

# JAK ŚPI MÓZG?

Michał Skalski (Warszawa)



## Streszczenie

Sen polega na spontanicznej, powtarzającej się regularnie, utracie świadomości. Stan ten od dawna fascynował nie tylko naukowców czy lekarzy, ale także filozofów i poetów. Pierwsze „nowożytne” koncepcje dotyczące regulacji snu powstały w starożytnej Grecji, często sen był postrzegany jako stan przejściowy między życiem a śmiercią. W XIX wieku rozpoczęto pierwsze badania naukowe nad snem, oparte o eksperymenty naukowe. Ale przez następne 100 lat dominowały koncepcje bierne, które zakładały, że sen jest wynikiem ograniczenia dopływu bodźców do mózgu. Przełomowym odkryciem w badaniach nad snem, były badania pacjentów ze śpiączkowym zapaleniem mózgu, prowadzone przez austriackiego neurologa von Economo w okresie I wojny światowej. Badania te wykazały, że uszkodzenie niektórych okolic pnia mózgu powodowały stan ciągłego snu (śpiączki) lub ciągłego czuwania. W ciągu następnych 100 lat odkryto w mózgu szereg ośrodków odpowiedzialnych za regulację snu i czuwania, które pozwalają nam coraz lepiej rozumieć jak zasypia mózg.

Sen polega na spontanicznej, powtarzającej się regularnie utracie świadomości. Stan ten od dawna fascynował nie tylko naukowców czy lekarzy, ale także filozofów i poetów. Pierwsze „nowożytne” koncepcje dotyczące regulacji snu powstały w starożytnej Grecji, często sen był postrzegany jako stan przejściowy między życiem a śmiercią.

Medycyna snu jest chyba jedną z najmłodszych dziedzin medycyny. Niemniej niektóre zaburzenia snu opisywano już wiele lat temu – somnambulizm, narkolepsję, bezsenność. Częściej jednak były to rozważania filozoficzne czy spekulacje niż naukowe analizy lub obserwacje. Na szczęście w ciągu ostatnich lat obserwujemy bardzo szybki i dynamiczny rozwój badań nad snem. Jeśli porównamy wiedzę na temat snu na tle innych specjalności w medycynie, to wyglądałoby to tak, że jeszcze sto lat temu stan wiedzy był taki, jak w starożytnej Grecji.

W starożytnym Egipcie (~1300 r. p.n.e.) pierwsze próby leczenia bezsenności przy pomocy opium opisywane były w papirusach Smitha, Ebersa i z Kahum. W starożytnej Grecji Hipokrates przedstawił pierwsze teorie snu w swoim dziele *Corpus Hippocraticum* (~400 r. p.n.e.). Arystoteles uważał, że sen jest wynikiem wpływu „oparów”, które uwalniają się do krwi pod wpływem trawienia pokarmów. O śnie pisał też Galen – traktat „O diagnozie ze snów” (*De Dignotione ex Insomnis Libellis*).

## Czasy nowożytne

W XVII wieku pojawiły się pierwsze nowożytne „lekarskie” doniesienia dotyczące snu. Thomas Willis i Thomas Sydenham stworzyli podstawy neurologii klinicznej. Przy okazji zajmowali się także snem. Opisano pierwsze zaburzenia snu, w tym zespół niespokojnych nóg, koszmary senne i bezsenność. XVIII wiek przyniósł gwałtowny rozwój medycyny różnych szkół medycznych. W dziedzinie medycyny snu dominowały koncepcje naczyniowe. Ale też w tym czasie Galvani rozpoczął swoje pierwsze eksperymenty elektrofizjologiczne, dzięki którym w następnych latach dokonana się rewolucja w badaniach nad snem.

Wiek XIX. W 1830 r. Szkocki lekarz Robert MacNish napisał pierwszą monografię dotyczącą snu, „*The Philosophy of Sleep*”. W niej sformułował koncepcję, według której sen jest biernym stanem mózgu, wywołanym zmniejszającą się ilością dopływających bodźców, a czuwanie stanem aktywnym. Ta „bierna” koncepcja snu, mająca swoje korzenie w starożytności i potwierdzona rozprawą MacNisha zdominowała fizjologię i medycynę snu na następne 100 lat. Rozprawa MacNisha nie była pracą naukową opartą o jakieś badania eksperymentalne, a bardziej traktatem filozoficznym. Ale też w wieku XIX rozpoczęły się pierwsze naukowe badania nad snem, oparte o badania eksperymentalne.

W XIX wieku dominowały 4 teorie dotyczące snu:

1. naczyniowa – niedokrwienie, przekrwienie; mechaniczna
2. neuronalna – histologiczna, powstała po odkryciu neuronów; częściowy paraliż neuronów albo zahamowanie ruchów amebowatych neuronów; zmniejszenie aktywności neurogleju
3. chemiczna – hipoteza związana z brakiem tlenu; kumulowanie się różnych substancji nasennych;
4. behawioralna – psychologiczna i fizjologiczna; teoria hamowania w mózgu; zmniejszanie dopływu bodźców;

Początkowo dominowały koncepcje naczyniowe, które były oparte na bezpośrednich obserwacjach śpiącego mózgu (u ludzi z uszkodzeniem czaszki, u zwierząt ze specjalną szybką w czaszce, obserwacja naczyń na dnie oka). Koncepcje „naczyniowe” upadły pod koniec XIX w. Jednocześnie pojawiły się pierwsze doniesienia, które w samym mózgu szukały ośrodków snu, a także koncepcje hormonalne (np. o roli tarczycy) lub naczyniowe. Opublikowano też dwa doniesienia, że uszkodzenia mózgu w okolicach pnia mózgu i wzgórza prowadzi do snu, ale te obserwacje i hipotezy nie odegrały większej roli, gdyż w modelu regulacji snu dominowały wówczas koncepcje naczyniowe i chemiczne.

### Badania nad niejednorodną naturą snu

Pod koniec XIX wieku pojawiły się pierwsze naukowe doniesienia o różnych rodzajach snu.

Już starożytni Grecy uważali, że istnieją 2 rodzaje snu – sen spokojny i sen z marzeniami. Pod koniec XIX i na początku XX wieku badacze zauważyli dwiastą naturę snu, rozróżniając sen i marzenia sennie, którym towarzyszyło zwiotczenie mięśni. W 1868 r. Wilhelm Grisinger opisał ruchy gałek ocznych w czasie snu, a w 1895 Zygmunt Freud rozpoznał zwiotczenie mięśni towarzyszące marzeniom sennym.

### Czasy współczesne, wiek XX

Z początkiem XX wieku definitywnie upadły naczyniowe teorie regulacji snu. Za przełomowe można uznać, że nowo powstające koncepcje dotyczące regulacji snu powstawały wyłącznie w oparciu o naukowe badania eksperymentalne.

Pierwszą naukową pracą na temat snu była książka Pierona, ale pozostała ona w cieniu kolejnych prac na temat odruchów warunkowych opublikowanych przez Pawłowa. Według koncepcji Pawłowa sen jest wywołany zahamowaniem korowym (np. pod wpływem długotrwałych monotonicznych bodźców czy hipnotoksyn).

Najważniejsze i przełomowe odkrycie dotyczące genezy snu związane jest z osobą austriackiego neurologa Constantina von Economo. To on w okresie I wojny światowej badając pacjenta ze śpiączkowym zapaleniem mózgu stwierdził, że w mózgu znajdują się takie obszary, których uszkodzenie klinicznie objawia się nadmierną sennością (śpiączką), a z kolei uszkodzenie w innych obszarach objawia się bezsennością. Znaczenie tego odkrycia dla medycyny snu można porównać do pierwszych sekcji człowieka, jakie zaczęto przeprowadzać kilkadziesiąt lat wcześniej. Trudno przecenić wagę tego odkrycia, diametralnie zmieniło ono wiedzę na temat fizjologii snu i czuwania. Do tej pory uważano, że sen jest niejako zjawiskiem biernym, to znaczy, jeśli ograniczymy dopływ informacji lub krwi do mózgu albo obniżymy jego temperaturę, to wtedy mózg zaśnie. Odkrycia von Economo wykazały niezbicie, że czuwanie i sen jest regulowane przez swoje określone ośrodki w mózgu. Wielką wartością tego odkrycia było nie tylko definitywne pożegnanie „biernej” koncepcji snu, ale otwarcie nowej i właściwej drogi dla zupełnie nowych badań, które wyjaśnią, w jaki sposób mózg zasypia.

Badania nad regulacją snu i czuwania prowadzone są równolegle na kilku płaszczyznach.

1. Neurochemiczna – poszukiwanie endogennej hipnotoksyny (najciekawsze przykłady)
  - a. Oreksyna/hipokretyna
  - b. Peptyd muramyłowy (Papenhaimera)
  - c. Adenozyna
2. Elektrofizjologiczna – oparta na badaniu elektroencefalograficznym.
  - Hans Berger – odkrycie EEG (1929)
  - Alfred L. Loomis, E. Newton Harvey, Garret Hobart – pierwsza rejestracja EEG podczas snu, z podziałem na fazy od A do E (1935)
  - Nathaniel Kleitman, William Dement, Eugene Aserinsky – początek polisomnografii (1953) i odkrycie snu REM
  - Allan Rechtschaffen i Anthony Kales – w 1968 wydali standardy rejestracji i opisu polisomnografii
  - Gary Richardson (1978) i Mary Carscadon – opisanie metody MSLT
  - AASM nowe standardy polisomnografii (2007)
3. Neurofizjologiczna – poszukiwania w mózgu ośrodków snu i czuwania
  - Teoria deaferencji Ewangelisty Purkiniego (1846) we Wrocławiu
  - Constantine von Economo (1923, 1929) – badania na śpiączkowym zapaleniu mózgu

(Encephalitis lathergica); pozapalne uszkodzenie tylnej części podwzgórza wywoływało senność, a uszkodzenia w przedniej części wzgórza i polu przedwzrokowym wywoływała bezsenność

- Walter Rudolph Hess (1944) potwierdził obserwacje Economo i drażniąc elektrycznie obszary wzgórza (central gray matter) indukował sen
- Frederic Bremer w 1935 stworzył preparat „cerveau isole” (mózg izolowany), który był w śpiączce mimo dopływających do niego bodźców
- Giuseppe Moruzzi (1959) – preparat pretrygeminalny, który cały czas czuwał
- Horacy Magoun i Ruth Rhinnes w 1946 r. wykazali, że dolna część tworu siatkowatego pnia mózgu jest odpowiedzialna za zahamowanie napięcia mięśniowego
- Giuseppe Moruzzi i Horacy Magoun w 1949 r. odkryli wstępujący aktywujący układ siatkowaty (ARAS), co było przełomem w rozumieniu mechanizmów regulacji snu; wykazano, że opisywana od dawna deafferentacja wywołująca sen nie polega na zahamowaniu dopływu bodźców z obwodowego układu czuciowego, ale z ARAS
- W drugiej połowie XX wieku badacze szukali ośrodków regulacji snu NREM i REM
  - Michel Jouvet – serotonergiczna koncepcja regulacji snu (1965)
  - Robert William McCarley i Alan Hobson w 1975 sformuowali hipotezę regulacji snu REM (neurony REM-on i REM-off)
  - W 1995 Sherin odkrył ośrodek snu zlokalizowany w brzuszobocznych neuronach przedwzrokowych (VLPO)

#### 4. Chronobiologiczna – badanie zegara biologicznego

- Pierwsze obserwacje przeprowadzone w 1729 r. przez Jacques de Marian
- August Henri Forel badał zegar biologiczny u pszczół (1910)
- W 1965 Richter wykazał istnienie w przedniej brzusznej części podwzgórza ośrodka generującego rytm okołodobowy
- W 1972 r. dwie niezależne grupy badaczy: Robert Moore, Victor Eichler i Stephan, Irving Zucker odkryli jądra nadskrzyżowania

- Jules Aschoff i Kurt Wezer w podziemnym laboratorium w Monachium badali rytm okołodobowy człowieka w izolacji od czasu (1962); podobne badania przeprowadzili Francuzi w jaskiniach alpejskich – speleolog Michel Siffre 3 miesiące spędził w jaskini (1964)
- Odkrycia innych rytmów biologicznych
  - Rytm wydzielania kortyzonu (Weitzman, 1996)
  - Dobowy rytm temperatury
- W 1971 r. odkryto genetyczne podstawy rytmów biologicznych u muszki owocówki (Konopka), a następnie u ssaków i u ludzi
- W 2001 Toh odkrył związek między przyspieszoną fazą zasypiania a aminami w genie hPer2

#### 5. Medycznej – badania zaburzeń snu

- Od końca XIX w. stosowanie różnych leków nasennych (barbituranów)
- 1960 wprowadzenie benzodiazepin
- W 1978 powołano czasopismo Sleep
- 1979 opublikowano Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorder; rozpoczęło to współczesną erę medycyny snu
- W 1989 r. Pierwsze wydanie The Principles and Practice of Sleep Disorders Medicine – Mair Kryger, Thomas Roth i William Dement
- W 1990 wydano pierwszą Międzynarodową Klasyfikację Zaburzeń Snu – ICSD
- W początkach medycyny snu opisywano bezsenność, narkolepsję, śpiączkę, somnambulizm; w kolejnych latach opisano nowe choroby – zaburzenia rytmu okołodobowego, zaburzenia ruchowe we śnie, zaburzenia oddychania podczas snu, i inne, w sumie ponad 300 chorób związanych ze snem
- W 2005 r. powołani pierwszy podyplomowy kurs i w 2007 r. przeprowadzono w USA pierwszy egzamin podyplomowy z medycyny snu
- w 2015 r. wydano najnowszą 3 wersję Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (ICSD)

Współczesne badania nad mechanizmami snu i czuwania prowadzone przez ostatnie 80 lat należą do najbardziej dynamicznie rozwijających się dziedzin nauki, praktycznie każda kolejna dekada przynosi nowe odkrycia, które uzupełniają istniejące teorie lub tworzą nowe teorie, które pozwalają coraz lepiej rozumieć „jak śpi nasz mózg”.