

Opće moždane funkcije: uzalzni aktivacijski sustavi, EEG, stupnjevi budnosti i stanja svijesti

Ciklične promjene aktivnosti su temeljno obilježje života, a te ciklične promjene skupno nazivamo **bioritmovima**. Svaku cikličku aktivnost možemo definirati periodom, tj. razdobljem unutar kojeg se odvije puni krug (ciklus) aktivnosti. Ciklus što traje otprilike jedan dan (= 24 sata), npr. ciklus budnosti i spavanja, ima **cirkadijani period** (od lat. circa = oko, otprilike; dies = dan). Dulje (manje učestale) periode nazivamo **infradijanim** (lat. infra = ispod, manje), a kraće (učestalije) periode nazivamo **ultradijanim** (lat. ultra = preko, više). Očigledno, nazivi manje i više odnose se na učestalost (češće ili rjeđe od jednom dnevno). Jednostavni bioritmovi s ultradijanim periodima su npr. ritmična spontana aktivnost srca ili ritmični obrasci lokomocije. Najvačniji primjer bioritma s cirkadijanim periodom je ciklus budnosti i spavanja.

Budnost i spavanje su stanja svijesti i stanja ponašanja

Svjesno, budno stanje zapravo predstavlja *niz stanja svijesti i stupnjeva budnosti* – od pospanosti i opuštenosti do pojačane budnosti i usmjerene pozornosti. I *spavanje je zapravo skup različitih stanja* što su također posljedica *aktivnih* moždanih procesa (a ne tek puklo i privremeno “utruće” moždanih funkcija). Spavanje nije jednostavna i jednoznačna fiziološka funkcija (poput micanja prstiju ili slušanja), nego *spavanje ima stadije, a svaki stadij odgovara jednom stanju svijesti* (ili stanju ponašanja – engl. behavioral state) što je *skup fizioloških procesa*. Stanje svijesti (= stanje ponašanja) upravo i definiramo na temelju ustrojstva i interakcija tih fizioloških procesa, a poremećaji spavanja (kao i drugi poremećaji svijesti) se očituju kao poremećaji ustrojstva dotičnog stanja.

Nadalje, *promjene stanja svijesti praćene su promjenama fizioloških procesa u moždanoj kori* – električna aktivnost moždane kore je različita u različitim fazama i stadijima ciklusa budnosti i spavanja. Te različite vidove električne aktivnosti možemo zabilježiti i snimiti kao **elektroencefalografske (EEG) valove**, kao **izazvane (evocirane) potencijale** ili kao pojedinačnu aktivnost različitih vrsta neurona moždane kore i talamusa. Osobito važnu ulogu u upoznavanju temeljnih obilježja ciklusa budnosti i spavanja imaju EEG valovi, što su odraz aktivnosti golemog broja neurona moždane kore (točnije, aktivnosti talamokortikalnog sustava).

EEG valovi se temelje na skupnim električnim svojstvima neurona moždane kore

Razlikujemo dvije skupine obilježja strukturnog i funkcionalnog ustrojstva moždane kore:

1. Pojedinačna područja moždane kore imaju *specifična* obilježja građe i funkcije i specifične neuronske veze, pa stoga i specifičnu ulogu u cjelokupnom ponašanju.
2. Neka strukturno-funkcionalna obilježja zajednička su svim dijelovima moždane kore, pa stoga omogućuju

pojavu tzv. *skupnih (kolektivnih) svojstava velikih populacija neurona* moždane kore.

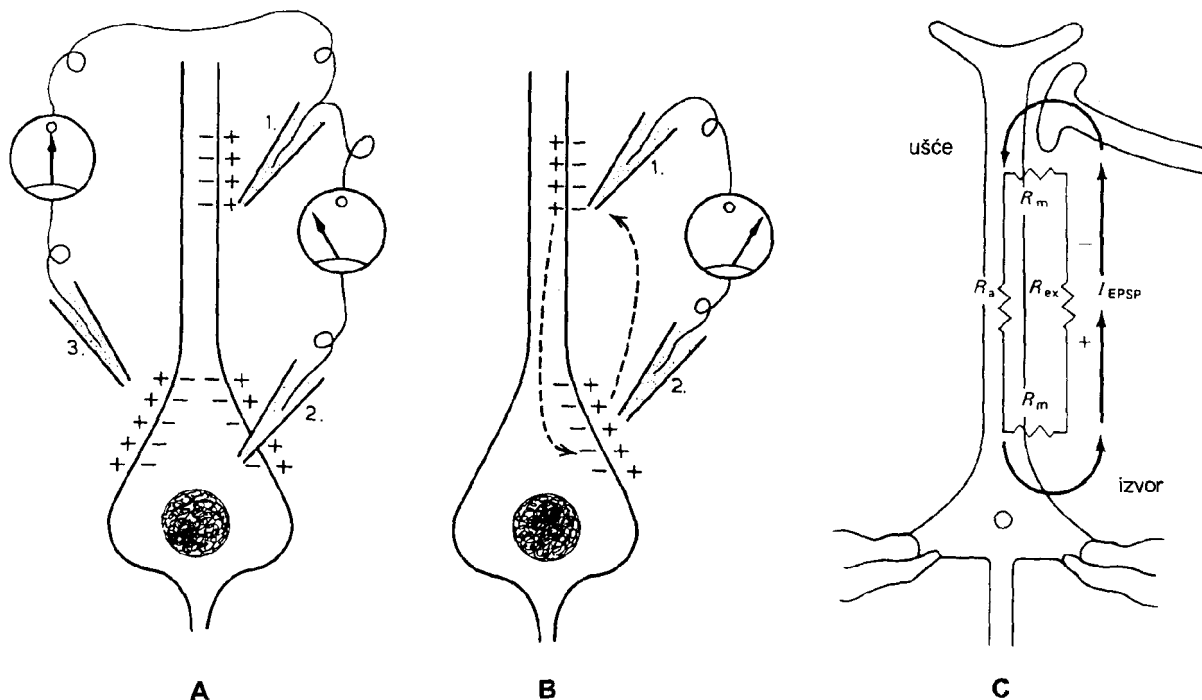
Skupna električna svojstva održavaju neka opća načela ustrojstva cijele moždane kore, a bilježimo ih kao elektroencefalogram (EEG) – slično kao što je EKG zapis skupnih električnih svojstava srčanih mišićnih stanica. *EEG je zapis promjena izvanstaničnog protoka struje, što nastaju uslijed trajne i istodobne električne aktivnosti golemog broja pojedinačnih neurona moždane kore.* Taj izvanstanični protok struje snimamo kao *površinske potencijale zabilježene makroelektrodama postavljenim na meki oglavak*. Površinski potencijali zabilježeni jednom makroelektrodom poglavito su odraz aktivnosti neurona smještenih u području ispod te elektrode. Ti potencijali su odraz *postsinaptičkih*, a ne akcijskih potencijala u moždanoj kori. Frekvencija tih potencijala, tj. EEG valova, mijenja se u rasponu od 1 do 50 Hz, a amplitude EEG valova se mijenjaju u rasponu od 20 do 100 μ V.

Postsinaptički potencijali piramidnih neurona moždane kore imaju ključnu ulogu u nastanku EEG valova

Moždano tkivo djeluje kao volumni vodič, a izvanstanične struje teku od mirujućeg dijela membrane (“izvora”) prema depolariziranom dijelu membrane (“ušću”)

U djelatnoj moždanoj kori neprekidno nastaju raznoliki električni potencijali. Membranski potencijal u mirovanju se može zabilježiti tek ako je jedna elektroda izvan, a druga unutar stanice – dvije izvanstanične elektrode neće zabilježiti nikakvu promjenu membranskog potencijala. Međutim, ako jedan dio stanične membrane promijeni polarnost u odnosu na druga područja membrane, nastaje razlika potencijala i između ta dva mjesta kroz izvanstaničnu tekućinu poteče struja što se može zabilježiti i izvanstaničnim elektrodama (sl. 19-1). Struja teče od neaktivnog područja stanične membrane kroz izvanstanični otpornik (tj. izvanstaničnu tekućinu) prema depolariziranom području membrane. Depolarizirano područje membrane, kroz koje struja utječe u stanicu, je **ušće** (engl. sink), a pasivno područje membrane, kroz koje struja istječe iz stanice i potom kroz izvanstaničnu tekućinu teče prema depolariziranom dijelu membrane, je **izvor** (engl. source). Kako je mozak velikim dijelom sastavljen od vode, tj. otopine elektrolita, moždano tkivo djeluje kao *volumni vodič*, pa se izvanstanične struje kroz taj vodič prenose na prilično velike udaljenosti. No, veličina nastalog izvanstaničnog polja električnog potencijala bitno ovisi o veličini neurona i geometrijskom rasporedu njegovih dendrita (sl. 19-2). Što je to izvanstanično polje potencijala veće, to ga lakše bilježimo izvanstaničnim elektrodama.

Posebna svojstva piramidnih neurona moždane kore omogućuju pojavu EEG valova



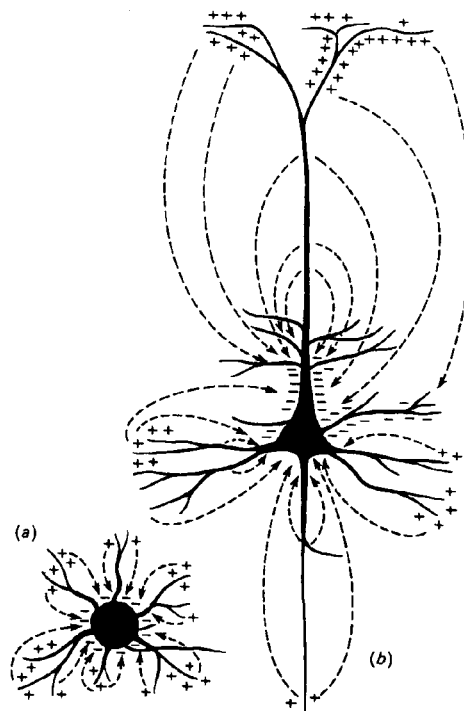
Slika 19-1. A) Membrana »mirujućeg« piramidnog neurona ima određeni potencijal u mirovanju (što ga bilježimo kao razliku potencijala između 1. i 2. elektrode), ali kroz izvanstaničnu tekućinu ne teče struja (pa nema razlike potencijala između 1. i 3. elektrode). B) Dio membrane apikalnog dendrita je depolariziran, pa kroz izvanstaničnu tekućinu poteče struja i bilježimo razliku potencijala između 1. i 2. elektrode. C) Kroz izvanstaničnu tekućinu (duž apikalnog dendrita) protječe struja (I_{EPSP}) od izvora (pasivni dio membrane) prema ušću (depolarizirani dio membrane); R_m je membranski otpor, R_a je otpor citoplazme, a R_{ex} je otpor izvanstanične tekućine. Nacrtno prema Bindmann i Lippold (1981) i Kandel i sur. (1991).

U duboko anestetizirane pokusne životinje (mačke, majmuna), membranski potencijal velikih piramidnih neurona može iznositi i -75 mV. No, tijekom normalne aktivnosti, prosječni je membranski potencijal niži (-60 do 65 mV), jer na stanicu trajno djeluju ekscitacijski presinaptički aksoni (subliminalna depolarizacija), a također i različiti inhibicijski aksoni. Zbog toga membranski potencijal u mirovanju zapravo *trajno oscilira* oko vrijednosti što je blizu praga za nastanak akcijskog potencijala. Takve trajne varijacije membranskog potencijala, praćene povremenim okidanjem akcijskih potencijala, obično označavamo kao **spontanu aktivnost neurona**.

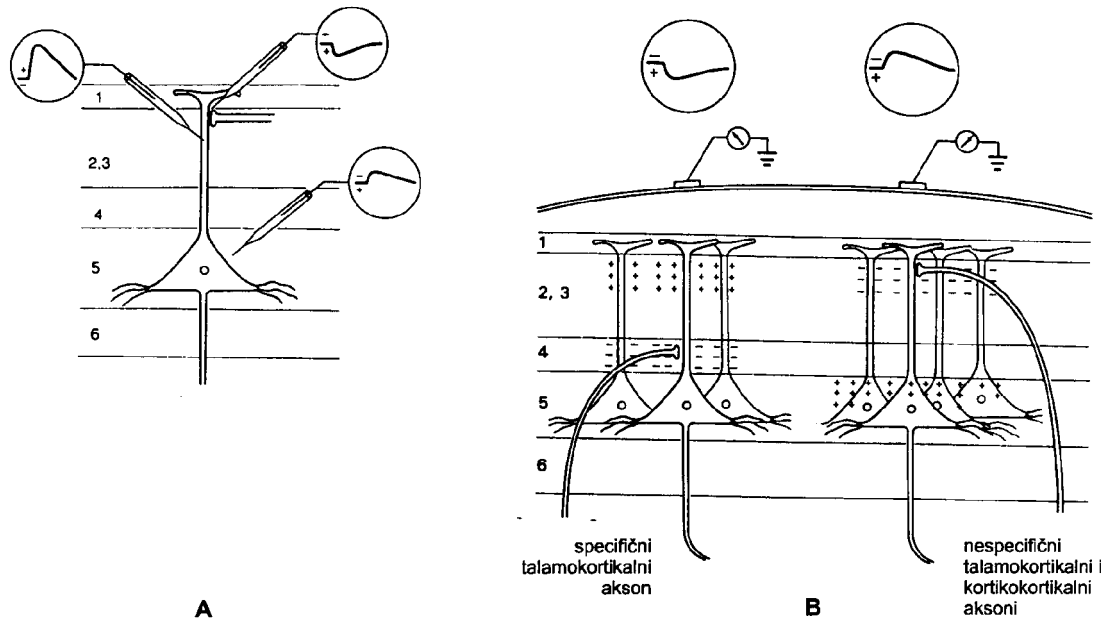
Neurofiziolozi (i snimatelji EEG valova) rječu "spontano" označavaju neuralnu aktivnost što se odvija u odsutnosti bilo kakvih opažljivih (ili namjerno izazvanih) izvanjskih podražaja, tj. u odsustvu aferentne aktivnosti. Nadalje, mnogi neurofiziolozi izraz "spontano" radije rabe samo za opis stvarno spontane (autohtone, endogene) aktivnosti dotičnog neurona, npr. kod stanica što djeluju kao predvodnici (engl. pacemakers), a tekuću moždanu aktivnost opisuju izrazom **trajna aktivnost** (engl. sustained activity) ili još češće **pozadinska aktivnost** (engl. background activity). Pritom se ta pozadinska aktivnost smatra posljedicom kontinuiranih promjena postsinaptičkih potencijala kortikalnih neurona.

U usporedbi sa spinalnim motoneuronima, piramidni neuroni moždane kore imaju veći specifični membranski otpor (oko 2.000 Ohm/cm²), pa stoga i dulju vremensku konstantu (oko 8 msec). Zbog toga su postsinaptički potencijali kortikalnih neurona jasno *dvofazni*, tj. kombinacija sekvencijalnih EPSP i IPSP. To je važno stoga što (za razliku od motoneurona ili neurona osjetnih ganglija) kortikalni neuroni često već na jedan presinaptički akcijski

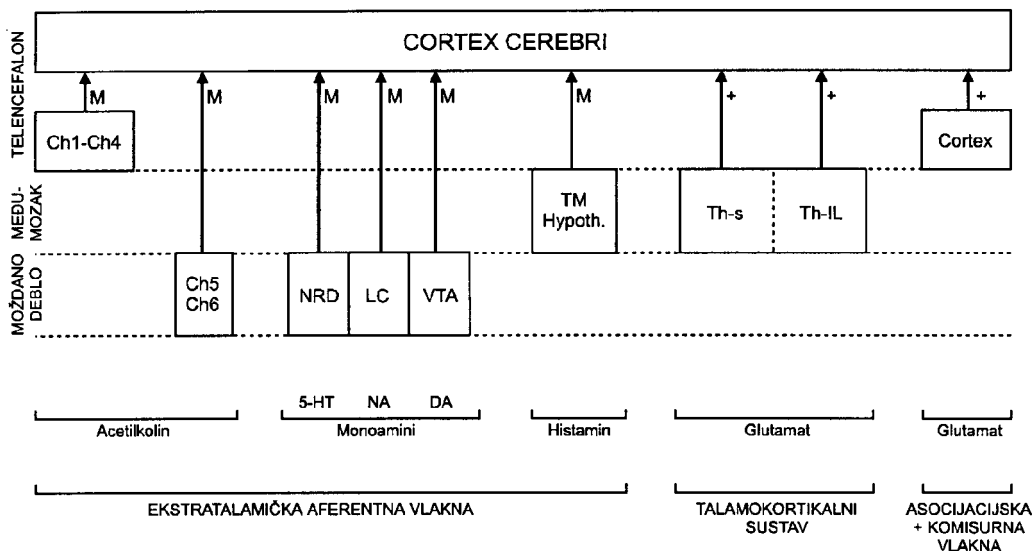
potencijal (ulazni signal) odgovaraju *nizom* postsinaptičkih akcijskih potencijala (izlaznih signala). Pored toga, i smanjivanje i povećavanje učestalosti odašiljanja akcijskih potencijala služi kao pozitivni signal (informacija, neuralna poruka).



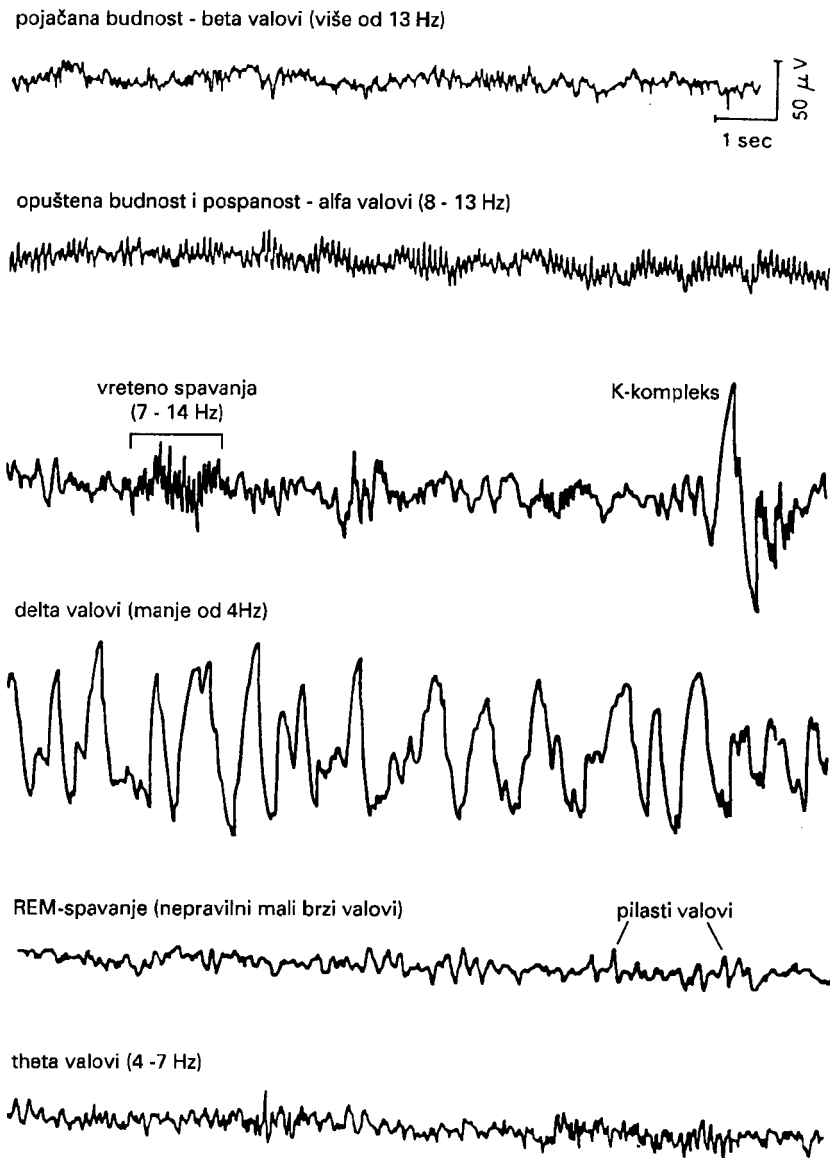
Slika 19-2. Veličina i polariziranost izvanstaničnog polja potencijala ovise o veličini i geometriji interneurona (a) i piramidnih neurona (b). Prema Bindmann i Lippold (1981), uz dopuštenje.



Slika 19-3. A) Polarnost (predznak) zapisa snimljenog izvanstaničnom elektrodom ovisi o položaju elektrode u odnosu na izvor ili ušće izvanstanične struje (na slici lijevo prikazana je unutarstanična elektroda!). Nakon pojave depolarizacije (EPSP) u distalnom dijelu apikalnog dendrita (sloj 2), površinska elektroda bilježi pozitivni otklon, a duboka elektroda (sloj 5) bilježi negativni otklon. **B)** Snimanje kortikalne aktivnosti makroelektrodama postavljenim na meki oglavak (tipično za kliničku primjenu EEG snimanja). Prema konvenciji, negativni potencijali u EEG zapisu prikazuju se kao otkloni prema gore onda kad je elektroda smještena blizu izvora depolarizacije (aktivnih sinapsi) – to prikazuje desni dio slike, gdje nespecifični talamokortikalni ili kortikokortikalni aksoni depolariziraju distalni dio apikalnih dendrita u blizini elektrode (sloj 2). Lijevi dio slike B prikazuje da se depolarizacija (uzrokovana sinapsama specifičnih talamokortikalnih aksona u dubokom sloju 4) što je udaljena od elektrode bilježi kao otklon prema dolje. Dakle, uočite da su i pozitivni i negativni otklon EEG zapisa znakovi depolarizacije (EPSP), ali im se predznak mijenja ovisno o udaljenosti elektrode od mjesta depolarizacije (to vam ističemo stoga što se u zapisima načinjenim unutarstaničnim elektrodama – 8. poglavlje – kao otkloni prema gore bilježe pozitivni potencijali, tj. hiperpolarizacije!). Uočite također da su apikalni dendriti piramidnih neurona poredani kao niz usporednih dipola – na tome se temelji pojava EEG valova, kako je opisano u tekstu. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.



Slika 19-4. Tri velika sustava aferentnih vlakana inerviraju moždanu koru: 1) **ekstratalamička aferentna vlakna** su acetilkolin, monoamini i histamin; 2) **talamokortikalni sustav** obuhvaća projekte specifičnih (Th-S) i »nespecifičnih«, tj. intralaminarnih (Th-IL) jezgara talamusa; 3) **kortikokortikalni sustav** čine asocijacijska i komisurna vlakna moždane kore. Uočite da je glutamat neurotransmiter i talamokortikalnog i kortikokortikalnog sustava te da oba ta sustava *moćno eksitiraju* (+) moždanu koru, dok acetilkolin, monoamini i histamin *moduliraju* (M) *eksitabilnost* neurona moždane kore. NRD = nucleus raphes dorsalis, što sintetizira serotonin (5-HT); LC = locus coeruleus, što sintetizira noradrenalin (NA); VTA = ventralna tegmentalna areja, što sintetizira dopamin (DA); Ch1 = nucleus septalis medialis; Ch2 = nucleus diagonalis verticalis; Ch3 = nucleus diagonalis horizontalis; Ch4 = nucleus basalis Meynert; Ch5 = nucleus tegmenti pedunculopontinus (NTP); Ch6 = nucleus tegmenti dorsolateralis (NTD). Za pojedinosti vidi poglavlja 17. i 18.



Slika 19-7. Poblizi opis EEG valova. Za pojedinosti vidi tekst i kasnije odlomke. Pojednostavljeno prema Shepherd (1988).

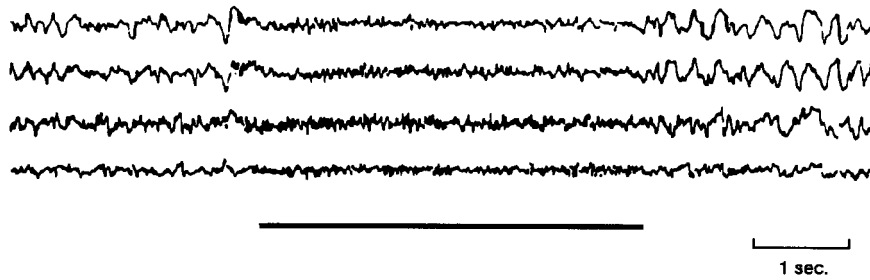
Akcijski potencijali javljaju se u različitim aksonima u različito vrijeme, a velike mase aksona usmjerene su u različitim smjerovima u odnosu na površinu moždane kore. Zbog toga se najčešće njihovi utjecaji na površinski postavljenu makroelektrodu međusobno poništavaju (ne bilježimo promjenu izvanstaničnih potencijala), pa je i njihov doprinos pojavi EEG valova neznatan. Isto tako, interneuroni najčešće imaju zrakasto raspoređene dendrite (i uz to malena dendritička razgranjenja, obično ograničena na jedan ili dva sloja moždane kore). Zbog toga se razlike potencijala između dendrita i tijela interneurona očituju kao “zatvorena” polja izvanstanične struje i također se međusobno poništavaju kad ih bilježimo udaljenom površinskom makroelektrodom.

Ukratko, *površinski zapis električne aktivnosti moždane kore poglavito je odraz neto učinka lokalnih postsinaptičkih potencijala kortikalnih neurona.* Taj površinski zapis može biti pozitivan ili negativan, a javlja se tik ispod makroelektrode ili na određenoj udaljenosti od nje – promjena potencijala zabilježena na površini moždane kore mjerena je neto pada otpora između tog mjesta na površini i udaljene (referentne)

elektrode, a uzrokovana je protjecanjem struje (postsinaptičkih potencijala – PSP) kroz izvanstanični prostor. Očigledno, da bi se površinskom makroelektrodom mogla zabilježiti bilo kakva električna promjena, ta promjena mora biti posljedica pravilnog i simetričnog rasporeda neke skupine aktiviranih kortikalnih neurona. Ta posebna skupina kortikalnih neurona su **piramidni neuroni** moždane kore, zbog dva jednostavna razloga:

- to su glavni kortikalni neuroni (oko 70-75% od ukupnog broja) i
- njihovi apikalni dendriti prolaze usporedno i okomito na površinu kroz nekoliko slojeva moždane kore, a različite vrste aferentnih aksona završavaju sinaptički na različitim odsječcima apikalnog dendrita.

Zbog toga depolarizacija jednog dijela membrane apikalnih dendrita (u odnosu na ostatak apikalnog dendrita) dovodi do pojave “otvorenih” polja izvanstanične struje, tj. do pojave *niza usporednih dipola* (sl. 19-3), što ih možemo zabilježiti makroelektrodom postavljenom na površinu moždane kore (**elektrokortikogram – ECoG**) ili čak na površinu mekog oglavka (**elektroencefalogram – EEG**).



Slika 19-8. Prikaz alfa-blokade. Ispitanik opušteno sjedi sklopljenih očiju, potom oči nakratko otvori i u nešto se zagleda, a onda opet sklopi vjeđe (debeli vodoravna crta označava razdoblje tijekom kojeg su oči otvorene). Uočite da brži beta-valovi manje amplitude odmah zamijene sporije alfa-valove, dok su oči otvorene.

Utjecaj PSP na površinski zapis ovisi o njihovom predznaku, usmjerenosti i smještaju. No, uvijek su frekvencija, predznak (pozitivnost ili negativnost) i amplituda EEG valova odraz neto učinka PSP kortikalnih piramidnih neurona. Pritom, EPSP površinskih slojeva (distalnih dijelova apikalnih dendrita) bilježimo kao *negativne* otklone EEG valova, a EPSP dubokih slojeva (tijela ili bazalnih dendrita piramidnih neurona) bilježimo kao *pozitivne* otklone EEG valova (za IPSP vrijedi upravo suprotno) (sl. 19-3).

Različiti sustavi aferentnih aksona uzrokuju različite promjene električne aktivnosti moždane kore

Neurone moždane kore aktiviraju različiti sustavi aferentnih aksona, što ih možemo razvrstati u tri glavne skupine (sl. 19-4): talamokortikalne aksone, kortikokortikalne (asocijacijske i komisurne) aksone, te aksone ekstratalamičkih aferentnih sustava. Talamokortikalni i kortikokortikalni aksoni su glutamaterni, pa su ti aksoni izvor *brze ekscitacije kortikalnih neurona*. Monoaminski, histaminski i acetilkolinški ekstratalamički aferentni aksoni *moduliraju ekscitabilnost talamokortikalnog sustava*, tj. ekscitabilnost neurona talamusa i moždane kore. Stoga nakon podraživanja različitih aferentnih sustava s površine moždane kore možemo snimiti nekoliko različitih vrsta električnih promjena: evocirane (izazvane) potencijale i različite vrste EEG valova.

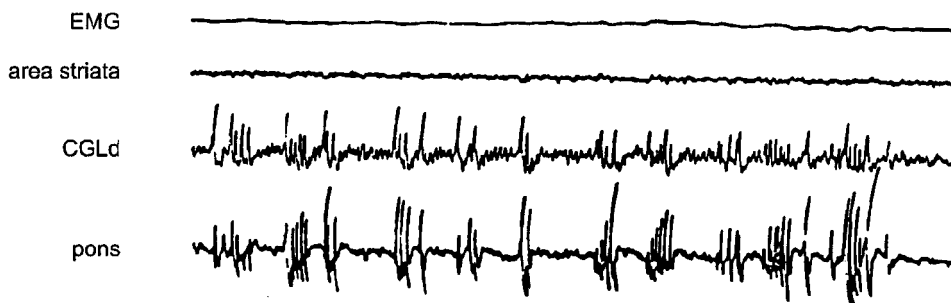
Na temelju frekvencije, amplitude i izgleda zapisa, razlikujemo 4 glavne skupine EEG valova

Između dvije elektrode postavljene na meki oglavak (ili na

površinu moždane kore), javljaju se trajne oscilacije električnog potencijala, a zapis tih oscilacija je elektroencefalogram (EEG). Te se oscilacije razlikuju frekvencijama i amplitudama, kako u različitim područjima moždane kore tako i u različitim stanjima svijesti i stupnjevima budnosti. Nastavljaju se (u promijenjenom obliku) i tijekom stanja velike uzbuđenosti, tijekom pospanosti, spavanja, kome, anestezije ili epilepsije. Nikad ne prestaju, osim nakon opsežnog razaranja mozga ili tik prije smrti ("ravni" EEG stoga i jest jedno od glavnih kliničkih obilježja smrti). Povezanost nekih oblika EEG valova i nekih promjena moždanih funkcija toliko je postojana, da se ta stanja upravo i prepoznaju poglavito na temelju EEG zapisa, pa je EEG važno dijagnostičko sredstvo u kliničkoj medicini, npr. za dijagnosticiranje epilepsije.

EEG valove opisujemo na temelju njihove frekvencije, amplitude i izgleda samog zapisa (tzv. morfologija EEG vala). EEG valovi mogu imati malu ili veliku amplitudu (u rasponu od 50 do 200 μ V), a na temelju njihove frekvencije (u rasponu od 1 do više od 50 Hz) razlikujemo 4 glavne vrste EEG valova (sl. 19-7):

- 1) **Alfa-valovi (Bergerov ritam)** imaju frekvenciju 8-13 Hz. Ti su valovi obilježje stanja opuštenosti (kad čovjek opušteno sjedi ili leži sklopljenih očiju u tihoj prostoriji i pritom ništa posebno ne misli), a najveću amplitudu imaju u zatiljnom području.
- 2) **Beta-valovi** imaju frekvenciju veću od 13 Hz. Ti su valovi uglavnom znak aktiviranog, desinkroniziranog EEG, tj. pojačane budnosti i usmjerene pozornosti. Npr. čim opušteno budni čovjek otvori oči i u nešto se zagleda, u zatiljnom području nestaju alfa-valovi i odmah se pojave beta-valovi.



Slika 19-9. Ponto-genikulo-okcipitalni (PGO) valovi ključno su obilježje REM-spavanja. Tijekom REM-spavanja, šiljati PGO valovi velike amplitude pojave se u ponsu, lateralnom koljenastom tijelu (CGLd) i primarnoj vidnoj moždanoj kori (area striata) mačke, što je jasan znak aktivnosti vidnog sustava, iako su oči sklopljene (ali se pokreću!), a elektromiografski (EMG) zapis pokazuje izraženu mišićnu hipotoniju. Prema McGinty i Siegel (1983), uz dopuštenje.

- 3) **Theta-valovi** imaju frekvenciju 4-7 Hz.
- 4) **Delta valovi** imaju frekvenciju manju od 4 Hz.
- Uz te glavne vrste EEG valova, mogu se u EEG zapisu uočiti i neke prolazne vrste valova (engl. transients), tj. posebni grafički elementi (valovi neuobičajene strukture, što se javljaju pojedinačno ili u skupinama). Primjeri takvih valova su:
- lambda-valovi*: pozitivni potencijali što se javi u zatiljnom području, a vjerojatno su vezani uz otvaranje očiju i očne pokrete;
 - tjemeni (vertex) valovi*: vrlo šiljati kratkotrajni valovi (engl. sharp transients) što se javi iznad čeonog i tjemelog (Rolandičkog) područja u početnim fazama spavanja;
 - K-kompleksi*: jedan ili nekoliko sporih valova, što se također javljaju tijekom spavanja u frontalnom ili centralnom području. No, moguće ih je izazvati i slušnim podražajima (sl. 19-7);
 - vretena spavanja** (engl. sleep spindles): valovi frekvencije 7-14 Hz, a njihove se amplitude izmjenično povećavaju i smanjuju. Vretenasti valovi javljaju se u slijedovima što se periodički ponavljaju svakih 3-10 sekundi, a pojedinačni slijed (= vreteno) traje 1-2 sekunde. Stoga je zapravo riječ o dva ritma: ritmu unutar vretena (7-14 Hz) i ritmu između vretena (0,1-0,3 Hz), a to je zapravo delta ritam. Vretena spavanja su *znak sinkronizacije EEG valova na početku spavanja*, a nastavljaju se u kasnijim stadijima sporovalnog spavanja kao periodični umetci u spore delta valove (sl. 19-7).
 - PGO (ponto-genikulo-okcipitalni) valovi**: ti su valovi posebno obilježje REM-spavanja.

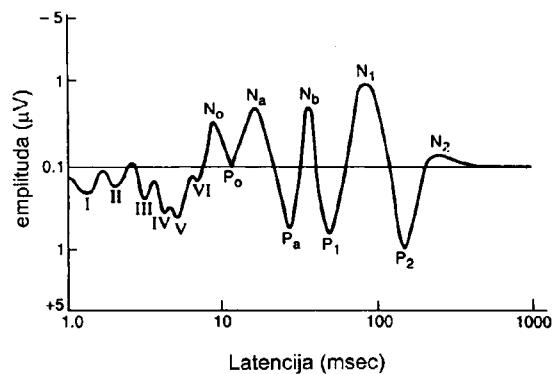
Glavne promjene EEG valova su aktivacija (desinkronizacija) i inaktivacija (sinkronizacija)

Kad spore (niskofrekventne) valove velike amplitude, karakteristične za spavanje, zamijene brzi (visokofrekventni) valovi male amplitude, karakteristični za budno stanje, kažemo da je došlo do **aktivacije EEG**. Pritom također dolazi do "razilaženja" EEG ritmova u različitim područjima moždane kore, pa se stoga aktivacija često označava drugim nazivom – **desinkronizacija EEG**. Tipičan primjer aktivacije (desinkronizacije) EEG je prethodno opisana alfa-blokada, kad budni, opušteni čovjek sklopljenih vjeđa naglo otvori oči i pogleda u nešto, pa u EEG zapisu iznad zatiljnog režnja odmah opazimo kako brži beta valovi nadomještaju dotadašnje alfa-valove (sl. 19-8). Obrnuto, kad brzi valovi male amplitude budu zamijenjeni sporim valovima velike amplitude, govorimo o **inaktivaciji, tj. sinkronizaciji EEG**, jer se takvi spori valovi obično pojave istodobno iznad najvećeg dijela moždane kore.

Ukratko, kad se promijeni stanje svijesti, mijenjaju se i fiziološki procesi u moždanoj kori, a to se odražava i na EEG valove, evocirane potencijale, te aktivnost neurona moždane kore i talamusa. Bitno je uočiti da postoje dvije temeljne skupine stanja:

- Stanja sporovalnog spavanja, u kojem su EEG valovi sinkronizirani i imaju velike amplitude i male frekvencije (stanja sinkroniziranog EEG).
- Stanja desinkroniziranog EEG – a to su i budno stanje i REM-spavanje!

Paradoksalno je da dva stanja što predstavljaju *suprotne polove ciklusa budnosti i spavanja* (stanje pojačane budnosti i stanje najdubljeg spavanja i sanjanja) *imaju vrlo sličan EEG zapis*.



Slika 19-10. Slušni evocirani potencijal (AEP) ima niz komponenti što su odraz aktivnosti različitih postaja slušnog puta i moždane kore. Komponente I-VI odraz su aktivnosti od pužnice do medijalnog koljenastog tijela (CGM); druge talamičke jezgre i moždana kora izvor su komponenti označenih slovima N i P. Za pojedinosti vidi tekst. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.

Štoviše, u oba ta stanja je *povišena ekscitabilnost* neurona moždane kore i talamusa (govorimo o moždanoj aktivaciji). Kako pod aktivacijom podrazumijevamo toničku pripravnost neuronskih mreža velikog mozga, tj. veću spremnost na djelovanje, pouzdaniji sinaptički prijenos i brze stanične odgovore, očigledno je da aktivacija mozgu olakšava ne samo reagiranje na poruke izvanjskog svijeta (tijekom budnosti), nego i na *unutarnje poruke* (tijekom REM-spavanja), neovisno o tome dolazi li u odgovoru na te poruke do opazljive motoričke reakcije.

Napokon, *oba stanja su praćena mentalnom aktivnošću* (tijekom REM-spavanja sanjamo slikovite i emocionalno obojene snove). U oba stanja oči se intenzivno pokreću (iako su ti očni pokreti generirani i grupirani na različit način u oba stanja). Tijekom REM-spavanja, ne samo da je EEG desinkroniziran, nego se u moždanom deblu, talamusu i vidnoj moždanoj kori pojave šiljati valovi velike amplitude, vezani uz očne pokrete. To su ponto-genikulo-okcipitalni (PGO) valovi (sl. 19-9). Jedino je *tonus većine skeletnih mišića bitno smanjen tijekom REM-spavanja*, a to je (uz promijenjenu mentalnu aktivnost) ujedno i glavni razlikovni znak REM-spavanja u odnosu na budno stanje.

Ta mišićna hipotonija je uzrokovana moćnom hiperpolarizacijom spinalnih motoneurona, a ne nedostatkom aktivnosti motoričke moždane kore. To jasno vidimo nakon što se mački razori tegmentum moždanog debla u području locus coeruleus i time spriječi hiperpolarizacija motoneurona, tj. razore silazni inhibicijski retikulospinalni putovi. Mačka se tijekom REM-spavanja pokreće baš kao da se bori sa zamišljenim neprijateljem, ili da se igra s nepostojećim mišem (npr. prednjom šapom poseže prema naprijed). To je ujedno prilično uvjerljiv dokaz da i životinje sanjaju, te da sanjanje nije povezano jedino s apstraktnim mišljenjem i jezičnom sposobnošću. Spavanje zasigurno nije tek prolazno zamiranje moždane aktivnosti, nego je *skup aktivnih moždanih procesa* – upravo kao i budno stanje.

Evocirani potencijali nastaju nakon podraživanja specifičnih osjetnih sustava ili jezgara talamusa

Evocirani potencijal (EP) je električna promjena zabilježena u jednom dijelu moždane kore (ili nekoj drugoj moždanoj strukturi) nakon podraživanja osjetnog organa,

specifičnog osjetnog puta ili odgovarajuće specifične (relejne) jezgre talamusa. Riječ je o posebnoj vrsti EEG vala, a ne o zapisu aktivnosti pojedinačnih osjetnih neurona. Nakon aktivacije vidnog sustava, bilježimo vidne evocirane potencijale (VEP), a nakon aktivacije slušnog ili somatosenzibilnog sustava slušne evocirane potencijale (AEP) i somatosenzibilne evocirane potencijale (SEP). Osjetni evocirani potencijali se sastoje od niza komponenti što odražavaju različite vidove subkortikalne i kortikalne obrade osjetnih informacija (sl. 19-10). Razmotrimo ukratko te komponente na primjeru najbolje proučene vrste evociranih potencijala, AEP.

AEP se sastoji od dva skupa elemenata, tj. otklona na oscilografskom zapisu električne aktivnosti, što ih stvaraju različiti dijelovi slušnog puta i sustava. **Evocirani potencijali moždanog debla** su prvi skup elemenata (komponente I-VI na sl. 19-10). Prvi je odraz električne aktivnosti u unutarnjem uhu, a za njim slijede potencijali nastali u jezgrama slušnog puta u moždanom deblu i talamusu (točnije, u CGM). Kad te potencijale snimamo s mekog oglavka, često ih nazivamo *potencijalima udaljenog polja*, jer nastaju na mjestima udaljenim od površinske makroelektrode. Drugi skup elemenata (N i P otkloni na sl. 19-10) ima dulje latencije, a posljedica su aktivnosti talamokortikalnog slušnog sustava i neurona slušne moždane kore. U tom drugom skupu elemenata se javljaju i pozitivni (P) i negativni (N) otkloni oscilografskog zapisa, te da brojevi pridruženi tim slovima zapravo označavaju latenciju u milisekundama (npr. P1 se piše i kao P11, pri čemu 100 označava latenciju od 100 msec nakon primjene podražaja, a P pozitivni otklon – dakle, P1 je pozitivni val što se u zapisu javlja 100 msec nakon početka podraživanja).

Osjetni evocirani potencijali se razlikuju od spontanijih (pozadinskih) EEG valova po dva obilježja:

- 1) obično se javljaju u točno određenom vremenskom odnosu prema primijenjenom podražaju;
- 2) obično se javljaju samo u jednom dijelu moždane kore (u slušnoj moždanoj kori, ako je riječ o AEP).

No, kasne komponente evociranog potencijala obično nisu ograničene na jedno područje moždane kore, nego ih bilježimo sa širokih područja hemisfere (očigledno, te su komponente odraz uključivanja i ostalih, asocijacijskih područja moždane kore u obradu i tumačenje osjetnih informacija). Štoviše, takve kasne komponente (što se javi i u okolnim kortikalnim područjima) obično su *negativnog* predznaka – to se tumači kao znak moćne depolarizacije vrhova apikalnih dendrita, pa time i aktivacije nespecifičnih intralaminarnih jezgara talamusa. To također znači da lokalne promjene potencijala u jednom dijelu moždane kore možemo zabilježiti i nakon električnog podraživanja nekog drugog dijela moždane kore. Tako se (fiziološkim putem) mogu identificirati i istraživati asocijacijske i komisurne veze moždane kore.

Snimanjem evociranih potencijala su obavljena potanka istraživanja topografije moždane kore, odnosno *topografske projekcije osjetnih putova u primarna osjetna područja moždane kore*. Primjerice, uzastopnim podraživanjem jednog po jednog dijela kože i bilježenjem mjesta na moždanoj kori na kojem se pojavi EP najveće amplitude, otkriveno je da *moždane kora sadrži pravilnu topografsku reprezentaciju osjetne površine tijela*, te da najgušće inervirana periferna područja dobivaju najveći dio primarne osjetne moždane kore. Tako je nastao slavni **homunculus** primarne somatosenzibilne moždane kore čovjeka i mnogih drugih sisavaca. Na isti način je upoznata

retinotopska projekcija vidnog i tonotopska projekcija slušnog korteksa.

Drugi se pristup uporabi evociranih potencijala temelji na bilježenju izlaznih signala moždane kore (npr. aktivnost kortikospinalnih neurona) nakon podraživanja specifičnim osjetnim podražajima. Određena obilježja evociranog potencijala se nastoje povezati s učestalošću okidanja akcijskih potencijala kortikospinalnih aksona. To se danas može istraživati i na budnim i slobodno pokretnim životinjama (kronično implantirane elektrode). To je također omogućilo da se različita obilježja evociranih potencijala povežu ne samo s fizičkim obilježjima podražaja, nego i s različitim drugim zbivanjima. Primjerice, tako je pokazano da se vidni evocirani potencijali u primarnom vidnom korteksu majmuna mijenjaju u ovisnosti o stupnju budnosti i usmjeravanju pozornosti majmuna na određeni podražaj ili neko pridruženo svojstvo okoline. Takve evocirane potencijale, što su *ovisni o kontekstu u kojem se podražaj javlja* (primjerice, je li podražaj očekivan ili dolazi kao iznenađenje) razlikujemo od osjetnih evociranih potencijala i označavamo kao **potencijale vezane uz događaj (ERP)** (od engl. event-related potentials).

Amplituda ERP se mijenja ovisno o kontekstu u kojem se podražaj javlja, a ERP se javlja s duljom latencijom nego EP. Primjerice, slušni ERP (= AERP) se javlja nakon komponente N2 na sl. 19-10, a izraz je aktivnosti asocijacijskih područja moždane kore. Stoga se ERP danas rabi u istraživanju spoznajnih funkcija, npr. mišljenja, pamćenja, govora.

Evocirani potencijali imaju i korisnu kliničku primjenu. Primjerice, mogu biti vrlo korisni u prosuđivanju osjetnih funkcija u pacijenata koji nisu u stanju opisati svoja osjetna iskustva (jednostavan primjer su male bebe i dojenčad). Isto tako, osjetni evocirani potencijali su odraz obrade fizičkih obilježja podražaja, pa su klinički korisni u prosuđivanju demijelinizacijskih bolesti (npr. multiple skleroze). U tim bolestima propadaju mijelinske ovojnice aksona osjetnih putova, pa oni sporije vode akcijske potencijale. To se vidi kao bitno produljenje latencije evociranih potencijala.

Talamokortikalne projekcije specifičnih i nespecifičnih jezgara talamusa različito djeluju na moždanu koru

Proučavanje evociranih potencijala utvrdilo se da električno podraživanje specifičnih (osjetnih) ili nespecifičnih (intralaminarnih) jezgara talamusa dovodi do različitih promjena električne aktivnosti moždane kore. *Jednokratno podraživanje specifične osjetne jezgre talamusa* uzrokuje pojavu početnog monosinaptičkog EPSP (latencija 0,5 do 1 msec) u odgovarajućem osjetnom području moždane kore, a nakon toga (latencija 2 do 5 msec) slijedi veliki produljeni IPSP. Aktivirani talamokortikalni aksoni snažno depolariziraju interneurone i bazalne dendrite piramidnih neurona u IV. sloju, pa stoga na površini moždane kore bilježimo početno *pozitivni* otklon.

S druge strane, nakon *jednokratnog podraživanja nespecifičnih (intralaminarnih) jezgara talamusa*, evocirani potencijali imaju veće amplitude i dulju latenciju (30 do 50 msec), a iza njih se ne javljaju upadljivi IPSP. Aktivirani talamokortikalni aksoni intralaminarnih jezgara snažno depolariziraju vrhove apikalnih dendrita (I. i II. sloj moždane kore), pa stoga na površini moždane kore bilježimo početno *negativni* otklon. Štoviše, ako intracelularnom elektrodom snimamo npr. odgovor kortikospinalnih piramidnih neurona na te dvije

vrste podražaja, otkrivamo daljnje razlike. Aktivacija specifičnih talamokortikalnih aksona tako moćno depolarizira piramidne neurone da oni iza toga odašilju niz akcijskih potencijala velikom učestalošću. No, aktivacija nespecifičnih talamokortikalnih aksona uzrokuje mnogo slabije EPSP piramidnih neurona, pa jedva izazove nastanak jednog akcijskog potencijala.

Ponavljano podraživanje specifičnih jezgara uzrokuje pojavu "pojačavanja", a ponavljano podraživanje nespecifičnih jezgara uzrokuje pojavu "novačenja"

Ponavljano podraživanje *specifičnih* jezgara talamusa (električni podražaji frekvencije 6-12 Hz) uzrokuje specifične promjene kortikalne aktivnosti. Tijekom prvih nekoliko uzastopnih podražaja, amplituda evociranog potencijala (posebice njegove sekundarne, tj. negativne komponente) se naglo povećava. Stoga je ta pojava nazvana **pojačavanje** (engl. augmenting response). Nakon 4-5 podražaja, kortikalni odgovor (evocirani potencijal) i dalje ima sveukupno povećanu amplitudu, no sad dolazi do naizmjeničnog pojačavanja i slabljenja (engl. waxing and waning) te amplitude.

Pojačavanje se javlja samo nakon podraživanja talamusa, a ne i nižih dijelova osjetnog puta, a bitno je jer pokazuje da uzastopno podraživanje promijeni obrazac aktivnosti talamokortikalnog sustava, a vjerojatno i ekscitabilnost neuronskih krugova moždane kore. *Opći učinak pojave pojačavanja je povećanje ekscitabilnosti kortikalnih neurona.* U prilog tome govore i zapažanja na bolesnicima s Parkinsonovom bolešću: niskofrekventno električno podraživanje VL jezgre talamusa (tijekom neurokirurških stereotaksijskih zahvata) često pojačava amplitudu tremora, dok razaranje te jezgre elektrokoagulacijom često smanji amplitudu tremora. Pored toga, poznato je da izravnim električnim podraživanjem osjetne motoričke kore budnih ljudi (također tijekom neurokirurških zahvata) svjesni osjet možemo pobuditi tek ako podraživanje traje barem nekoliko stotina milisekundi. Očigledno, za pobuđivanje percepcije su prijeko potrebni intrakortikalni događaji, što se odvijaju tijekom ponavljane aktivnosti talamokortikalnog sustava, pa u tom pojava pojačavanja vjerojatno ima važnu ulogu kao i niže opisana pojava novačenja.

Uzastopno električno podraživanje *nespecifične* (intralaminarne) jezgre talamusa mačke uzrokuje promjene električne aktivnosti u *vrlo opsežnim područjima moždane kore*. Spori EEG valovi se pojave iznad velikog područja obje hemisfere, a njihove su amplitude najveće u čeonom režnju. Početni otklon tih valova je negativan, a oni imaju nekoliko bitnih svojstava:

- 1) Može ih se izazvati jedino podražajima frekvencije 6-12 Hz (dakle, niskofrekventnim podraživanjem);
- 2) Latencija odgovora je duga (često veća od 25 msec) u usporedbi s malom latencijom (1-2 msec) nakon podraživanja specifičnih jezgara talamusa. Pored toga, ti su odgovori *bilateralni*, dok se pojava pojačavanja javlja samo u jednoj hemisferi;
- 3) Amplituda evociranog potencijala također podliježe cikličnim slabljenjima i pojačavanjima;
- 4) Ključno: amplituda evociranog potencijala je isprva malena, ali se već nakon drugog ili trećeg podražaja u nizu počinje povećavati. No, povećava se amplituda *sekundarne* komponente evociranog potencijala (za razliku od toga, u pojavi pojačavanja povećava se

amplituda *primarnog* pozitivnog otklona evociranog potencijala).

Zbog toga je ta pojava nazvana **novačenje** (engl. recruiting response). Dodatni razlog da se pojava nazove novačenjem je u tome što se primarni evocirani potencijal u pojavi pojačavanja javlja (nakon podraživanja specifičnih jezgara) u *ograničenom* području moždane kore, dok se sekundarni evocirani potencijali tijekom novačenja javljaju u *velikom* području moždane kore i u obje hemisfere.

Intralaminarne jezgre talamusa su glavni dio nespecifičnog talamokortikalnog sustava

Intralaminarne (IL) jezgre su smještene unutar pločice bijele tvari (*lamina medullaris interna*), a dijelimo ih u **rostralnu skupinu** (*nucleus centralis lateralis* – CL, *nucleus paracentralis* – Pc, te *nucleus centralis medialis* – CeM, tj. *massa intermedia*) i kaudalnu skupinu, tj. **CM-Pf sklop** (*nucleus centre médian* – CM, te *nucleus parafascicularis* – Pf). Te jezgre imaju karakteristične dvostruke projekcije u moždanu koru i u strijatum, a primaju projekciju iz lateralnog parvocelularnog dijela retikularne formacije mezencefalona (*nucleus cuneiformis* i okolni retikularni neuroni). I acetilkolinske skupine neurona moždanog debla (Ch5 i Ch6) šalju moćnu projekciju u IL jezgre. Stoga se vjeruje da uzlazni aktivacijski sustav moždanog debla (RF i Ch5/Ch6) na moždanu koru djeluju poglavito preko IL jezgara talamusa.

Talamokortikalni aksoni IL jezgara u moždanoj kori ne završe u IV. sloju (kao aksoni specifičnih jezgara talamusa), nego poglavito u I. i V/VI. sloju – dakle, vjerojatno moćno tonički i ekscitacijski djeluju na apikalne dendrite piramidnih neurona u I. sloju moždane kore.

Ritmične oscilacije aktivnosti talamokortikalnih neurona omogućuju pojavu vretena spavanja, a predvodnik tih oscilacija je retikularna jezgra talamusa

Vretena spavanja (snimljena u moždanoj kori) su zapravo izraz aktivnosti talamokortikalnih neurona. Naime, tijekom tog procesa, glavni događaj u aktivnosti talamokortikalnih neurona su *dugotrajne hiperpolarizacije* (7-150 msec) uzrokovane inhibicijskim sinaptičkim ulazom. U talamusu su nazočne dvije vrste inhibicijskih aksona: aksoni inhibicijskih interneurona i aksoni retikularne jezgre talamusa.

Retikularna jezgra talamusa se sastoji uglavnom od projekcijskih inhibicijskih neurona čiji je neurotransmiter GABA. To je jedina jezgra talamusa što se ne projicira u moždanu koru, nego u gotovo sve druge jezgre talamusa (osim u *nucleus anterior thalami* i *nucleus habenularis*). Ritmične oscilacije aktivnosti neurona retikularne jezgre dovode do periodičnih hiperpolarizacija talamokortikalnih neurona u ostalim jezgrama talamusa. Stoga je retikularna jezgra **neutralni predvodnik vretenastih ritmova**. U prilog toj tvrdnji govore tri skupine nalaza:

- 1) Ako retikularnu jezgru odvojimo od talamusa (razaranjem ili presijecanjem aksona), vretenasti ritmovi prestanu se javljati u talamokortikalnom sustavu;
- 2) I u normalne životinje, vretenastih ritmova nema u onim jezgrama talamusa koje ne primaju projekcije iz retikularne jezgre;
- 3) Ritmična aktivnost neurona retikularne jezgre se nastavlja i nakon što tu jezgru odvojimo od talamusa i moždane kore, pa čak i *in vitro* (inače, dva glavna izvora

ekscitacijskih glutamatnih aferentnih aksona za retikularnu jezgru su kortikoretikularni aksoni i kolaterale talamokortikalnih aksona).

Ritmična aktivnost inhibicijskih neurona retikularne jezgre je *sinkronizirana* (to omogućuju posebne uzajamne inhibicijske veze posredovane metabotropnim GABAB receptorima), pa stoga cijela jezgra istodobno inhibira talamokortikalne neurone svih drugih jezgara talamusa. Tako nastaju ritmične oscilacije što ih elektroencefalografski bilježimo iznad moždane kore kao vretena spavanja. I talamokortikalni neuroni imaju neka posebna elektrofiziološka svojstva što im omogućuju da svog predvodnika “poslušno prate”. Dobro je upoznata ionska i sinaptička podloga tog procesa, a riječ je o vremenski točno usklađenom otvaranju i zatvaranju tri vrste ionskih kanala, što je ovisno o membranskom potencijalu talamokortikalnih aksona. Slijed i trajanje tih promjena ionske vodljivosti (ovisno o vrsti aferentnog sinaptičkog ulaza) omogućuju talamokortikalnim neuronima dva modusa aktivnosti:

- a) **Oscilacijski modus:** to su ritmična dugotrajna razdoblja “nijemosti” neurona (uzrokovana hiperpolarizacijom), između kojih se periodički javljaju nadoknadne provale akcijskih potencijala (engl. rebound bursts). Očigledno, to je modus na kojem se temelji pojava vretena spavanja i *karakterističan je za sporovalno spavanje i stanja sinkroniziranog EEG*.
- b) **Tonički (relejni) modus:** to su trajna (tonička) okidanja, a pritom su talamokortikalni neuroni posebno spremni u moždanu koru prenijeti poruke što ih donose osjetni sustavi. Taj modus aktivnosti je *karakterističan za stanje budnosti i za REM-spavanje, tj. za stanja desinkroniziranog EEG*.

Ionsku podlogu tih pojava nećemo detaljno opisivati. Dovoljno je istaknuti da su ciklične hiperpolarizacije talamokortikalnih neurona posljedica ciklične aktivacije inhibicijskih neurona retikularne jezgre talamusa, te da acetilkolinski neuroni moždanog debla (Ch5 i Ch6) i retikularna formacija mezencefalona moduliraju aktivnost retikularne jezgre talamusa, pa time talamokortikalne neurone “prekapčaju” iz oscilacijskog u tonički modus aktivnosti.

Prednja jezgra talamusa i habenularna jezgra nisu dio retikulo-talamo-kortikalnih neuronskih krugova (u kojima se odvijaju ritmične oscilacije vretena spavanja), jer ne primaju projekcije iz retikularne jezgre talamusa. U tim jezgrama (kao ni u hipokampusu i retrosplenijalnoj moždanoj kori u koje se te jezgre projiciraju) nema tijekom sporovalnog spavanja vretena spavanja; umjesto toga, tu se mogu opaziti

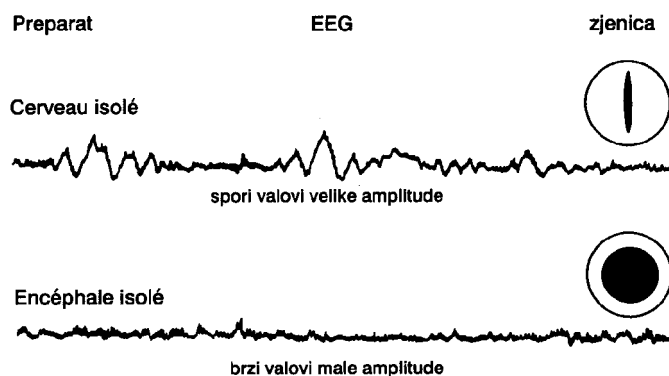
theta valovi i to tijekom budnosti ili REM-spavanja. **Theta valovi** su sinkronizirani valovi frekvencije 5-7 Hz, što se javi u hipokampusu i s njim povezanim talamičkim i kortikalnim strukturama *tijekom stanja pojačane budnosti i tijekom REM-spavanja* – kad drugi sinkronizirani EEG ritmovi (delta valovi i vretena spavanja) nestaju. Predvodnik theta-oscilacija je vjerojatno medijalna septalna jezgra (= acetilkolinska skupina neurona Ch1).

Acetilkolinski i monoaminski uzlazni aksoni i retikularna formacija moduliraju ekscitabilnost talamokortikalnog sustava

Ekscitabilnost talamokortikalnih i piramidnih kortikalnih neurona je povećana i tijekom budnosti i tijekom REM-spavanja (u usporedbi sa sporovalnim spavanjem). Drugim riječima, ekscitabilnost talamokortikalnog sustava se mijenja u ovisnosti o stanju svijesti. *Prijelaz od sinkronizirane na desinkroniziranu EEG aktivnost je praćen toničkim i faznim depolarizacijama talamokortikalnih neurona uz istodobnu blokadu IPSP*. Ta složena zbivanja poglavito su posljedica aktivnosti uzlaznog acetilkolinskog sustava moždanog debla (Ch5 i Ch6) te usporednog kruga što polazi iz mediobazalnog telencefalona (Ch2-Ch4) i izravno modulira ekscitabilnost kortikalnih i nekih talamičkih neurona. Talamus je prva postaja uzlaznih osjetnih putova u kojoj na prijelazu iz budnosti u spavanje možemo opaziti promjene presinaptičke aktivnosti, tj. blokadu prijenosa osjetnih informacija u moždanu koru, odnosno promjenu modusa aktivnosti talamokortikalnih neurona iz toničkog (relejnog) u oscilacijski modus. Time moždana kora prestane dobivati osjetne informacije – to je “deafertencijski preludij” tonjenja u san.

Acetilkolinski aferentni sustav mijenja modus aktivnosti talamokortikalnih neurona i povećava ekscitabilnost talamičkih i kortikalnih neurona

I acetilkolinske skupine neurona mediobazalnog telencefalona (Ch1-Ch4) i one u lateralnom tegmentumu mezencefalona i rostralnog ponsa (Ch5 i Ch6) inerviraju i talamus i moždanu koru. No, Ch2-Ch4 moćno inerviraju cijelu moždanu koru, Ch5/Ch6 izravno inerviraju tek medijalni frontalni korteks. S druge strane, Ch5/Ch6 moćno inerviraju cijeli talamus, dok Ch2-Ch4 inerviraju samo neke jezgre talamusa (npr. MD jezgru). Štoviše, svega 20% projekcija iz bazalnog telencefalona u talamus su acetilkolinske, dok 80% tih projekcija polazi od



Slika 19-16. Bremer je presjekao mezencefalon (preparat *cerveau isolé*) i dobio mačku koja trajno spava; no, kad je presjekao spinomedularni prijelaz (preparat *encéphale isolé*), ostao je očuvan normalan ciklus budnosti i spavanja. Za pojedinosti vidi tekst. Prema Bindman i Lippold (1981), uz dopuštenje.

parvocelularnih inhibicijskih (GABA) neurona bazalnog telencefalona i poglavito inervira retikularnu jezgru talamusa.

Prema tome, acetilkolinski sustav bazalnog telencefalona na moždanu koru moćno djeluje izravno (opsežnim izravnim projekcijama), a također i neizravno preko talamusa (poglavito preko acetilkolinske projekcije u MD jezgru te preko GABA projekcije u retikularnu jezgru talamusa). S druge strane, acetilkolinski sustav moždanog debla na moždanu koru djeluje prije svega neizravno, preko masivne projekcije u sva područja talamusa. Pojednostavljeno govoreći, skupine Ch5/Ch6 moduliraju ekscitabilnost talamokortikalnih projekcijskih neurona, a skupine Ch1-Ch4 moduliraju ekscitabilnost piramidnih neurona moždane kore.

Skupine Ch5/Ch6 ekscitiraju talamokortikalne neurone, a zajedno s nucleus cuneiformis inhibiraju retikularnu jezgru talamusa

Neuroni skupina Ch5/Ch6 izravno (monosinaptički) ekscitiraju talamokortikalne neurone i uz to facilitiraju njihovu aktivnost tako da postaju tonički aktivni. Istodobno, taj acetilkolinski sustav moždanog debla što ekscitira talamokortikalne projekcijske neurone, inhibira neurone retikularne jezgre talamusa. Nastala dugotrajna hiperpolarizacija (posredovana muskarinskim receptorima) dovodi do blokade vretenastih oscilacija neurona retikularne jezgre. To je inače glavno obilježje desinkronizacije EEG tijekom razbuđivanja. Jednako djeluju susjedni neuroni lateralne (parvocelularne) retikularne formacije mezencefalona (*nucleus cuneiformis*). Aktivirani neuroni retikularne formacije lateralnog tegmentuma mezencefalona (poglavito Ch5/Ch6 neuroni) prekidaju ritmične oscilacije talamusa karakteristične za vretena spavanja. Štoviše, ti retikularni acetilkolinski neuroni naglo pojačaju svoju aktivnost 10-20 sekundi prije pojave prvih znakova desinkronizacije EEG (na prijelazu iz spirovalnog spavanja u razbuđivanje). Isti neuroni prvo smanje, a potom posve prekinu aktivnost, otprilike 1 sekundu prije pojave prvih vretena spavanja u talamusu. Vjeruje se da prekid toničke aktivnosti neurona skupine Ch5 i retikularne formacije

mezencefalona na početku spavanja stvara dva pogodna uvjeta za pojavu vretena spavanja:

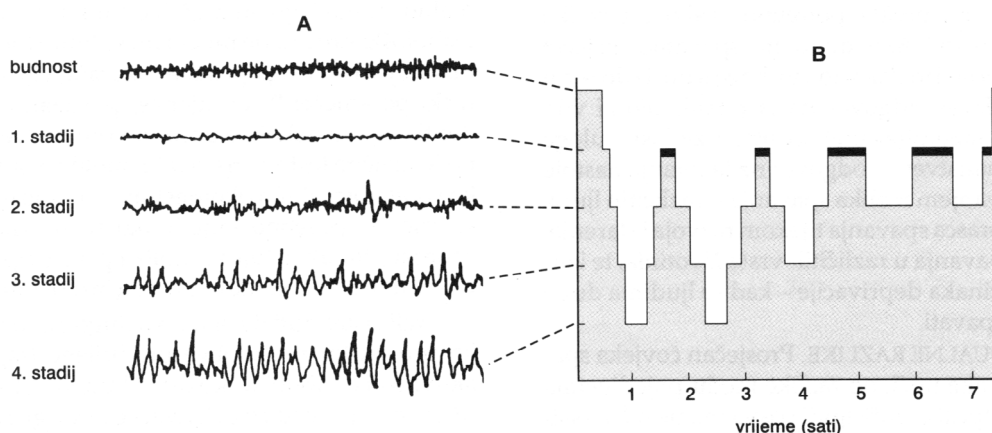
- nestaje izvor muskarinske hiperpolarizacije u retikularnoj jezgri talamusa, pa ona može započeti svoju ritmičnu predvodničku aktivnost;
- dolazi do disfacilitacije i time do hiperpolarizacije talamokortikalnih projekcijskih neurona.

Skupine Ch2-Ch4 moćno djeluju na neokortikalne neurone

Acetilkolinski aksoni neurona skupina Ch2-Ch4 bazalnog telencefalona oblikuju simetrične sinapse na neokortikalnim neuronima. Selektivne lezije bazalnog telencefalona uzrokuju usporenje EEG ritmova i potiskivanje (supresiju) desinkroniziranih valova. Štoviše, inhibicijski GABA-neuroni bazalnog telencefalona izravno inhibiraju neurone retikularne jezgre talamusa, pa tako mogu potisnuti pojavu vretena spavanja u samom predvodniku tih oscilacija. Acetilkolin preko muskarinskih receptora uzrokuje zatvaranje K^+ kanala i time sporu depolarizaciju neokortikalnih neurona – riječ je o muskarinskoj facilitaciji aktivnosti kortikalnih neurona. No, prije te produljene muskarinske facilitacije, nakratko se pojavi brzi IPSP, vjerojatno stoga što acetilkolin preko muskarinskih receptora također kratkotrajno ekscitira lokalne inhibicijske interneurone moždane kore. Naime, interneuroni se mogu depolarizirati pri svim membranskim potencijalima, dok je spora depolarizacija piramidnih neurona moždane kore ovisna o naponu, tj. ne pojavi se pri membranskim potencijalima hiperpolariziranim na otprilike -65 mV. Nadalje, za razliku od piramidnih neurona, što imaju vrlo nisku spontanu aktivnost, interneuroni su spontano aktivni i okidaju akcijske potencijale velikom učestalošću – često i više od 250 Hz.

Presjecanjem moždanog debla mačke otkrivene su različite uloge rostralne i kaudalne retikularne formacije

Sve do otkrića REM-spavanja, istraživanje fiziologije spavanja se rukovalo teorijom da je spavanje *pasivni* proces, tj. da mozak tone u san kad nema dovoljno osjetnih



Slika 19-17. Stadiji spavanja ciklički se ponavljaju tijekom noći. **A)** EEG zapisi različitih stadija spavanja (nije prikazana REM-faza – naime REM-spavanje se teško razlikuje od I. stadija samo na temelju EEG zapisa; potrebni su dodatni elektromiografska mjerenja i praćenje pokreta očiju). **B)** Tipično smjenjivanje stadija spavanja tijekom noći. Debele crne vodoravne crte predstavljaju zasebna razdoblja REM-spavanja. Prvo REM-razdoblje obično je kratko (5-10 minuta), a kasnije se produljuje. Obrnuto, 3. i 4. stadij («delta-spavanje») dominiraju prvom trećinom noći, no često posve nedostaju pred jutarnje buđenje. Umjesto toga, razdoblje spirovalnog spavanja sve više zauzima 2. stadij. Uočite da je posljednji REM-period prekinut buđenjem spavača, pa je velika vjerojatnost da će nam ispričati što je sanjao. Prema Kandel i sur. (1991), uz dopuštenje.

podražaja da ga održe budnim (teorija deaferentacije). Kako se vjerovalo da je spavanje kratkotrajni gubitak budnog stanja, središnji problem neurofiziologa se svodio na utvrđivanje onih neuronskih sustava što održavaju budno stanje. To se shvaćanje poglavito temeljilo na rezultatima pokusa koje su obavili Frederic Bremer (Belgija), Horace Magoun (S.A.D.) i Giuseppe Moruzzi (Italija).

Bremera je zanimalo hoće li se ciklus budnosti i spavanja (zabilježen u vidu EEG promjena) nastaviti i nakon potpune deaferentacije mozga. Stoga je on presjekao mezencefalom mačke na razini između gornjih i donjih kolikula (*cerveau isolé* preparat) i utvrdio da izolirani veliki mozak pokazuje EEG obrazac tipičan za spavanje (doduše, samo trajnu sporovalnu aktivnost i trajno sužene zjenice). No, kad je Bremer presjekao moždano deblo kaudalno (na granici produljene i kralježnične moždine – *encéphale isolé* preparat), mogao je snimiti normalne cikluse EEG aktivnosti, karakteristične za izmjenjivanje budnosti i spavanja.

Bremer je zaključio da *cerveau isolé* neprekidno spava jer nema dovoljno osjetnih informacija da ga probudi. Nasuprot tome, uzlazni osjetni putovi (posebno trigeminalni i vestibulokohlearni) što prenose informacije od osjetnih jezgara kranijalnih živaca ostaju očuvani u preparatu *encéphale isolé*, pa je to dovoljno da se sačuva normalan ciklus budnosti i spavanja. Štoviše, kad je takvim mačkama dodatno presjekao V. i VIII. moždani živac, Bremer je utvrdio da su mačke opet trajno uspravane (kao *cerveau isolé* preparat).

Bremer je vjerovao da obični osjetni putovi donose razbujajuće osjetne informacije u mozak. Međutim, Moruzzi i Magoun su 1949. načinili drugačiji pokus: umjesto da presjeku cijelo moždano deblo, oni su razarali pojedina područja moždanog debela. Tako su utvrdili da do bitnih promjena ciklusa budnosti i spavanja neće doći ni kad razore cijeli lateralni tegmentum (kroz koji uzlaze svi osjetni putovi). No, trajno sporovalno spavanje (delta EEG valovi) javi se kad se razori samo središnji dio tegmentuma mezencefalona i time prekinu uzlazne projekcije retikularne formacije. Stoga su oni zaključili da kolaterale osjetnih putova stimuliraju retikularnu formaciju, a tonička aktivnost uzlaznih projekcija retikularne formacije aktivira moždanu koru i održava budnost. Za taj sustav je skovan i novi naziv: **ARAS (ascendentni retikularni aktivacijski sustav)**.

Uočite da je i po toj pretpostavci spavanje *pasivan* proces, no umjesto toničke osjetne aktivnosti riječ je o toničkoj aktivnosti retikularne formacije.

No, nakon što su Kleitman i Dement (1953-1957.) otkrili REM-spavanje i opisali stadije spavanja, Moruzzi je počeo sumnjati u vlastite zaključke, pa je proveo niz novih pokusa. Tako je otkrio da presijecanje sredine ponsa dovodi do toga da mačke više ne mogu zaspati i ostaju trajno budne. Zaključeno je da rostralna retikularna formacija (u mezencefalonu) sadrži populacije neurona čija je aktivnost bitna za održavanje budnosti, a da kaudalna retikularna formacija (u kaudalnom ponsu i produljenoj moždini) sadrži neurone čija je aktivnost bitna za spavanje. *To je bilo ključno otkriće, jer je pokazalo da su i budnost i spavanje aktivni procesi, uzrokovani toničkom i izmjeničnom aktivnošću različitih skupina neurona.* To je temeljito promijenilo shvaćanja o fiziologiji spavanja. Iz takvih je pokusa isprva zaključeno da bitnu ulogu u toničkom poticanju spavanja imaju serotoninski neuroni rafe jezgara produljene moždine i u okolini solitarne jezgre, a vjerojatno i noradrenalinški neuroni iz nucleus

locus coerulei. Stoga se počelo intenzivno istraživati ulogu monoaminskih sustava i njihovog odnosa s acetilkolinškim sustavom.

Učinci monoaminskih uzlaznih aksona

Prema vrlo proširenoj hipotezi, retikularna formacija ponsa je sjedište nastanka REM-valova. Prema toj hipotezi, retikularni neuroni moždanog debela imaju izvršnu ulogu u generiranju različitih zbivanja kojima definiramo REM-spavanje (to su onda REM-ON neuroni), a vjeruje se da su ti neuroni acetilkolinški i da njih tonički inhibiraju serotoninski neuroni dorzalne rafe jezgre te noradrenalinški neuroni lokus ceruleus. Stoga, kad zbog nečega prestane tonička aktivnost noradrenalinških i serotoninskih neurona, dolazi do disinhibicije acetilkolinških REM-ON neurona. Dakle, prema toj hipotezi zbivanja u REM-spavanju su omogućena *disinhibicijom* raznolikih neurona retikularne formacije ponsa (i drugih projekcijskih neurona) *uslijed prekida toničke aktivnosti serotoninskih i noradrenalinških neurona* rafe jezgara i lokus ceruleus. Očigledna pretpostavka u takvim modelima je da i serotonin i noradrenalin *inhibiraju* svoje ciljne neurone.

I serotoninski neuroni (*nucleus raphe dorsalis*) i noradrenalinški neuroni (*nucleus locus coeruleus*) tijekom budnosti spontano odašilju akcijske potencijale pravilnim ritmom i malom učestalošću (3-4 Hz), progresivno smanjuju svoju aktivnost tijekom sporovalnog spavanja i praktički zanjeme tijekom REM-spavanja. Stoga je očigledno da su monoaminski neuroni zaista najaktivniji u stanjima pojačane budnosti, a potpuno zanjeme tijekom REM-spavanja. Također već znamo ključnu ulogu acetilkolinških neurona u prekidanju vretena spavanja. Međutim, brojna novija istraživanja jasno pokazuju da serotonin i noradrenalin imaju različite učinke na ciljne neurone i da svakako nisu jedino inhibicijski neurotransmiteri, pa se opisana hipoteza susreće s niz poteškoća. Prvo, nije lako razumjeti zbog čega monoaminski neuroni (najaktivniji tijekom pojačane budnosti) potpuno zanjeme tijekom REM-spavanja – kad znamo da su i budno stanje i REM-spavanje stanja obilježena izrazitom aktivacijom EEG! Ako je prijelaz iz budnosti (desinkronizirani EEG) u sporovalno spavanje (sinkronizirani EEG) obilježen slabljenjem aktivnosti monoaminskih neurona, zbog čega prijelaz iz sinkroniziranog EEG sporovalnog spavanja u jako desinkronizirani EEG REM-spavanja nije obilježen povratkom aktivnosti monoaminskih neurona, nego oni potpuno zanjemel? Dalje, danas je posve jasno da glavni učinak 5HT i NA nije inhibicija – štoviše, 80% svih učinaka noradrenalina upravo na retikularne neurone ponsa (predloženi generator REM-ritma) je ekscitacijsko. Isto tako, acetilkolinški neuroni smješteni su jedino u dvije male jezgre (Ch5 i Ch6), a prema toj hipotezi trebalo bi ih biti po cijelom moždanom debelu. Napokon, i danas je posve nepoznato što natjera monoaminske neurone da potpuno prekinu svoju aktivnost – vjeruje se da bi to bio neki proces samoinhibicije tih neurona nakon produljenih razdoblja toničke aktivnosti.

Neurobiološki mehanizmi što omogućuju prijelaze između različitih stanja svijesti još uvijek su nepoznati

Danas znamo da je i spavanje aktivni proces, uzrokovan pravilnim izmjenjivanjem procesa toničke inhibicije i

ekscitacije iz različitih područja retikularne formacije moždanog debla. No, stanične i neurotransmitterske mehanizme tih procesa još uvijek nismo dovoljno upoznali. Zasad je jasno da je povećana ekscitabilnost neurona moždane kore (tijekom stanja pojačane budnosti) posljedica kombiniranog djelovanja glutamatnih talamokortikalnih te acetilkolinskih i monoaminskih ekstratalamičkih aferentnih vlakana moždane kore. Također je očigledno da pozornost moramo usmjeriti ne samo na retikularnu formaciju i druge strukture moždanog debla, nego i na mediobazalni telencefalon te neka područja diencefalona – npr. histaminski sustav hipotalamusa.

ULOGA HIPOTALAMUSA. Obostrano razaranje kaudalnog hipotalamusa (= tuberomamilarnog histaminskog sustava) uzrokuje pojavu **sindroma letargije** (duboke usnulosti). Obrnuto, razaranje prednjeg dijela hipotalamusa (= suprahijazmatske jezgre kao unutarnje ure bioritmovi) uzrokuje **sindrom trajne nesanice** (*insomnia*) kroz cijelo preostalo razdoblje života pokusne životinje. Po svemu sudeći, suprahijazmatska jezgra inhibira histaminske neurone stražnjeg hipotalamusa, a ti neuroni imaju razbđujuć (aktivacijski) učinak na moždanu koru. Tome u prilog govore rezultati nekih novijih pokusa:

- U neurofarmakološkim pokusima, toksična lezija (ibotenskom kiselinom) preoptičkog područja uzrokuje pojavu dugotrajne nesanice, ali ne i poremećaje termoregulacije.
- Nakon razaranja prednjeg hipotalamusa nastaje potpuna nesanica, no injiciranjem agonista GABA u ventrolateralni dio stražnjeg hipotalamusa čak i u takve životinje može se privremeno izazvati pretjerana pospanost (*hypersomnia*).
- Histaminski neuroni tuberomamilarnog područja su aktivni tijekom budnog stanja i početnih stadija spavanja, ali prestanu odašiljati akcijske potencijale tijekom 3. i 4. stadija spirovalnog i tijekom REM-spavanja.
- Mikroinjekcije inhibitora sinteze histamina (alfa-fluorometilhistidin, što blokira histidin dekarboksilazu) u ventrolateralni dio kaudalnog hipotalamusa uzrokuju bitno smanjenje ukupne količine budnog stanja u pokusnih životinja.

ULOGA BAZALNOG TELENCEFALONA. Ključna razlika budnosti i REM-spavanja nije ni u talamokortikalnoj aktivnosti niti u aktivnosti središnjih motoričkih neurona (koji su tijekom REM-spavanja također vrlo ekscitabilni), nego u činjenici da su tijekom REM-spavanja hiperpolarizirani i snažno inhibirani spinalni motoneuroni. Očigledno, glutamatni talamokortikalni i acetilkolinski aksoni sinergistički djeluju na kortikalne neurone ne samo u budnom stanju, nego i tijekom REM-spavanja. Uloga acetilkolinskih neurona bazalnog telencefalona zasad je proučena uglavnom u budnom stanju.

U budnog majmuna, neuroni u *nucleus basalis Meynerti* kontinuirano i tonički odašilju akcijske potencijale i pospješuju ekscitabilnost piramidnih neurona moždane kore, tj. facilitiraju ih. Štoviše, aktivnost tih neurona se pojača tijekom različitih motivacijskih stanja, npr. kad žedni majmun iščekuje vodu kao nagradu za dobro obavljene zadatke tijekom pokusa. Naime, ti neuroni pokazuju jasne fazne promjene aktivnosti tijekom specifičnih razdoblja izvođenja uvježbanih zadataka i iščekivanja (i primanja) nagrade ili kazne. Ovdje nagradom slikovito nazivamo privlačni (*apetitivni*) podražaj (npr. narančin sok), a kaznom

odbojni (*averzivni*) podražaj (npr. preslanu vodu). Slične promjene aktivnosti opažene su i u medijalnoj septalnoj jezgri (Ch1) što kolinergički inervira hipokampus. Acetilolin može pojačati ekscitabilnost kortikalnih neurona i *kratkotrajno* (tijekom nekoliko sekundi) i *dugotrajno* (i dulje od 1 sata). Naime, početni facilitacijski učinak acetilkolina često je izravna depolarizacija kortikalnih neurona. No, trajniji učinci se postižu produljenim zatvaranjem K-kanala ovisnih o Ca^{2+} . Time se skraćuju razdoblja naknadne hiperpolarizacije, pa se povećava vjerojatnost da kortikalni neuron stvori akcijski potencijal u odgovoru na neki drugi ekscitacijski sinaptički ulaz. Štoviše, istodobnom aktivacijom acetilkolinskih i glutamatnih (talamokortikalnih, kortikokortikalnih) aferentnih aksona može se uzrokovati *dugoročna potencijacija* (LTP) – piramidni neuroni moždane kore zadržavaju pojačanu ekscitabilnost i dulje od 1 sata. Takve su promjene pokazane u motoričkoj, somatosenzibilnoj i vidnoj moždanoj kori mačke, a smatraju se vrlo značajnim za procese učenja i pamćenja. Drugim riječima, acetilkolinski neuroni bazalnog telencefalona ne samo da desinkroniziraju EEG, nego su vjerojatno uključeni u procese asocijacijskog učenja, posebice kad se uče neki novi oblici ponašanja, potaknuti svojevrsnom nagradom.

Spavanje ima stadije što se ciklički ponavljaju tijekom noći

Nakon što usne dubokim snom, spavač proživljava izmjenična razdoblja plitkog i dubokog spavanja. Tijekom plitkog spavanja javljaju se karakteristični **brzi pokreti očiju** (REM = rapid eye movements), promjene disanja, srčanog ritma i termoregulacije, izražena je hipotonija skeletnih mišića, a EEG zapis je desinkroniziran – nalik onom u budnom stanju. Kad spavača probudimo baš iz tog REM-stanja, on gotovo uvijek kaže da je upravo nešto sanjao. Spavanje nije homogena pojava, nego se sastoji od barem dva različita stanja: **spirovalnog spavanja** (SVS) i **REM-spavanja** (REMS). Uz REM-spavanje, postoje još četiri zasebna stadija spirovalnog spavanja (sl. 19-17). Svako stanje definiramo karakterističnim skupom fizioloških i EEG mjerila, a pored toga SVS dijelimo u 4 stadija (stadiji I-IV). No, kako se ta stanja smjenjuju tijekom noćnog spavanja? Kako izgleda tipični noćni san?

Kad legnete u krevet, opušteni i pospani ali još uvijek budni, EEG zapis pokazuje valove frekvencije od otprilike 10 Hz (alfa-valovi). Kad utonete u prvi, lagani san, EEG valovima se smanji amplituda i to je I. stadij spavanja. Nakon nekoliko minuta započinje II. stadij, u kojem se pojavljuju vretena spavanja. III. stadij u biti je prijelaz iz II. u IV. stadij, a u IV. stadiju se javljaju karakteristični delta-valovi. Posljednja dva stadija (III. i IV.) obično se navodi kao tipični primjer spirovalnog spavanja. Od I. do IV. stadija, san postaje sve dublji (spavača lakše probudimo iz prva dva, nego iz druga dva stadija). No, tijekom sva četiri stadija spirovalnog spavanja, spavač je miran i tek ponekad promijeni položaj tijela; oči se tek ponekad sporo pokrenu, a disanje je pravilno i duboko; bilo je usporeno i pravilno. Međutim, kad započne REM-spavanje, dolazi do dramatičnih promjena: EEG se desinkronizira, a spavač postaje nemiran. Disanje postaje plitko i nepravilno, ubrza se bilo, termoregulacija se nakratko poremeti (pa se tjelesna temperatura spavača počne mijenjati sukladno temperaturi okoline – kao da smo se od sisavca iznenada pretvorili u guštera), a kod muškaraca (čak i starije dobi) gotovo uvijek

se javi erekcija. Oči se naglo pokreću amo-tamo ispod sklopljenih vjeđa – stoga i govorimo o REM-spavanju. U tom stadiju spavanja, spavač sanja raznovrsne snove (i tijekom sporovalnog spavanja ponekad sanjamo, no mnogo rjeđe i mnogo dosadnije i bezličnije snove).

Tijekom tipične noći, spavač prolazi ciklično kroz različite stadije spavanja nekoliko puta (sl. 19-17). Općenito, IV. stadija ima najviše u prvoj trećini noći, a tijekom noći se javi 4 do 5 razdoblja REM-spavanja. REM-razdoblja se produljuju u drugoj polovici noći i tad su razdvojena samo razdobljima II. stadija spavanja. U prosjeku, spavač pola noći provede u II. stadiju, 15% u IV. stadiju i oko 25% u REM-spavanju.