

# Anatomske, histološke i biokemijske osnove spavanja i snova

---

**Fekete, Petar**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:087017>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Petar Fekete**

**Anatomske, histološke i biokemijske osnove  
spavanja i snova**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, pod vodstvom dr. sc. Antona Glasnovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU:**

Ach- acetilkolin

ANA- anandamid

DMH- dorzomedijalna hipotalamička jezgra

DMN- duboke mezencefaličke jezgre

EEG- elektroencefalografija

GABA- gama-aminobutirna kiselina

GHRH- oslobađajući hormon hormona rasta

IL-1 $\beta$ - interleukin-1 $\beta$

LC- locus coeruleus

LDT- laterodorzalna tegmentalna jezgra

LPT- lateralni tegmentum ponsa

NA- noradrenalin

NREM- non-rapid eye movement

PPT- pedunkulopontina tegmentalna jezgra

REM- rapid eye movement

SCN- suprahijazmatska jezgra

SLD- sublaterodorzalni tegmentum

SOREMPs- sleep onset REM periods

SPZ- subparaventrikularna zona

SWS- slow wave sleep

TMN- tuberomamilarna jezgra

TNF- tumor nekrotizirajući faktor

VLPAg- ventrolateralna periakveduktalna siva tvar

VLPO- ventrolateralna preoptička jezgra

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1.UVOD.....	1
2.CIKLUS SPAVANJA.....	3
2.1.RAZVOJ SPAVANJA I CIKLUSA SPAVANJA.....	4
2.2.NREM FAZA SPAVANJA.....	6
2.3.REM FAZA SPAVANJA.....	8
3.FIZIOLOŠKE PROMJENE ZA VRIJEME SPAVANJA.....	11
4.NEUROANATOMIJA I HISTOLOŠKA OSNOVA SNOVA.....	13
4.1.MOŽDANO DEBLO.....	13
4.2.SUPRAHIJAZMATSKA JEZGRA (SCN).....	14
4.3.LATERALNA PREEPTIČKA I MEDIANA PREEPTIČKA JEZGRA.....	14
4.4.VENTROLATERALNA PREEPTIČKA JEZGRA.....	15
5.NEUROTRANSMITERI I NEUROMODULATORI SNA.....	16
5.1.GAMA-AMINOBUTIRNA KISELINA (GABA).....	16
5.2.ACETILKOLIN (ACH).....	16
5.3.HISTAMIN.....	16
5.4.NORADRENALIN (NA).....	17
5.5.CITOKINI I HORMONI.....	17
5.6.ANANDAMID (ANA).....	17
6.ZAHVALE.....	18
7.LITERATURA.....	19
8.ŽIVOTOPIS.....	22

## **SAŽETAK**

Petar Fekete

### **Anatomske, histološke i biokemijske osnove spavanja i snova**

Spavanje je fiziološko, promjenjivo stanje svijesti i uma karakterizirano reduciranom aktivnošću i odgovoru na vanjske osjetne podražaje. Postoje dvije faze spavanja: REM i NREM faza spavanja. Zajedno one čine jedan ciklus spavanja koji traje oko 90 minuta i ponavlja se do šest puta tijekom spavanja. Specifičan fenomen javlja se za vrijeme spavanja čiju ulogu i pojavu i danas mnogi znanstvenici žele objasniti, a to su snovi. Snovi su niz slika, ideja, emocija i osjeta koji se nevoljno događaju u mislima za vrijeme spavanja. Većina snova odvija se u REM fazi spavanja i takvi snovi su opisani kao životopisni i često bizarni za razliku od snova u NREM fazi kojih se teže sjećamo nakon buđenja i koji su realniji. Evolucijski gledano razvoj spavanja je tekao postepeno i postajao sve složeniji. Gmazovi su bili prva vrsta koja je razvila oblik spavanja koji možemo nazvati primitivnim snom. Pojavom ptica i sisavaca i njihovom mogućnošću održavanja stalne tjelesne temperature došlo je do razvoja sna kakav danas poznajemo koji se sastoji od NREM i REM faze spavanja. Spavanje gotov uvijek započinje NREM fazom koja je podijeljena na tri podfaze i teče od laganog sna prema dubokom snu kojim završava NREM faza spavanja. Gledajući EEG zapis može se uočiti da se moždana aktivnost postepeno smanjuje od alfa i beta moždanih valova koji su prisutni u budnom stanju pa sve do najsporijih theta moždanih valova koji su prisutni u dubokom snu. Završetkom NREM faze započinje REM faza spavanja u kojoj se moždana aktivnost povećava te se na EEG-u mogu vidjeti alfa i beta moždani valovi. Fiziološke promjene koje se događaju za vrijeme spavanja zahvaćaju gotovo sve organske sustave. Promjene koje zahvaćaju autonomni živčani sustav od povećanja parasimpatičke aktivnosti i smanjenja simpatičke aktivnosti utječu na cijeli organizam i smanjuju njegovu aktivnost. Ne postoji jedinstveni centar u mozgu koji je zadužen za regulaciju spavanja i nastanak snova nego je spavanje proces koji nastaje međusobnom interakcijom brojnih moždanih struktura koje pomoću neurotransmitera i neuromodulatora korigiraju svoju aktivnost i stvaraju doživljaj snova.

**Ključne riječi:** spavanje, snovi, REM faza, NREM faza

## **SUMMARY**

Petar Fekete

### **Anatomical, histological and biochemical bases of sleep and dreams**

Sleep is a physiological, changeable state of consciousness and mind characterized by reduced activity and response to external sensory stimuli. There are two phases of sleep: the REM and NREM phases of sleep. Together they form one sleep cycle that lasts about 90 minutes and is repeated up to six times during sleep. A specific phenomenon occurs during sleep, the role and appearance of which many scientists want to explain even today, and that phenomenon are dreams. Dreams are a series of images, ideas, emotions and feelings that involuntarily occur in the mind during sleep. Most dreams take place in the REM phase of sleep and such dreams are described as vivid and often bizarre as opposed to dreams in the NREM phase which are harder to remember after waking up and which are more realistic. Evolutionarily speaking, the development of sleep has been gradual and has become more complex. Reptiles were the first species to develop a form of sleep that we can call primitive sleep. The appearance of birds and mammals and their ability to maintain a constant body temperature led to the development of sleep as we know it today, which consists of the NREM and REM phases of sleep. Sleep almost always begins with the NREM phase which is divided into three subphases and flows from light sleep to deep sleep which ends the NREM phase of sleep. Looking at the EEG record, we can see that brain activity gradually decreases from the alpha and beta brain waves present in the waking state to the slowest theta brain waves present in deep sleep. At the end of the NREM phase, the REM phase of sleep begins, in which brain activity increases and alpha and beta brain waves can be seen on the EEG. Physiological changes that occur during sleep affect almost all organic systems. Changes affecting the autonomic nervous system from the increase of the parasympathetic activity to the decrease of the sympathetic activity affect the whole organism and reduce its activity. There is no single centre in the brain that is responsible for sleep regulation and the formation of dreams - sleep is a process that occurs through the interaction of numerous brain structures that use neurotransmitters and neuromodulators to correct their activity and create the experience of dreams.

**Key words:** sleeping, dreams, REM phase, NREM phase

## 1.UVOD

Postoje brojne definicije što su to snovi ovisno o disciplini koja ju proučava, bila to neuroznanost, neurologija, psihijatrija ili povijesno/kulturno shvaćanje snova. Opća definicija snova bila bi da su snovi niz slika, ideja, emocija i osjeta koji se događaju nevoljno u našim mislima za vrijeme određenih faza spavanja (1). Definicija snova danas obuhvaća da su sanjarenje, reverie i različita stanja transa i apstrakcije zapravo oblik snova. Psiholozi definiraju snove kao mentalno stanje koje obično uključuje niz izmišljenih događaja koji se događaju u određenim fazama spavanja. Psihoanaliza navodi da su snovi odraz naših misli, emocija, sjećanja i pobuda potisnutih u nesvjesno te kasnije, prilikom spavanja generirano na poseban način u posebne slike koje odražavaju naše nesvjesne želje i strahove. Neuroznanost objašnjava da se većina snova kojih se sjećamo događa za vrijeme REM (rapid eye movement) faze spavanja, iako se snovi generiraju u svim fazama spavanja, te proučava moždane valove za vrijeme spavanja i traži poveznicu između spavanja i dubokih moždanih struktura, te odnos između snova i emocija. Interpretacija snova u prošlosti imala je važno značenje u različitim kulturama diljem svijeta te su mnogi snovima davali značaj proročanstava, komunikacije sa drugim svijetom ili poruku koju nam šalju anđeli ili demoni. Mnogi znanstvenici u današnje vrijeme interpretaciju snova smatraju pseudoznanosti. Snovi su uvelike sudjelovali u izgradnji svijeta kakvog danas znamo jer su utjecali na mnoge civilizacije poput rimske i grčke koji su smatrali da snovi imaju proročku snagu. Na mnoge filozofe toga doba kao što su Aristotel i Platon snovi su imali utjecaj da stvaraju svoju filozofiju, te su čak smatrali da se pomoću snova mogu dijagnosticirati i liječiti razne bolesti. Židovska i kršćanska kultura puna je priča o snovima u kojima se Bog javlja određenim svecima i prorocima i navodi ih na pravi put. Sve je to bilo čisto nagađanje i nije postojala nikakva znanstveno utemeljena teorija o snovima sve do pojave Sigmunda Freuda i Carla Junga krajem 19. stoljeća koji su uspostavili modernu teoriju o snovima i njihovom značenju. Freudova teorija koncentrirana je oko pojma potisnute žudnje, odnosno da stvari koje sanjamo označuju neriješene, potisnute želje naše svijesti (1). Po Freudu postoje dvije komponente snova, manifestna komponenta koja sadrži stvarne slike, misli i sadržaj snova, te latentna komponenta koja označava skriveni psihološki značaj snova. Aktivacijsko-sintetička teorija jedna je od značajnijih neurobioloških teorija koja drži da su snovi električni impulsi koji aktiviraju nasumične



misli i slika iz naših sjećanja, te da ljudi nakon buđenja konstruiraju logičnu priču od svih tih misli (2). Teorija simulacije prijetnje govori o tome kako snovi imaju ulogu virtualnog treninga kako bi poboljšali svoju sposobnost izbjegavanja prijetnji ili borbenih sposobnosti (3). U prilog tome govore i istraživanja koja su pokazala da između 40-75 % snova čine noćne more i negativne misli (4). Kognitivna neuroznanost ima hipotezu kako snovi i spavanje imaju ulogu u obradi pamćenja i da za vrijeme spavanja mozak obrađuje kratkoročno pamćenje u dugoročno pamćenje. Neuropsihološki mehanizam koji se odvija za vrijeme spavanja gotovo je jednak mehanizmu koji se događa u budnom stanju kada se prisjećamo nekih događaja. Posljednja istraživanja su pokazala važnost snova u emocionalnoj regulaciji i rješavanju emocionalnih problema. Ono što doživljavamo u snovima ne mora biti stvarno, ali emocije koje su povezane uz taj događaj su stvarne i mogu nam pomoći u budućnosti kada se nađemo u stresnoj situaciji ili traumi (1).

Spavanje je fiziološko, promjenjivo stanje svijesti i uma karakterizirano reduciranom aktivnošću, smanjenim odgovorom na vanjske podražaje i interakcijom sa okolinom(5). Moždani valovi predstavljaju električnu aktivnost neurona koja se događa za vrijeme budnosti i za vrijeme spavanja. Takva električna aktivnost može se zabilježiti na elektroencefalografiji (EEG) kao valovi ili oscilacije. Alfa moždani valovi su moždani valovi frekvencije 8-13 herca sa obično velikim amplitudama i pojavom za vrijeme umjerene moždane aktivnosti kada je mozak u relativno relaksiranom ali pripravnim stanju. Beta moždani valovi sa višom frekvencijom od 12-38 herca javljaju se za vrijeme zahtjevnijih moždanih aktivnosti poput računanja, rješavanja kompleksnih zadataka i mogu se zabilježiti prilikom mišićne aktivnosti u području motoričkog korteksa. Theta moždani valovi frekvencije četiri do sedam herca ili theta ritam javlja se kada aktivnost mozga postane autonomna i nije potrebna koncentracija za obavljanje zadataka (6). Brojne moždane strukture uključene su u proces spavanja: moždano deblo koje komunicira sa hipotalamusom i kontrolira tranziciju budnosti u spavanje; hipotalamus, kontrolira centre za spavanje; talamus kao posrednik za senzorne informacije iz osjeta u moždanu koru; epifiza, mala moždana struktura smještena neposredno iza talamusa, luči hormon melatonin važan u održavanju cirkadijalnog ritma; amigdala, bazalni ganglij smješten u sljepoočnom režnju (7).

## **2. CIKLUS SPAVANJA**

Ljudsko spavanje podijeljeno je tradicionalno u dvije komponente: REM i NREM (non-rapid eye movement) faze. NREM faza nadalje je podijeljena u tri odnosno četiri podfaze. Današnja nomenklatura potvrđena od American Academy of Sleep koristi oznaku R za REM fazu te N za NREM, čije su podfaze označene sa N1, N2 i N3, dok se N3 podfaza još označuje i kao SWS (slow wave sleep). U prošlosti se podfaza N3 sastojala od dvije komponente opisane kao stadij III i IV od NREM faze spavanja (8). REM i NREM faze postoje samo kod sisavaca i ptica i evolucijski su se razvile odvojeno kao zasebne faze sa različitom ulogom i različitim moždanim aktivnostima (9). REM i NREM kao dvije odvojene faze spavanje zajedno čine jedan ciklus spavanja koji kod ljudi počinje sa NREM fazom i postepeno ide od N1 do N3, za vrijeme čije progresije dolazi do postepenog slabljenja EEG signala sa postepenim gubitkom mišićnog tonusa i pokreta očiju, na koju se nastavlja REM faza spavanja u kojoj dolazi do pojačane moždane aktivnosti(8). Cijeli ciklus spavanje traje od 90 do 120 minuta i ponavlja se tijekom noći četiri do šest puta (10). Progresijom sna REM faza sna se postepeno produžuje dok se SWS podfaza postepeno skraćuje (8). U prošlosti znanstvenici su smatrali da se snovi i sva mentalna aktivnost događaju isključivo u REM fazi spavanja no danas zbog brojnih istraživanja u ovom području sa novijim tehnologijama znamo da to nije istina. Rezultati istraživanja pokazali su da oko 80 posto buđenja iz REM faze rezultira sjećanjem na snova za razliku od NREM faze u kojoj samo devet posto buđenja rezultira sjećanjem snova. Vjerojatno je to bio razlog koji je naveo znanstvenike u prošlosti da misle kako se snovi događaju samo u REM fazi, a snove dobivene u NREM fazi smatrali su prenesenim iz prijašnje REM faze. Mentalna aktivnost u NREM fazi je većinom u obliku misli, fragmentirana i povezana sa dnevnim brigama za razliku od one u REM fazi koja je životopisna, halucinatorna i dominantno vizualnog i osjetnog oblika. Sama REM faza može trajati po nekoliko minuta pa čak i sat vremena i duljina REM faze produljuje se sa ponavljanjem ciklusa i u posljednjoj trećini sna postaje najdulja. Prisjećanje snova ovisi u kojem stadiju dolazi do buđenja te buđenje za vrijeme REM faze većinom dovodi do sjećanja na snove i stopa prisjećanja drastično opada sa završetkom REM faze. Istraživanja su pokazala da je period od osam minuta nakon završetka REM faze ključan u prisjećanju snova iako i nekoliko sekundi nakon završetka REM faze može dovesti do gubitka sjećanja na snove. Duljina REM faze najdulja je za vrijeme

rođenja i iznosi oko 50 posto spavanja i sa razvojem djeteta postepeno opada na odraslu razinu od 20 do 25 posto sa navršenih tri do pet godina života. Istraživanja su pokazala da se djeca sa dvije godine života mogu prisjetiti snova, ali stopa prisjećanja nakon buđenja iz REM faze je izrazito niska i iznosi 15 posto za djecu od tri do pet godina. Dječji snovi su kratki i statični i većinom su likovi njihovih snova životinje. Znatno razvoju snova događa se sa sedam do devet godina kada snovi postaju kvalitetom i sadržajem gotovo isti onima kod odraslih osoba (11).

## **2.1. Razvoj spavanja i ciklusa spavanja**

Prve primitivne životinje bile su aktivne cijelo vrijeme. Odmaranje u budnom stanju postepeno je evoluiralo kod takvih životinjama, te postalo prethodnik u prijelazu budnog stanja prema primitivnom spavanju. Za što veću učinkovitost odmaranja u budnom stanju životinje su trebale biti relativno dugačak period u mirovanju na sigurnom mjesto. Kako u okolišu postoji prirodna promjena svjetla i mraka ona je bila povod za stvaranje perioda aktivnosti i neaktivnosti. Period neaktivnosti je iskorišten za odmaranje u budnom stanju koje se odvijalo upravo u jednom od dnevnih ciklusa svjetla ili mraka te su tako nastali noćni i dnevni periodi. Evolucijski razvoj primitivnog sna započeo je kada je moždana pažnja i sposobnost odgovor na osjetne podražaje za vrijeme odmaranja u budnom stanju došao u sukob sa sposobnošću za održavanjem ogromne količine postojećeg pamćenja i sposobnošću da se stekne novo pamćenje za vrijeme aktivnog perioda. Pojava primitivnog sna kod predaka današnjih reptila riješila je ovaj problem. Kako brzi moždani valovi koji trenutno spajaju zadane komponente neuronskih krugova za pamćenje stvaraju svijest za vrijeme budnosti bilo je potrebno da se brzi moždani valovi ne pojavljuju za vrijeme primitivnog sna jer onda bi izazivali svijest. Na neurofiziološkoj razini potreba za primitivnim snom dovela je postepeno za smanjivanjem frekvencije moždanih valova za vrijeme odmaranja u budnom stanju koje je prethodilo primitivnom snu. Tako za vrijeme primitivnog sna samo su moždani valovi niskih frekvencija bili prisutni i omogućili su jedino nekoordinirano ojačavanje pamćenja (9).

Nekoordinirano ojačavanje je proces u kojem moždani valovi niskih frekvencija pojačavaju pojedinačne komponente neuronskih krugova konsolidiranog pamćenja, i veze između njih, njihovom aktivacijom u nesinkroniziranom i nekoordiniranom

obrascu bez stvaranja svijesti. Sa druge strane koordinirano ojačavanje je proces u kojem moždani valovi velikih frekvencija aktiviraju neuronske krugove sinkroniziranim i koordiniranim obrascem trenutno spajajući nastale signale u potpuno formirano pamćenje stvarajući snove. Primitivan san podvrgnuo je životinje većem riziku jer u stadiju primitivnog sna nisu mogle reagirati na vanjske podražaje smanjujući moždanu aktivnost i povećavajući prag za reagiranje na podražaje koju su prije imale za vrijeme odmaranja u budnom stanju. S druge strane primitivan san omogućio je da za vrijeme neaktivnog stadija odnosno primitivnog sna dolazi do ojačavanja dugoročnog pamćenja i time omogućujući veću efikasnost stvaranja novog pamćenja i ostavljajući veću količinu moždane aktivnosti za vrijeme budnog stanja na bržu obradu osjetnih informacija iz okoline i brži i efikasniji odgovor na osjetne podražaje koji je bio puno sporiji kod onih koji nisu razvili primitivan san jer su za vrijeme odmaranja u budnosti obrađivali osjetne informacije, reagirali na njih i stvarali pamćenje što je dovodilo do opterećenja i sporije reakcije (9).

Daljnji razvoj spavanja tekao je prema nastanku dva odvojena stanja spavanja, danas poznata kao REM i NREM faze, iz primitivnog sna. Evolucijom toplokrvnih životinja koje su mogle održavati svoju osnovnu temperaturu tijekom cijelog dana i u bilo koje godišnje doba bila je i prekretnica prema daljnjem razvoju spavanja. Kretnje su najvažnije vitalne funkcije svih životinja za njihov opstanak tako se i održavanje svih motoričkih neuronskih kruga mora obavljati velikom učinkovitošću. Kako bi spriječili kontrakcije koje bi budile iz sna za vrijeme ojačavanja motoričkih krugova nisko frekventnim valovima u snu, bilo je potrebno da se održi stalna tjelesna temperatura, kakvu imaju sve toplokrvne životinje, kako bi kompenzatorno moglo doći do smanjenja tonusa mišića. U suprotnom, ojačavanje motoričkih krugova dovelo bi do nastanka mišićnih kontrakcija i buđenja iz sna. Kako su postojali dijelovi dana kada je vanjska temperatura bila jednaka temperaturi životinja, one u tim periodima nisu trebale tjelesno grijati ni hladiti organizam, mišići su mogli postati potpuno relaksirani. Za vrijeme takvog atoničnog stanja sna moglo se događati ojačavanje motoričkih krugova bez kontrakcija koje bi budile iz sna. I prije razvoja toplokrvnih životinja razvili su se mehanizmi koji su inhibirali i sprječavali buđenje iz sna za vrijeme stimulacije nemotoričkih neuronskih krugova. Među njima su smanjenje frekvencije induciranih potencijala i trenutno povećanje aktivacijskog praga sinapsi. Kako su toplokrvne životinje razvile hipotoniju odnosno atoniju mišića

za vrijeme spavanja sada više nije bila potrebna potpuna supresija visokofrekventnih moždanih valova. Moždani valovi visokih frekvencija imaju veću efikasnost ojačavanja proceduralnog i semantičko dugoročnog pamćenja, te se evolucijski održalo za vrijeme perioda spavanja sa atonijom mišića. Dio primitivnog sna koji je nastavio koristiti aktivnost nekoordiniranog ojačavanja postao je NREM faza sna, dok je poseban dio primitivnog sna za vrijeme perioda mišićne atonije koji je koristio visokofrekventne moždane valove, aktivirajući koordinirano ojačavanje pamćenja, te koordinirano ojačavanje veza i puteva između različitih dijelova pamćenja posebno onih za motoričke i vidne krugove, postao REM faza sna. Međutim, koordinirano ojačavanje pamćenja kod sisavaca i ptica za vrijeme REM faze dovelo je vjerojatno do stvaranja nesvjesne svjesnosti, odnosno snova (9).

## **2.2. NREM faza spavanja**

NREM faza spavanja ili „non rapid eye movement“ je uglavnom prva faza spavanja u koju ulazimo kada idemo na spavanje. Postoje jako rijetki trenutci kada je prva faza spavanja REM faza i naziva se SOREMPs (sleep onset REM periods) (12).

Tradicionalna podjela govori o četiri podfaze NREM faze spavanja, ali 2007. godine American Academy od Sleep Medicine spojila je treću i četvrtu podfazu. Većina vremena provedenog spavajući je u NREM fazi spavanja i iznosi otprilike oko 75% kod odraslih ljudi. Faze spavanja klasificiraju se pomoću EEG uređaja koji mjeri moždane valove. Moždani valovi za vrijeme budnosti su uglavnom alfa valovi sa frekvencijom od 8-12 Hz i beta valovi sa frekvencijom od 14-40 Hz.

Prva podfaza (N1) započinje kada moždani valovi smanjuju svoju frekvenciju sa alfa stanja u theta stanje koje mjeri frekvenciju od četiri do sedam herca. To je stanje laganog sna kada se mišići počinju opuštati i misli polako odlutaju. U ovoj fazi san se može lagano prekinuti i osobe neće ni znati da su spavale nego će tvrditi da su samo zatvorile oči. Kako se u ovoj fazi mišići relaksiraju znaju se pojaviti i hipnotički trzaje mišića i oni su sasvim normalna pojava. Prva podfaza NREM faze spavanja traje obično oko deset minuta, ali osobe koje imaju problema sa spavanjem znaju provesti i po nekoliko sati u ovoj podfazi koja čini samo pet posto ukupnog sna (13).

Druga podfaza NREM faze sna (N2) smatra se pravim početkom sna, iako još uvijek spada u lagani san osobu je malo teže probuditi nego u prvoj podfazi i u ovoj podfazi

osoba će znati da je spavala. U ovom stadiju sna tijelo se priprema za dublji san, pa tako se događaju i promijene u tijelu kao što su pad pulsa, pad temperature, moždani valovi postaju sporiji i mišići su još više opušteniji. Trajanje ove podfaze iznosi od deset do dvadeset minuta. Specifične značajke koje su javljaju u ovom stadiju sna po kojem ga i prepoznajemo su vretena spavanja i K – kompleksi (13). Vretena spavanja su naleti moždanih valova frekvencije od 12 do 14 Hz koja traju manje od sekunde za vrijeme N2 podfaze spavanja i javljaju se neposredno nakon K – kompleksa koje karakterizira pojava delta valova frekvencije manje od tri herca koja traje jednu sekundu, iako je osnovna frekvencija u ovoj podfazi sna theta frekvencija od četiri do sedam herca. Posljednja neurofiziološka istraživanja su pokazala da K – kompleksi nastali sinkroniziranom aktivnošću kortikalne mreže koja periodički inhibira i ekscitira neurone kortikalne mreže generira delta valove koji se iz korteksa prenose u talamus i aktiviraju talamičke neurone koji stvaraju vretena spavanja. Istraživanja na mačkama su pokazala da GABA-nergički talamički retikularni neuroni izazivaju ovakav nalet moždanih valova, te uzrokuje ritmičnu inhibiciju postsinaptičkih potencijala u talamokortikalnom putu. Točna uloga vretena spavanja nije još sa sigurnošću potvrđena, ali postoje određene hipoteze. Osnovna hipoteza je da vretena spavanja imaju ulogu u očuvanju sna inhibirajući procesuiranje osjetnih informacija (14).

Treća podfaza NREM faze sna (N3) započinje kada se theta valovi iz prijašnje podfaze zamijene delta valovima frekvencije manje od tri herca, koji su najduži i najsporiji. Ovo je duboka faza sna poznata kao i SWS ( „slow wave sleep“ ) iz koje je veoma teško nekoga probuditi. U ovoj podfazi se pojavljuje mjesečarenje i noćni teror kod djece. Trajanje N3 podfaze je oko 20% ukupnog sna i može trajati i do sat vremena po jednom ciklusu spavanja (13). Većinu NREM faze spavanja čini upravo ova posljednja N3 podfaza koja u početku spavanja traje najdulje i postepeno se skraćuje prema buđenju na račun povećanja sljedeće faze sna, REM faza sna, koja traje sve dulje sve do buđenja. U istraživanjima u kojima su ispitanike potpuno lišili sna uočeno je da će se pri sljedećem spavanju skratiti latencija ulaska u duboku fazu sna i povećati duljina N3 podfaze dok na REM fazu neće imati znatan utjecaj. Ovo pokazuje kako NREM faza ima veći prioritet nadoknade od REM faze spavanja (12).

### **2.3. REM faza spavanja**

REM faza ili originalno „rapid eye movement“ drugi dio je sna koji se nastavlja nakon NREM faze spavanja. Samo ime ove faze govori kako se u REM fazi sna oči brzo kreću ispod kapaka. Pretpostavlja se da kretanje očima prate događaje u snovima iako se svako oko pokreće neovisno o drugom i katkad oči gledaju u različitim smjerovima (15). Prva REM faza sna nastupa otprilike 90 minuta nakon početka spavanja i uvijek nastupa nakon NREM faze i tako stvarajući cikluse NREM/REM spavanja koji traju 120 minuta. SOREMPs su izrazito rijetki slučajevi koji se gotovo nikada ne pojavljuju kod normalne higijene spavanja kada san započinje REM fazom. Određena oštećenja neuroanatomskih struktura mogu dovesti do SOREMPs-a za koja se smatra da su REM-off područja koja mogu prekinuti REM fazu spavanja. Lezije ventrolateralne periakveduktalne sive tvari (VLPAG) i njoj pridruženog područja lateralnog pontinog tegmentuma (LPT) udvostručit će broj ponavljanja REM faze i njezino trajanje te će izazvati SOREMPs (12). REM faza je dio sna u kojem se događa većina snova koji su životopisni i često bizarni za razliku od snova u NREM fazi koji su realniji. Iako REM faza nastupa nakon dubokog sna, ona je stanje laganog sna. Osobe se lagano mogu probuditi iz REM faze sna te će znati da su spavali i sjećat će se sna za razliku od laganog sna iz prve podfaze NREM stadija kada osobe nisu svjesne da su započele spavanje. EEG zapis u REM fazi sličan je EEG zapisu ljudi u budnom stanju. Mozak je u ovom stanju veoma aktivan unatoč činjenici da se odvija proces spavanja. U EEG zapisu mogu se vidjeti brojni alfa i beta moždani valovi koji su tipični za budno aktivno stanje i zbog toga se ovo stanje sna naziva i paradoksalni san (15).

Neuroanatomska podloga REM, NREM faze spavanja i budnosti smještena je u različitim dijelovima mozga. Ne postoji direktan centar u mozgu koji kontrolira budnost i spavanje nego je ono rezultat promjena u međusobnoj povezanosti različitih neuroloških struktura moduliranih neurotransmiterima i neuromodulatorima. Postoji par životinjskih modela koja objašnjavaju mehanizam REM spavanja. Prvi i najpoznatiji McCarley-Hobson model recipročnog međudjelovanja baziran je na recipročnoj interakciji REM – on i REM – off neurona. Početak REM faze spavanja smatra se da nastaje aktivacijom REM – on glutaminergičnih neurona smještenih u malom području dorsolateralnog pontinog tegmentuma nazvanog sublaterodorsalna jezgra (SLD) u modelu štakora. Za vrijeme NREM faze spavanja i budnog stanja ova

jezgra je inhibirana utjecajem GABA-nergičnih REM - off neurona smještenih u SLD jezgri, dubokim mezencefaličkim jezgrama (DMN), retikularnoj formaciji ponsa i VLPAG. U drugom modelu predloženom od Lu i suradnika postoji flip-flop prekidač između GABA-nergičnih REM – off neurona u DM, VLPAG, LPT i GABA-nergičnih REM – on neurona u SLD i dorzalnom proširenju od SLD nazvanog precoeruleus u modelu štakora. Ova zajednička inhibitorna populacija neurona ponaša se kao flip-flop prekidač (16). Prve pojave REM faze bilježe se u području hipokampusa i povezane su sa početkom atonije mišića. REM – on populacija neurona šalje projekcijska vlakna u područja bazalnog telencefalona i prema jezgrama produžene moždine i leđne moždine koje dovode do atonije mišića (17).

Istraživanja na ljudima korištenjem tehnologije mjerenja regionalnog protoka krvi kroz mozak (rCBF) za vrijeme REM faze spavanja otkrivena su područja u mozgu sa povećanom aktivnošću. Povećana aktivnost zabilježena je u anteriornom cingularnom korteksu, posteriornom dijelu parietalnog operkula, amigdali i entorinalnom korteksu koji ju okružuje, talamičkim jezgrama, dorzalnom mezencefalonu i tegmentumu ponsa. Smanjena aktivnost korištenjem ove metode uočena je u području precuneusa i pridruženom posteriornom cingularnom korteksu, u velikim područjima dorzolateralnog prefrontalnog korteksa i u parietalnom korteksu posebno supramarginalnom girusu. Najveća aktivnost zabilježena je u lijevoj amigdali, lijevom talamusu i tegmentumu ponsa. Lijevo strana dominacija mogla bi biti rezultat toga što su svi ispitanici bili dešnjaci u ovom istraživanju. Centralne i glavne strukture koje aktiviraju REM fazu dolaze iz jezgara mezopontine retikularne formacije. Ove jezgre aktiviraju talamičke jezgre koje pokreću aktivnost moždane kore. Velika aktivnost u području amigdale do sada nije objašnjena i prikazana kod ljudi. Važne aferentne živčane veze koje dolaze iz područja dorzalnog ponsa i intralaminarnih jezgara talamusa prima amigdala, te bi one mogle imati ulogu u njezinoj aktivaciji. Amigdala šalje nazad brojna eferentna vlakna prema subkortikalnim strukturama kao što su hipotalamus i raznim jezgrama moždanog debla za koje se smatra da induciraju autonomne promjene karakteristične za REM fazu spavanja. Amigdala također ima i brojne recipročne veze sa različitim kortikalnim područjima. Formacija i konsolidacija pamćenja povezana sa emocionalnim karakteristikama smatra se još jednom ulogom amigdale na način da regulira spremanje u dugoročno pamćenja u razne moždane regije. Regije moždane



kore koje su pokazale smanjenu aktivaciju za vrijeme REM faze ne primaju nikakva eferentna vlakna iz amigdale za razliku od područja sa povećanom aktivnošću koja imaju veliku povezanost sa amigdalom što sugerira na važnu ulogu amigdalokortikalne interakcije za vrijeme REM faze spavanja. Takva interakcija mogla bi dovesti do reaktivacije afektivne komponente pamćenja dovodeći do konsolidacije pamćenja (18).

### **3. FIZIOLOŠKE PROMJENE ZA VRIJEME SPAVANJA**

Brojne fiziološke promjene događaju se za vrijeme NREM i REM faze spavanja. One se mogu podijeliti na promjene u somatskom i autonomnom živčanom sustavu. Osnovne promjene autonomnog živčanog sustava koje su događaju su povećanje parasimpatičkog tonusa i smanjenje simpatičke aktivnosti za vrijeme NREM faze sa još dodatnim povećanjem parasimpatičkog tonusa i smanjenja simpatičke aktivnosti sa dolaskom REM faze spavanja. Međutim, simpatička aktivnost se povremeno poveća za vrijeme REM faze spavanja. Simpatička aktivnost u mišićima i krvnim žilama kože smanjena je za vrijeme NREM faze, ali je povećana za vrijeme REM faze spavanja. Neuronu zaduženi za regulaciju disanja u području ponto-medularne regije pokazuju smanjenu aktivnost za vrijeme NREM i REM faze spavanja. Tonus mišića gornjeg dišnog sustava se postepeno smanjuje za vrijeme NREM i potpuno nestaje nastupom REM faze spavanja rezultirajući povećanju otpora gornjeg dišnog sustava. Respiracijski odgovor organizma na hiperkapniju i hipoksiju se smanjuje za vrijeme NREM faze i još značajnije je smanjen u REM fazi spavanja. Respiracijski volumen i alveolarna ventilacija smanjeni su za vrijeme spavanja. Respiracija je ranjiva za vrijeme spavanja i nerijetko se mogu pojaviti periodi apneje posebno u početku spavanja i u REM fazi spavanja. Puls, krvni tlak, udarni volumen srca i periferna vaskularna rezistencija smanjuju se u NREM fazi i dodatno padaju za vrijeme REM faze spavanja. Moždani protok krvi i moždani metabolizam za glukozom i kisikom padaju u NREM fazi, ali za vrijeme REM faze dolaze na istu razinu kao u budnom stanju. Sve ove hemodinamičke promjene koje se događaju za vrijeme spavanja uzrok su povećanog mortaliteta u ranim jutarnjim satima prije buđenja posebno kod kroničnih kardiovaskularnih bolesnika. Hormon rasta izlučuje se skokovito za vrijeme NREM faze i to u prvoj trećini spavanja. Prolaktin se izlučuje 30 do 90 minuta nakon početka spavanja. Izlučivanje kortizola inhibirano je za vrijeme spavanja. Tireoidni stimulirajući hormon ima svoj pik izlučivanja početkom spavanja i kasnije se postepeno smanjuje. Razina testosterona kod muškaraca se povećava za vrijeme spavanja, ali nije otkrivena nikakva poveznica između razine gonadotropnih hormona i ciklusa spavanja i budnosti. Najveća razina sekrecije melatonina, hormona kojeg proizvodi epifiza, je u ranim jutarnjim satima između tri i pet te se smanjuje na početnu razinu tijekom dana. Temperatura tijela pada za vrijeme spavanja i najnižu vrijednost doseže za vrijeme trećeg ciklusa spavanja.

Termoregulacija je održana za vrijeme NREM faze spavanja dok za vrijeme REM faze ona ne postoji. Za vrijeme REM faze spavanja kod muškaraca se pojavljuje erekcija penisa dok kod žena dolazi do erekcije klitorisa (16).

## **4. NEUROANATOMIJA I HISTOLOŠKA OSNOVA SNOVA**

Brojne moždane strukture i različiti neurotransmiteri pokazali su da imaju ključnu ulogu u regulaciji procesa spavanja i ciklusu spavanja-budnosti. Eksperimenti na životinjama koji su uključivali stimulacije i lezije moždanih struktura pomogli su nam u razumijevanju njihove uloge u procesu spavanja. Razna istraživanja su u tijeku s ciljem da otkriju i objasne još neriješena pitanja regulacije spavanja, funkcije spavanja i moždane organizacije. U ovom poglavlju bit će prikazane moždane strukture i njihova uloga u regulaciji spavanja (19).

### **4.1. Moždano deblo**

U moždanom deblu nalaze se uzlazni moždani putevi koji kontroliraju svijest i budnost nazvani „ascending reticular activating system“ (ARAS). Ova nakupina neurona šalje svoja projekcijska vlakna u talamus i bazalni telencefalon stvarajući dva moždana puta (20). Prvi moždani put penje se dorzalno kroz lateralni hipotalamus do bazalnog telencefalona. Najvažnije komponente ovog puta čine kolinergični neuroni smješteni u pedunkulopontinoj tegmentalnoj jezgri (PPT) i laterodorzalnoj tegmentalnoj jezgri (LDT) u mezopontinom tegmentumu. PPT i LDT šalju ekscitacijske kolinergične projekcije u mnoge talamičke jezgre koje imaju široku projekciju u korteks (21). Aktivacijom ove skupine neurona sprječava se inhibitorna aktivnost interneurona i time se omogućuje osjetna talamokortikalna transmisija. Za vrijeme budnosti znatno je povećana aktivnost ovih neurona, dok za vrijeme SWS aktivnost se smanjuje i ponovno povećava u REM fazi sna. Drugi moždani put čine monoaminergični neuroni locus coeruleus (LC), jezgra koja sadrži najveću koncentraciju noradrenergičkih neurona u mozgu, dopaminergički neuroni ventralne periakveduktalne sive tvari, serotoninergične dorzalne i mediane raphe jezgre i histaminergični neuroni u tuberomamilarnoj jezgri (TMN). Neuroni svih ovih grupa aktivni su za vrijeme budnosti i postaju neaktivni za vrijeme REM faze sna. Njihove projekcije odlaze rostralno kroz lateralni hipotalamus čiji neuroni imaju projekcijska vlakna za bazalni telencefalon, korteks i nazad u centre za svijesti moždanog debla. Lateralni hipotalamus sadrži dvije skupine neurona. Neuroni koji sadrže oreksin su aktivni za vrijeme budnosti i povećavaju aktivnost neurona TMN, LC i jezgre dorsale raphe. Drugu skupine čine neuroni koji sadrže melanin – koncentrirajući hormon koji je aktivan za vrijeme REM faze i inhibira uzlazni monoaminergični sustav (19,22).

#### **4.2. Suprahijazmatska jezgra (SCN)**

Poznata su dva osnovna mehanizma modulacije spavanja: homeostatski i cirkadijani mehanizam. Homeostatski mehanizam se opisuje kao potreba za spavanjem koja se povećava za vrijeme budnosti i spavanjem se oslobađa. Jedna neprospavana noć povećat će potrebu za snom i kada se ostvare uvjet za san on će biti produženog trajanja i intenziteta da nadoknadi izgubljeni san. Stanična osnova i regulacija ovog mehanizma nije poznata (22). Sa druge strane glavna struktura koja kontrolira cirkadijani mehanizam nalazi se u SCN u anteriornom dijelu hipotalamusa. SCN kontrolira cirkadijalni ritam multisinaptičkim projekcijama prema centrima za kontrolu spavanja. Najgušće projekcije SCN završavaju u području subparaventricularne zone (SPZ). SPZ sastoji se od dorzalnog i ventralnog dijela. Lezijom dorzalnog SPZ dolazi do gubitka cirkadijalnog ritma kontrole tjelesne temperature, ali se zadržava kontrola ciklusa spavanja i budnosti koja je izgubljena ako dođe do lezije ventralnog SPZ i SCN. Ventralni SPZ i SCN šalju projekcijska vlakna i prema dorzomedijalnoj hipotalamičkoj jezgri (DMH). Projekcijska vlakna DMH odlaze prema lateralnom hipotalamusu, gdje se nalazi neuroni koji sadrže neurotransmiter oreksin, i prema ventrolateralnoj preoptičkoj jezgri (VLPO) koja se smatra centrom za kontrolu budnosti i spavanja. Sva ova otkrića pokazala su da SCN kontrolira cirkadijalnu termoregulaciju svojim projekcijama u dorzalni SPZ, regulacija ritma melatonina kontrolirana je direktnim projekcijama u paraventricularnu hipotalamičku jezgru dok je kontrola ciklusa budnosti i spavanja regulirana direktnim i indirektnim projekcijama iz ventralnog SPZ prema DMH(19,22).

#### **4.3. Lateralna preoptička jezgra i mediana preoptička jezgra**

Neurološka aktivnost centara za budnost značajno pada za vrijeme spavanja. Ključnu ulogu u inhibiciji centara za budnost imaju neuroni lateralne i mediane preoptičke jezgre. Istraživanja su pokazala da je aktivnost neurona preoptičke regije visoka za vrijeme spavanja. Pokazalo se da 76% neurona mediane preoptičke jezgre ima povećanu aktivnost za vrijeme spavanja u usporedbi sa onom u budnom stanju. Većina neurona preoptičke regije sintetiziraju inhibitorni neurotransmiter GABA pomoću kojeg vrše inhibitornu kontrolu centara za budnost za vrijeme spavanja kada im je aktivnost najveća (23).

#### **4.4. Ventrolateralna preoptička jezgra (VLPO)**

Ova važna jezgra smještena je u preoptičkoj regiji prednjeg dijela hipotalamusa. Lezijom neurona VLPO dolazi do insomnije i fragmentacije sna. VLPO sadrži dvije skupine neurona, prva skupina neurona koja se nalazi unutar jezgre VLPO šalje projekcijska vlakna u TMN i povezana je sa nastankom SWS. Druga skupina neurona difuzno smještena dorzalno i medialno od VLPO povezana je sa neuronima LC i dorzalnim i medianim raphe jezgrama. Neuroni smješteni u VLPO sadrže inhibitorni neurotransmiter GABA i galanin. Interakcija između neurona VLPO i neurona moždanog debla pokazala je obostranu inhibiciju, te se ovi moždani putovi ponašaju kao flip-flop prekidač budnosti i spavanja. Flip-flop prekidač stabilan je samo u krajnjem stadiju u kojem jedna skupina inhibira drugu i izbjegava stanje između. Neuroni lateralnog hipotalamusa koji sadrže neurotransmiter oreksin pokazali su stabilizacijsku ulogu prekidača djelujući na monoaminergične neurone moždanog debla (24).

## **5. NEUROTRANSMITERI I NEUROMODULATORI SNA**

### **5.1. Gama-aminobutirna kiselina (GABA)**

GABA je glavni inhibitorni neurotransmiter u mozgu. Hipnotici i anestetici potiču spavanje vežući se na GABA<sub>A</sub> receptore. Aktivacija GABA<sub>A</sub> receptora pojačava SWS (25). GABA-nergični neuroni smješteni u području bazalnog telencefalona i preoptičkog područja elektrofiziološkim snimanjem pokazali su puno veću aktivnost za vrijeme SWS nego u budnosti (26). GABA je prisutna i u inhibitornim talamokortikalnim interneuronima talamusa (27). Smatra se da se modulacija spavanja pomoću GABA odvija direktnim i indirektnim putem. Indirektna inhibicija neurona koji održavaju budnost odvija se djelovanjem GABA na postero lateralni hipotalamus, koji ima brojne projekcije u centre za održavanje budnosti, dok se direktna inhibicija takvih centara poput TMN i LC odvija izravnim projekcijama GABA-nergičnih neurona bazalnog telencefalona i preoptičkog područja (28).

### **5.2. Acetilholin (Ach)**

Istraživanja su pokazala da je količina ekstracelularnog Ach u mozgu puno veća za vrijeme REM faze spavanja nego u budnosti i SWS. Mikroinjekcija karbakola (kolinomimetik) u područje dorzalnog ponsa u mačaka izazvat će stanje slično REM fazi spavanja. Mehanizam kojim Ach djeluje na modulaciju spavanja smatra se da dolazi od njegovog djelovanja na GABA-nergične neurone moždanog debla koji kontroliraju REM fazu spavanja. Ach djeluje ekscitacijski na GABA-nergične neurone moždanog debla i pokazalo se da injekcijom muskarinskog anatagonista atropina dolazi do potpune blokade REM faze spavanja (29).

### **5.3. Histamin**

Glavni izvor histaminu u mozgu su neuroni smješteni u TMN posteriornog hipotalamusa. Histamin ima ulogu u održavanju budnosti djelujući na H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> receptore aktivirajući brojne centre za održavanje budnosti. Farmakološka istraživanja su pokazala da se inhibicijom histamina inducira spavanja, odnosno antihistaminici koji djeluju na H<sub>1</sub> receptore mogu izazvati stanje somnolencije (30).

#### **5.4. Noradrenalin (NA)**

NA djeluje na  $\alpha$ -1 adrenoreceptore koji su povezani sa depolarizacijom membrane zatvaranjem  $K^+$  kanala dok je djelovanje na  $\alpha$ -2 adrenoreceptore povezano sa hiperpolarizacijom membrane otvarajući  $K^+$  kanale. Antagonisti  $\alpha$ -1 adrenoreceptora potiču spavanje blokirajući postsinaptičko djelovanje NA na drugi neuron. Antagonisti  $\alpha$ -2 adrenoreceptora odgađaju san. Analize su pokazale da količine ekstracelularnog NA progresivno opadaju od budnosti prema spavanju (31).

#### **5.5. Citokini i hormoni**

Faktori rasta koji su pokazali utjecaj u modulaciji sna su molekule interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) i oslobađajući hormon hormona rasta (GHRH). Farmakološka istraživanja su pokazala da centralna ili sistemska primjena GHRH pojačava SWS. GHRH ima utjecaj na sniženje snage delta valova za vrijeme SWS, ali ne i za vrijeme REM faze spavanja (32). TNF i interleukini, koji spadaju u skupinu citokina povezanih sa upalnim odgovorom i koji imaju važnu zadaću u imunološkom sustavu, pokazali su i ulogu u modulaciji ciklusa budnosti i spavanja. Egzogen primjena TNF- $\alpha$  ili IL-1 $\beta$  produljuje SWS dok njihova inhibicija značajno smanjuje količinu sna. Deprivacijom sna količina ovih citokina značajno se povećava u odnosu na kontrolnu skupinu (19).

#### **5.6. Anandamid (ANA)**

ANA je prvi opisani endokanabinoid koji je pokazao utjecaj na spavanje i ukazao na ulogu kanabinoida u produljenju SWS i REM faze spavanja. Prva istraživanja na štakorima pokazala su da injekcijom antagonista  $CB_1$  kanabinoidnih receptora dolazi do značajnog produljenja budnosti i skraćenja SWS. Suprotni učinak ovome nastao je kada su štakori dobili intracerebroventrikularnu injekciju ANA te je došlo do skraćenja budnosti i produljenja SWS i REM faze spavanja. Blokiranjem  $CB_1$  kanabinoidnih receptora upotrebom antagonista prije injekcije ANA spriječilo je uspavljajući učinak ANA i time potvrdilo njegov utjecaj na indukciju spavanja (33). Mehanizam djelovanja ANA nije sasvim razjašnjen ali se smatra da se ANA veže za  $CB_1$  kanabinoidne receptore, lokalizirane u ponsu i bazalnom telencefalonu, i aktivira kolinergične neurone tih područja (34). Otpuštanje Ach iz moždanog debla i bazalnog telencefalona događa se za vrijeme spavanja i moguće je da ovo uzrokuje talamičko induciranu kortikalnu desinkronizaciju (35).



## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojem mentoru dr. sc. Antonu Glasnoviću na podršci, savjetima i ispravicima kroz ovaj mukotrpan period pisanja diplomskog rada, te Zavodu za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu i svim njegovim članovima na pomoći u odabiru teme i odobravanju iste.

Zahvaljujem naravno i svojoj obitelji koja je uvijek bila uz mene tijekom cijelog mog školovanja i podupirala me u svim mojim odlukama. Velika zahvala i mojoj curi Marini i prijateljima koji su me strpljivo slušali i savjetovali kada je bilo najpotrebnije.

## **7. LITERATURA:**

1. Flaskerud JH. Dreaming. *Issues Ment Health Nurs*. 2018.;39(5):450–3.
2. Ruby PM. Experimental research on dreaming: State of the art and neuropsychanalytic perspectives. *Front Psychol*. 2011.;2(NOV):1–10.
3. The Science Behind Dreaming - Scientific American [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2020.]. Dostupno na: <https://www.scientificamerican.com/article/the-science-behind-dreaming/>
4. Spoomaker VI. A cognitive model of recurrent nightmares. *Int J Dream Res*. 2008.;1(1):15–22.
5. The Characteristics of Sleep | Healthy Sleep [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2020.]. Dostupno na: <http://healthysleep.med.harvard.edu/healthy/science/what/characteristics>
6. Desai R, Tailor A, Bhatt T. Effects of yoga on brain waves and structural activation: A review. *Complement Ther Clin Pract*. 2015.;21(2):112–8.
7. Brain Basics: Understanding Sleep | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2020.]. Dostupno na: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Understanding-Sleep>
8. Mcnamara P, Johnson P, McLaren D, Harris E, Beauharnais C, Auerbach S. Rem and nrem sleep mentation. Sv. 92, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2010. 69–86 str.
9. Kavanau JL. REM and NREM sleep as natural accompaniments of the evolution of warm-bloodedness. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002.;26(8):889–906.
10. The stages of sleep - Sleep Cycle alarm clock [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2020.]. Dostupno na: <https://www.sleepcycle.com/sleep-science/the-stages-of-sleep/>
11. Zinchenko VP. Physiology and psychology of activity. *Usp Fiziol Nauk*. 2005.;36(2):102–9.
12. Le Bon O. Relationships between REM and NREM in the NREM-REM sleep cycle: a review on competing concepts. *Sleep Med*. 2020.;70:6–16.
13. NREM Sleep - Stages 1, 2 & 3 [Internet]. [citirano 19. kolovoz 2020.]. Dostupno na: <https://sleephabits.net/nrem-sleep?sfa>
14. De Gennaro L, Ferrara M. Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*. 2003.;7(5):423–40.
15. REM Sleep (AKA Paradoxical Sleep) [Internet]. [citirano 19. kolovoz 2020.]. Dostupno na: <https://sleephabits.net/rem-sleep>
16. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res*. 2010.;131(2):126–40.
17. Durán E, Oyanedel CN, Niethard N, Inostroza M, Born J. Sleep stage dynamics in neocortex and hippocampus. *Sleep*. 2018.;41(6):1–11.
18. Maquet P, Peters JM, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, i ostali. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*. 1996.;383(6596):163–6.
19. Eric Murillo-Rodriguez, Oscar Arias-Carrion, Abraham Zavala-Garcia, Andrea Sarro-

- Ramirez, Salvador Huitron-Resendiz. Basic Sleep Mechanisms: An Integrative Review. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012.;12(1):38–54.
20. Wijdicks EFM. The Ascending Reticular Activating System. *Neurocrit Care*. 2019.;31(2):419–22.
  21. Leite-Almeida H, Valle-Fernandes A, Almeida A. Brain projections from the medullary dorsal reticular nucleus: An anterograde and retrograde tracing study in the rat. *Neuroscience*. 2006.;140(2):577–95.
  22. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: Sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms*. 2006.;21(6):482–93.
  23. Suntsova N, Guzman-Marin R, Kumar S, Alam MN, Szymusiak R, McGinty D. The median preoptic nucleus reciprocally modulates activity of arousal-related and sleep-related neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *J Neurosci*. 2007.;27(7):1616–30.
  24. Lu J, Greco MA, Shiromani P, Saper CB. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *J Neurosci*. 2000.;20(10):3830–42.
  25. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*. 2002.;111(2):231–9.
  26. Mohs EJ, Karlsson K, Blumberg MS. The preoptic hypothalamus and basal forebrain play opposing roles in the descending modulation of sleep and wakefulness in infant rats. *Eur J Neurosci*. 2006.;23(5):1301–10.
  27. Steriade M, Contreras D, Amzica F. Synchronized sleep oscillations and their paroxysmal developments. *Trends Neurosci*. 1994.;17(5):201–7.
  28. Henny P, Jones BE. Vesicular glutamate (VGLut), GABA (VGAT), and acetylcholine (VAChT) transporters in basal forebrain axon terminals innervating the lateral hypothalamus. *J Comp Neurol*. 01. lipanj 2006.;496(4):453–67.
  29. Marks GA, Sachs OW, Birabil CG. Blockade of GABA, type A, receptors in the rat pontine reticular formation induces rapid eye movement sleep that is dependent upon the cholinergic system. *Neuroscience*. 2008.;156(1):1–10.
  30. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K, Sakurada Y, Itoh M, Watanabe T, i ostali. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: Functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci*. 2002.;72(4–5):409–14.
  31. Nelson Laura E. BA, Lu Ph.D. ,Jun MD, Guo Tianzhi MD, Saper Ph.D. ,Clifford B. MD, Franks Nicholas P. PD, Maze Ch.B., F.R.C.P., F.R.C.A. F.MedSci. ,Mervyn MB. The  $\alpha$ 2-Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine Converges on an Endogenous Sleep-promoting Pathway to Exert Its Sedative Effects. *Anesthesiology*. 2003.;98(2):428–36.
  32. Frieboes RM, Murck H, Schier T, Holsboer F, Steiger A. Somatostatin impairs sleep in elderly human subjects. *Neuropsychopharmacology*. 1997.;16(5):339–45.
  33. Santucci V, Storme JJ, Soubrié P, Le Fur G. Arousal-enhancing properties of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A in rats as assessed by electroencephalographic spectral and sleep-waking cycle analysis. *Life Sci*. 1996.;58(6):0–7.
  34. Acquas E, Pisanu A, Marrocu P, Di Chiara G. Cannabinoid CB1 receptor agonists increase rat cortical and hippocampal acetylcholine release in vivo. *Eur J Pharmacol*. 2000.;401(2):179–85.

35. Murillo-Rodríguez E, Millán-Aldaco D, Di Marzo V, Drucker-Colín R. The anandamide membrane transporter inhibitor, VDM-11, modulates sleep and c-Fos expression in the rat brain. *Neuroscience*. 2008.;157(1):1–11.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam u Đakovu 16.11.1995. Pohađao sam osnovnu školu „Josipa Antuna Čolnića“ u Đakovu i nakon toga završio prirodoslovno-matematičku gimnaziju „Antuna Gustava Matoša“ također u Đakovu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam akademske godine 2013./2014. Za vrijeme studiranja bio sam demonstrator četiri godine na Katedri „Temelji neuroznanosti“, tri godine demonstrator na Katedri „Fiziologija i imunologija“ i dvije godine demonstrator na Katedri „Histologija i embriologija“ Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Sudjelovao sam u nekoliko regionalnih i europskih medicinskih kongresa od kojih bih volio istaknuti CIRSE- *Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe* u Lisabonu 2018. i drugi put u Barceloni 2019.