie s kataplexií

Parciální destrukce:

(narkolepsie bez kataplexie)

mozková poranění se spavostí

epidemické encefalitida

spavá nemoc

Bdění

Patologie a ovlivnění

~~Struktury: ARAS, thalamus, kortex~~

~~neurony: ACH, NE, E, 5HT, Hi~~

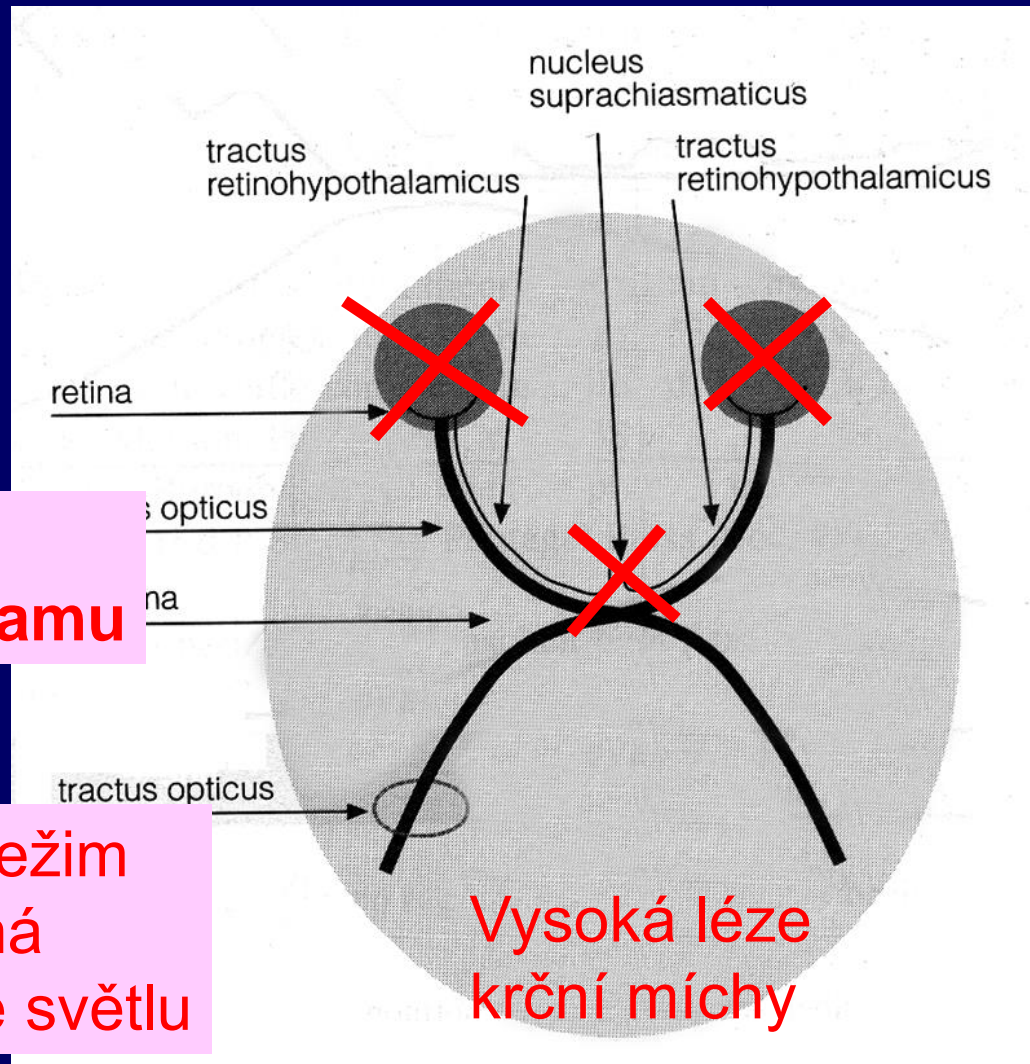
~~Hcrt: řízení neuronů NE, 5HT, Hi a ACH~~

Omez

Spavost při úrazech mozku, při CMP, při zánětech a při neurodegenerativních onemocněních

Melato

Cirkadiánní rytmus patologie



**Léze
hypothalamu**

**Nesprávný režim
Nedostatečná
expozice světlu**

slepota

**Blok
melatoninového
receptoru
Beta blokátory**

Melatonin

- Mírný hypnogenní účinek vysvětlovaný navozením poklesu teploty periferní vasodilatací
- Zpětná vazba s nc. suprachiasmaticus
- Vliv na imunitní systém
- Hlavní mediátor cirkadiánního rytmu, synchronizace periferních pacemakerů

Paměť a spánek

Spánek důležitý pro kognitivní funkce!

Veškerá klinická zkušenost - spánek je důležitý pro paměť

Důležitý je celkový, nepřerušovaný a dostatečně dlouhý spánek

Spánková deprivace má na paměť podobný vliv jako stárnutí mozku.

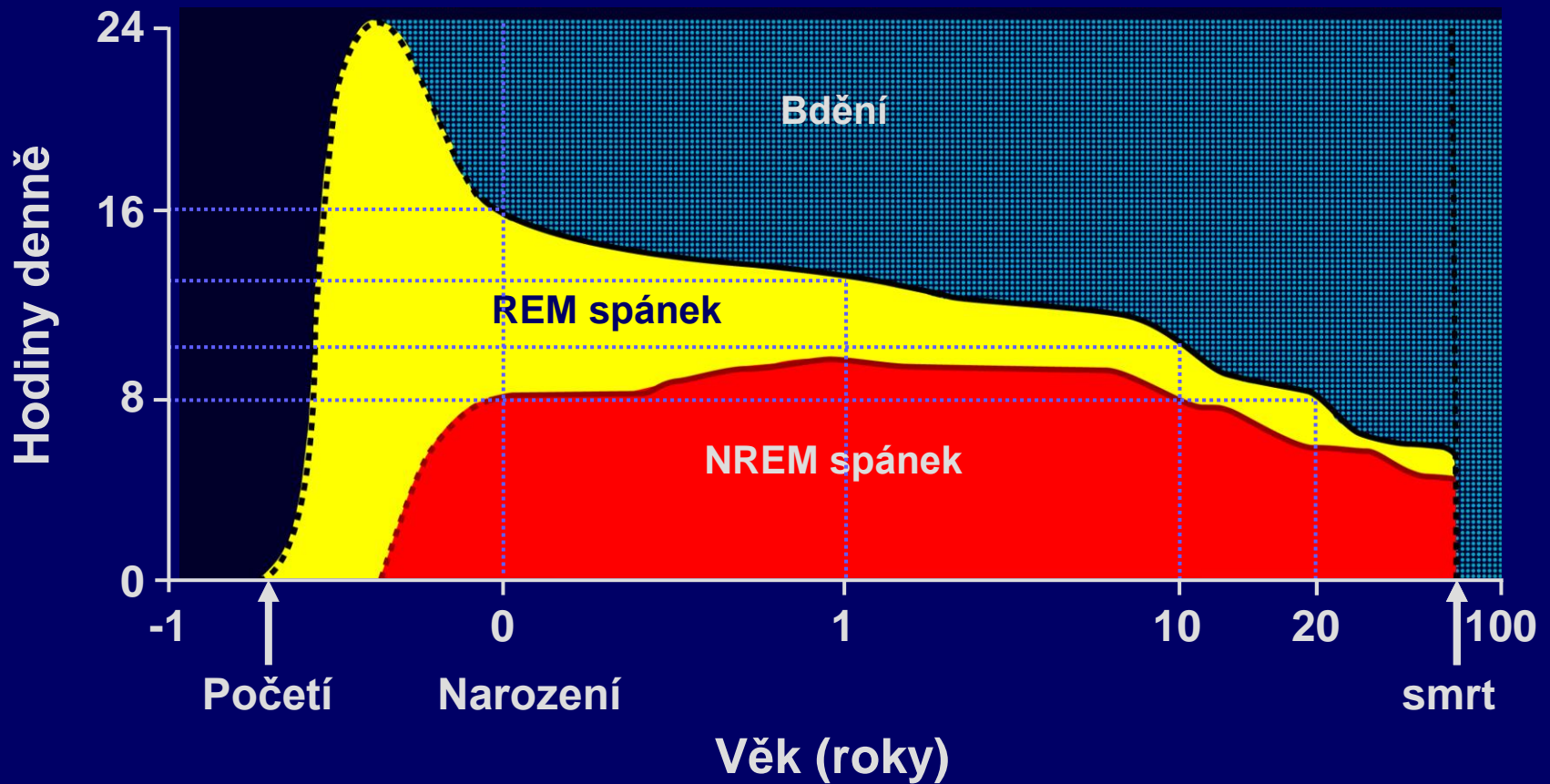
Konsolidace paměti:

REM spánek asi nevýznamný (mnoho důkazů: hypnotika, deprivace atd.)

NREM má větší význam pro deklarativní paměť.

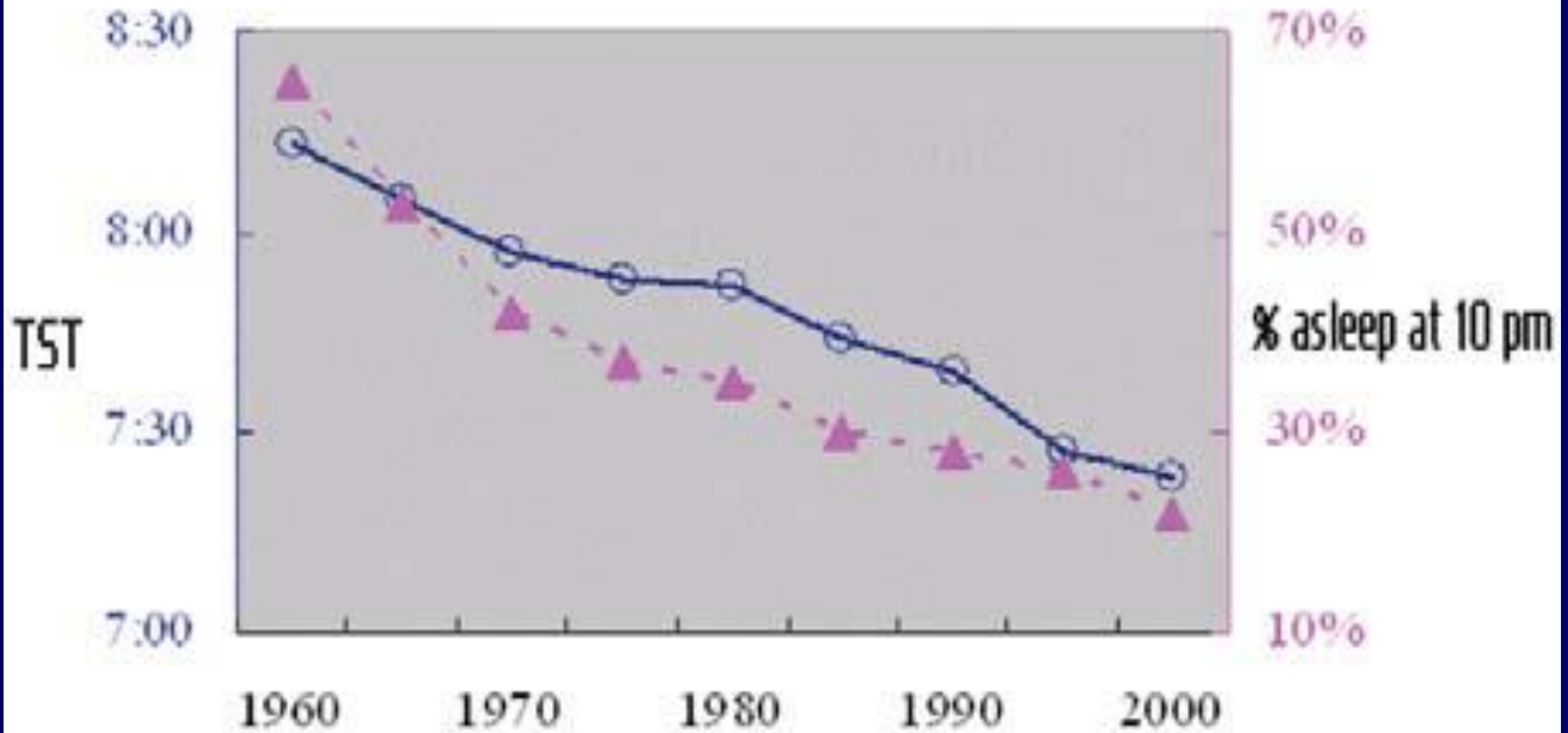
Předpokládaný mechanismus vlivu spánku na paměť – vliv na remodelaci neuronů a jejich synapsí

Stárnutí a spánek



Spánková deprivace v dospělosti a význam spánku

Civilizační trend



Studium nedostatku spánku

- Klasické depriváční studie u hlodavců
- Rekordy a první pokusy

Studie u lidí

- Akutní deprivace
- Chronická deprivace
experimentální data
epidemiologická data

Deprivační studie u zvířat

- Totální spánková deprivace u potkana:
Smrt za 21 dní při projevech vyčerpání řídicích mechanismů.
Nejsou orgánové léze, které by uhynutí vysvětlily.
Předchází vyšší basální metabolismus, vyšší teplota.
- Deprivace REM spánku u potkana:
Smrt za 28 dní (za okolností popsaných výše)

Akutní nedostatek spánku postihuje zejména řízení organismu (mozek)

Totální spánková deprivace u lidí - rekord

264 hodin - Randy Gartner (1961)

žádné psychotické projevy

spánková opilost

nesoustředění, psychická nevykonnost

automatické jednání

dobré somatické zdraví

Totální spánková deprivace u lidí – ČSSR 1968

Vysokoškoláci nespí 2 - 5 dní v Praze v
přímém přenosu ČST

Step test - zlepšení trénovanosti!!!
Snížení duševního výkonu

(Brodan et al. 1969)

Totální spánková deprivace u lidí

1989 Horne:

Snižuje se výkon mozku (a řízení organismu).

oddálení usnutí o >24 hod. je nekompenzovatelné



Spánek je bezprostředně nezbytný pro správné fungování mozku

Neuropsychiatrické důsledky spánkové deprivace u lidí

EEG: vymizení alfa rytmu

zpomalování aktivity až vlny delta i při bdělé aktivitě

PET: snížení metabolismu prefrontálně

(fMR: zvýšená aktivita v prefrontálním kortexu a v parietálních lalocích při kognitivní aktivitě)

PET a výkonostní testy - snížení metabolismu prefrontálně a pokles výkonosti

Epileptologie: zvýšení pravděpodobnosti epileptického záchvatu

Zhoršování:

psychomotorický výkon (rychlost > přesnost)

nálada > kognitivní výkon > motorický výkon

Zhoršení respirační kontroly v následném spánku – menší odpověď na hypoxii (více apnoí)

Další důsledky akutní spánkové deprivace u lidí

- Termoregulace – pokles tělesné teploty (0.3-0,4 °C), menší odolnost proti chladu
- Změny TK, FS, periferní sympatikotonie, dechové frekvence, kožního odporu – *nekonsistentní dle různých studií.*
- Minimální ovlivnění vykonávat fyzickou aktivitu.
Minimální změna basálního metabolismu.
Minimální změna hmotnosti a množství potravy (na rozdíl od hlodavců)
- Hormony – vzestup: aktivita thyreoidální osy (asi následek vyššího nároku na energii)
Hormony - beze změny: kortizol, adrenalin, noradrenalin, LH, FSH, testosteron, progesteron, melatonin
- Beze změny: GLU, KO, kreatinin, Mg
- Imunita: NK buňky nejdříve pokles pak vzestup. Vzestup IL-6

Neurofyziologie prolongované spánkové deprivace

- Postižena neurogenese (asi stresem a glukokortikoidy)
- Postižena hipokampální neurogenese nezávisle na stresových hormonech
- Mírná spánková deprivace interferuje s neurogenesou spojenou s učením
- Velká spánková deprivace postihuje basální míru buněčné proliferace a neurogenese.
Tím ohrožuje hipokampální integritu a tak vede ke kognitivní dysfunkci a napomáhá vzniku poruch nálady.

Chronická deprivace

„Sleep propensity“ – Tendence usnout

Test mnohočetné latence usnutí (MSLT - reflektuje nedostatek spánku „v závislosti na dávce“):

Po 7.5 hod. spánku menší tendence k usnutí než po 6.75 hod.

Karolinska Sleepiness Scale - nárůst při 60% redukci spánku (Swann 2006)

Kognitivní výkon

redukce pod 6 hodin vede ke snížení psychomotorického výkonu (měřeno PVT)

redukce na 60% doby normálního trvání spánku vede ke zpomalování identifikace slov (Swann 2006)

Spavost při chronickém trvání deprivace se dále nezvětšuje

Změny nálady, zvýšení úzkosti

Chronická deprivace

redukce titrů protilátek proti chřipce na 50%
za 10 dní po očkování

snížení febrilní odpovědi na endotoxin (E. coli)

ztráta rytmu sekrece GH

Rizika mortality a morbidity

Zvýšené riziko mortality:

spánek < 6.5 hod. (ale také > 7.4 hod.)

Redukce spánku zvyšuje kardiovaskulární riziko – několik studií

- U osob spících 5 hod a méně je riziko 3x vyšší
- Zvýšené riziko koronární příhody u žen: spánek < 7 a > 9 hod.

AASM/SRM Consensus statement 2015

Trvání spánku <7 hod:

↑ riziko

hypertense, srdečního selhání, CMP

úmrtí

obezity a DM

bolesti a snížené imunitní kompetence

deprese

nehod, chyb a sníženého výkonu

Význam spánku u dospělého

Zejména MOZEK

Efekt bezprostřední a dlouhodobý

Odplavování toxinů (amyloid beta)

Podpora plasticity

Význam spánku u dospělého

- **Restaurace funkceschopnosti mozku**
- Paměť
- Přiměřená clearance metabolitů z mozku
- Imunitní kompetence
- Termoregulace
- Endokrinní a autonomní řízení
- Akcelerace glymfatického systému
- Úspora energie – důležité pro CNS
- Anabolické a somatické reparativní procesy – důležité pro CNS
- Tělo není připraveno na trvalý 24hodinový provoz
- Susp. fylogenetické behaviorální důvody: klid ve tmě