

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK**

**EVOLUCIJA I FUNKCIJA SNA
THE EVOLUTION AND FUNCTION OF SLEEP**

SEMINARSKI RAD

Dora Peršić

Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: izv. prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

Zagreb, 2014.

Sadržaj

1. Uvod	2
2. Mehanizam i regulacija sna na primjeru mozga sisavaca	3
2.1. NREM i REM san	3
2.2. Cirkadijana i homeostatska kontrola sna	5
3. Komparativna evolucija sna u kralješnjaka	7
3.1. San u morskih sisavaca	8
3.2. San u ptica	8
3.3. San u gmazova te razvoj sporovalnog i REM sna kod ptica i sisavaca	9
3.4. San u vodozemaca i riba	11
4. Funkcija sna	11
4.1. Kralješnjaci koji ne spavaju	12
4.2. Sporovalni san i sinaptička homeostaza	14
5. Zaključak	15
6. Literatura	16
7. Sažetak	18
8. Summary	19

1. Uvod

Zašto životinje spavaju? Na prvi pogled, spavanje ne pridonosi aktivnostima koje su važne za održavanje reproduktivnog uspjeha, poput traženja partnera, brige o potomstvu i traženja hrane. Iako je možda prednost spavanja u štednji energije, tijekom sna životinja nije svjesna svog okoliša i lako može postati metom predatora (McNamara i sur., 2010). Allan Rechtschaffen (1971) rekao je da ako san nema neku apsolutno vitalnu funkciju, onda je najveća pogreška koju je evolucija napravila. No ipak, san je fenomen raširen diljem životinjskog carstva, a životinje koje ne spavaju uzimaju se kao iznimka, a ne pravilo.

San je obično definiran kao reverzibilno stanje nepokretnosti sa znatno smanjenim odgovorom na senzoričke podražaje iz okoliša (Siegel, 2008), ali postoje i dodatni kriteriji koji se koriste kao pokazatelj spava li neka životinja ili ne – bihevioralni kriterij uključuje, primjerice, traženje specifičnog mjesta za spavanje, te spavanje u položaju koji se razlikuje od onog u budnom stanju. Elektrofiziološki kriterij temelji se na zapisima elektroencefalograma (EEG), elektrookulograma (EOG) te elektromiograma (EMG), koji razlikuju budno stanje od sna, ali i promjene u fiziologiji organizma koriste se kao pokazatelj sna. Na kraju, povećana potreba za snom nakon produljene budnosti također se uzima kao kriterij razlikovanja sna od budnog mirovanja (McNamara i sur., 2010). Istraživanja sna na životinjama iz svih razreda kralješnjaka pokazala su da ovi klasični kriteriji često predstavljaju problem u određivanju nekog stanja kao sna, što ukazuje na njegovu raznolikost među životinjama.

U ovom radu, predstavljen je mehanizam odvijanja sna, njegova evolucija i hipoteze o njegovoj osnovnoj funkciji. Moždane strukture i neurotransmiteri uključeni u regulaciju sna opisani su na primjeru mozga sisavca u kratkim crtama u prvom poglavlju, dok su u drugom poglavlju uspoređene karakteristike sna kod svih razreda kralješnjaka i predložena su rješenja za evolucijske veze između različitih oblika sna. U posljednjem poglavlju, iznesene su Kavanauova hipoteza o funkciji sna koju temelji na životinjama koje nikad ne spavaju, te hipoteza sinaptičke homeostaze, koju su postavili Tononi i Cirelli.

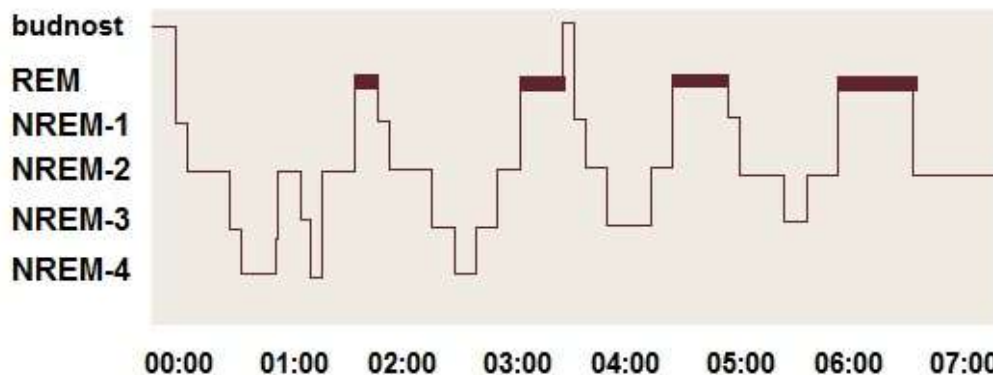
2. Mehanizam i regulacija sna na primjeru mozga sisavaca

Do revolucije u istraživanju sna došlo je tokom pedesetih godina 20. stoljeća kada su istraživanja Kleitmana, Aserinskog, Dementa i Jouveta pokazala da san nije jednoličan fenomen s nepromijenjenim karakteristikama u cijelom svom trajanju, već da se tijekom spavanja izmjenjuju dva različita stanja moždane aktivnosti – NREM i REM san. Kasnija istraživanja pokazala su da su za ova dva oblika sna zadužene specifične strukture mozga i njihovi neurotransmiteri, čime je postalo jasno da san nije nedostatak, već reorganizacija moždane aktivnosti (Hobson, 2009).

2.1. NREM i REM san

Tijekom spavanja dolazi do izmjene dvaju različitih stanja moždane aktivnosti – NREM (*eng. non rapid eye movement*) i REM (*eng. rapid eye movement*) sna. Nazivi upućuju na brzo pokretanje (zatvorenih) očiju koje je prisutno za vrijeme REM, ali ne i za NREM sna, no ova dva stanja razlikuju se u mnogočemu drugome – dok je NREM san vezan uz minimalnu mentalnu aktivnost i mirno spavanje s pravilnim, dubokim disanjem i srčanim ritmom, REM san karakteriziran je mišićnom atonijom, nepravilnostima disanja i srčanog ritma, nedostatkom regulacije tjelesne temperature, te živopisnim, bizarnim snovima (Kalia, 2006). Iznimka nepokretnosti mišića tijekom REM sna su, osim već spomenutih brzih pokreta očiju, i povremeno trzanje nekih mišića, obično udova i ustiju te erekcije kod muških jedinki (Khealani, 2006; Siegel, 1998).

NREM san podijeljen je na četiri stupnja koja odgovaraju ‘dubini’ sna, pri čemu je prvi stupanj onaj koji se javlja na prijelazu iz budnosti u san, dok je četvrti stupanj stanje najdublje sna. Treći i četvrti stupanj pritom su objedinjeni u sporovalni san (*eng. SWS - slow wave sleep*) (Colrain, 2011). NREM i REM san izmjenjuju se tijekom noći u ciklusima – početak ciklusa podudara se s prvim početkom NREM sna, a završetak sa završetkom REM sna. U prvih par sati sna dominira sporovalni san, dok kasnije REM san postaje češći i duži. Nije poznato zašto se udio sporovalnog i REM sna u pojedinom ciklusu mijenja kroz noć (Walker, 2009). Kod ljudi, jedan ciklus traje oko 90 minuta i tijekom spavanja ponovi se četiri do pet puta (slika 1).



Slika 1. Izmjenjivanje REM i NREM sna u ciklusima kroz noć kod ljudi. Prilagođeno prema: Stickgold, 2005.

Različita moždana aktivnost tijekom budnosti, NREM i REM sna može se pratiti pomoću elektroencefalograma. Za vrijeme budnosti prisutni su desinkronizirani valovi visoke frekvencije i niske amplitude – beta valovi. Već je zatvaranje očiju dovoljno da beta valove zamijene alfa valovi. U prvom stupnju NREM sna (N1) javljaju se theta valovi, znak pospanog stanja između budnosti i sna (Crowley, 2011), koji se u idućem stupnju (N2) javljaju različitim frekvencijama, a tada dolazi i do pojave K kompleksa (jedinstvenih velikih delta valova) te vretena spavanja. U sporovalnom snu prisutni su delta valovi – valovi velike amplitude i spore frekvencije. Delta valovi sporovalnog sna predstavljaju sporovalnu aktivnost. REM san je po EEG zapisu kortikalne aktivnosti gotovo nerazlučiv od budnosti (Siegel, 1998)

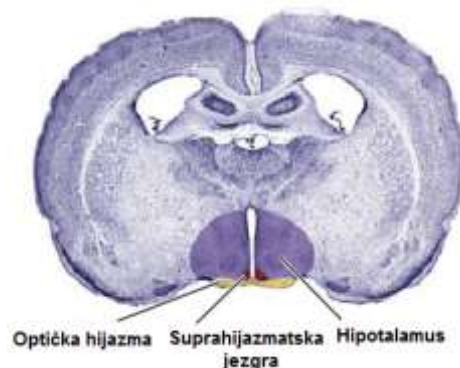
Aserinsky i Kleitman (1953) ukazali su na vezu između sanjanja i brzih pokreta očiju tijekom spavanja, odnosno, pokazali su da sanjamo tijekom REM sna. U toj fazi sna dolazi do inhibicije motoričkih neurona, čime mozak sprječava da ono što sanjamo istovremeno i provodimo u stvarnosti. No, snovi nisu ograničeni samo na REM stanje – pokazano je da tijekom prvog i drugog stupnja NREM sna također sanjamo, ali tim snovima obično nedostaje živopisnost i bizarnost karakteristična za REM snove (Hobson, 2009).

Iako se budnost te NREM i REM san međusobno razlikuju u mnogim aspektima, ipak ta stanja nisu međusobno isključiva. Jedan od najboljih primjera koji to dokazuje jest narkolepsija, poremećaj karakteriziran čestim, neplaniranim i kratkotrajnim epizodama spavanja koje se javljaju tijekom cijelog dana (Zeitzer i sur., 2006). Bolest prati nekoliko simptoma - katapleksija (iznenadna slabost mišića, često uzrokovana emocionalnim reakcijama), paraliza sna, automatizirano ponašanje i halucinacije (Mahowald i Shenck, 2005). Katapleksija i paraliza sna

znak su miješanja budnosti i REM sna – kod katapleksije, inhibicija motoričkih neurona karakteristična za REM san javlja se nenadano tijekom budnosti, a u paralizi sna osoba se budi iz sna prije nego što je inhibicija motoričkih neurona prekinuta. Kod automatiziranog ponašanja, osoba je dovoljno budna da vrši određene radnje, ali pritom nije svjesna da ih izvodi (Mahowald i Shenck, 2005).

2.2. Cirkadijana i homeostatska kontrola sna

Kod sisavaca, glavni unutarnji sat organizma koji usklađuje fiziološke procese i ponašanje s izmjenom dana i noći je suprahijazmatska jezgra, struktura smještena u hipotalamusu. Suprahijazmatska jezgra uključena je u regulaciju budnosti i spavanja, ali i u regulaciju nekih autonomnih i neuroendokrinih funkcija (Mistlberger, 2005). Njezini neuroni imaju pravilan 24-satni ritam samoaktivacije koji je posljedica ritmične transkripcije i translacije određenih gena, odnosno, proteina, a svjetlost pritom može modulirati njihovu aktivnost (Saper i sur. 2005). Informacije o svjetlu neuroni suprahijazmatske jezgre primaju preko retinohipotalamičkog puta od melanopsinskih fotoreceptornih stanica u retini. Ove stanice aktiviraju neurone suprahijazmatske jezgre, dok ih melatonin, hormon koji epifiza luči noću, inhibira (Eisenstein, 2013; Saper i sur. 2005). Aktivna suprahijazmatska jezgra važna je za održavanje budnosti.



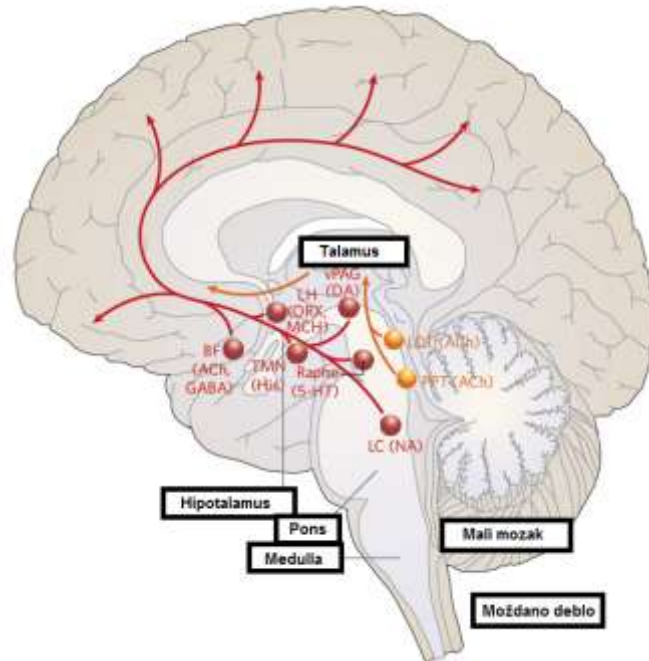
Slika 2. Položaj suprahijazmatske jezgre. Prilagođeno prema: Kolb i Wishaw, 2011.

No, san ne nastupa tek kao posljedica neaktivnost suprahijazmatske jezgre. Ako ostanemo cijelu noć budni, nećemo postati pospani tek iduću večer kad suprahijazmatska jezgra smanji svoju aktivnost zbog nastupanja mraka. Zapravo, teško ćemo ostati i cijelu noć budni - ovo je odraz homeostatske potrebe za nadoknađivanjem sna. U homeostatsku regulaciju sna uključene su definirane skupine neurona smještene većinom u moždanom deblu, dok ih je manje u području hipotalamusa, koje su nazvane uzlazni retikularni aktivacijski sustav – jer se njihovi ogranci pružaju u smjeru moždane kore. Uzlazni retikularni aktivacijski sustav podijeljen je na dvije 'grane' neurona – kolinergičku i monoaminergičku. Kolinergičku granu čini skup neurona smještenih u gornjem ponsu, a njihovi aksoni pružaju se do intralaminarnih jezgara talamusa, lateralnog hipotalamusa i bazalnog prednjeg mozga (Khealani, 2006). Acetilkinolin, neurotransmiter koji ispuštaju aksoni ovih neurona, djeluje ekscitacijski na neurone u talamusu koji, jednom kad su aktivirani, provode signale do moždane kore – mjesta svijesti, te je time aktiviraju, odnosno, omogućuju budno stanje. Neuroni ove grane aktivni su tijekom budnosti i REM sna, no ne i tijekom NREM sna (Saper i sur., 2005)

Monoaminergičku granu uzlaznog retikularnog aktivacijskog sustava čine serotoniniski neuroni *nuclei raphe*, noradrenaliniski neuroni *locusa coeruleusa*, tuberomamilarni sklop histaminskih neurona (u hipotalamusu), te dopaminski neuroni (u ventralnom tegmentumu). Za razliku od acetilkolinških, aksoni ovih neurona zaobilaze talamus i pružaju se izravno do lateralnog hipotalamusa, bazalnog prednjeg mozga i moždane kore. Monoaminergički neuroni pripremaju koru mozga za primanje signala od talamičkih neurona, koji su aktivirani djelovanjem kolinergičkih neurona iz ponsa (slika 3). Aktivnost neurona koji čine monoaminergičku granu uzlaznog retikularnog aktivacijskog sustava najveća je za vrijeme budnosti, smanjuje se tijekom NREM sna i prestaje u REM snu.

Kolinergička i monoaminergička grana uzlaznog retikularnog aktivacijskog sustava pod utjecajem su ventrolateralne preoptičke jezgre, strukture smještene u hipotalamusu. Neuroni ventrolateralne preoptičke jezgre osjetljivi su na adenozin koji se u mozgu nakuplja zbog povećane metaboličke aktivnosti tijekom budnosti. Povišena koncentracija adenozina uzrokuje okidanje neurona ventrolateralne preoptičke jezgre (Peplow, 2013). Njezini neuroni inerviraju sve glavne skupine neurona koji sudjeluju u održavanju budnosti (Sherin i sur., 1996), a ispuštaju dva inhibitorna neurotransmitera – gamaminobutričnu kiselinu (GABA) i galanin. Vezanje ovih neurotransmitera na neurone uzlaznog retikularnog aktivacijskog sustava inhibira njihovo

djelovanje, odnosno, ventrolateralna preoptička jezgra aktivno uvodi mozak u stanje sna (Peplow, 2013). Ukratko, suprahijazmatska jezgra aktivna je danju, a ventrolateralna preoptička jezgra noću.



Slika 3. Dijelovi mozga te skupine neurona uključene u regulaciju sna. LC =locus coeruleus, NA = noradrenalin, PPT = nucleus tegmenti pedunculo-pontinus, LDT = laterodorzalne tegmentalne jezgre, Ach = acetilkolin, Raphe = raphe nuclei, 5-HT = serotonin, TMN = tuberomamilarna jezgra, His= histidin, BF = bazalni prednji mozak, LH = lateralni hipotalamus, ORX = oreksini, MCH = melanin-koncentrirajući hormon, vPAG = dopaminski neuroni, DA= dopamin. Prilagođeno prema: Saper i sur., 2005.

3. Komparativna evolucija sna u kralješnjaka

U ovom poglavlju, predstavljen je san i kod ostalih razreda kralješnjaka – ptica, gmazova, vodozemaca i riba. Opisi kreću od evolucijski mlađih skupina, kako bi se vraćanjem u prošlost i traženjem osobina sna koje su zajedničke različitim taksonomskim skupinama pokušalo odgovoriti na pitanje kako je došlo do evolucije sporovalnog i REM sna. Također, spomenuto je i zanimljivo rješenje morskih sisavaca koje istodobno omogućuje spavanje i kretanje, a ukazuje na potrebu za novim kriterijima definiranja sna na temelju ponašanja.

3.1. San u morskih sisavaca

Kitovi (Cetacea), skupina morskih sisavaca u koje osim njih spadaju i dupini, jedina je skupina sisavaca kod kojih nije zabilježen REM san. Kod ovih životinja, jedini oblik sna jest onaj sporovalni – i to ograničen samo na jednu moždanu polutku. Pritom ne dolazi do asimetrične inaktivacije jedne polovice tijela (Siegel, 2008).

Vrste iz porodice Otariidae, poput raznih tuljana, žive u vodi i na kopnu. Organizacija njihovog sna pokazuje adaptacije na život u oba staništa - kad su u vodi, spavaju samo jednom moždanom polutkom, dok na kopnu spavaju kao i ostali kopneni sisavci. Doduše, njihov se 'morski' san razlikuje od onog u kitova utoliko što je polovica tijela nasuprotna polutci mozga koja spava neaktivna, a budna polovica tijela održava položaj. Kao i kitovi, tijekom spavanja u vodi ne pokazuju REM san, ali zanimljivo je da i nakon dugotrajnog boravka u vodi, pri povratku na kopno ne pokazuju potrebu za nadoknađivanjem REM sna (Siegel, 2008).

3.2. San u ptica

Osim sisavaca, jedina skupina životinja koja također ima integrirani san, odnosno, izmjenjivanje i sporovalnog i REM sna tijekom spavanja su ptice (Rial i sur., 2010). No, ciklusi izmjene NREM i REM sna mnogo su kraći u ptica nego u sisavaca, pa tako kod goluba traju od četiri minute u početku spavanja do jedne minute pri kraju spavanja (Rattenborg i Amlaner, 2010). Osim morskih sisavaca, ptice su jedina taksonomska skupina kod koje je zabilježeno spavanje jednom polovicom mozga, odnosno, spavanje s jednim okom otvorenim (slika 4). U ptica, spavanje s jednim okom otvorenim omogućuje opažanje mogućih opasnosti - zanimljivo je da u jatu divljih pataka (*Anas platyrhynchos*), jedinke koje spavaju na rubu jata su te koje spavaju s jednim okom otvorenim (onim koje gleda u smjeru dolaska mogućih predatora!), dok jedinke u sredini jata spavaju s oba oka zatvorena (Rattenborg i sur., 1999).

Iako to istraživanja nisu potvrdila na svim promatranim vrstama ptica, prihvaćeno je da se udio sporovalne aktivnosti tijekom noći kod ptica smanjuje. Ova činjenica u skladu je s idejom da je sporovalni san u ptica, kao i u sisavaca, homeostatski reguliran. Ptice koje spavaju s oba oka zatvorena imaju više sporovalnog sna od onih koje spavaju s jednim okom otvorenim, budući da je kod potonjih sporovalni san ograničen samo na jednu polovicu mozga, onu koja je nasuprotna zatvorenom oku. Ako je sporovalni san kod ptica doista homeostatski reguliran, ptice lišene sna trebale bi naknadno više vremena provesti spavajući s oba oka zatvorena nego samo s

jednim zatvorenim okom – istraživanja su to i potvrdila (Rattenborg i Amlaner, 2010). Ipak, postoji mogućnost da je pritom u većoj mjeri došlo do nadoknađivanja REM sna, budući da je REM san moguć samo ako su oba oka zatvorena. Problem je riješen promatranjem EEG aktivnosti tijekom spavanja nakon što su ptice kroz dulji vremenski period održavane budnima, čime je na temelju razlika između moždanih valova tijekom sporovalnog i REM sna potvrđeno je da je riječ o nadoknađivanju sporovalnog sna (Rattenborg i sur. 2009).



Slika 4. Patke pokazuju mogućnost spavanja s oba ili jednim okom zatvorenim. Preuzeto s indianapublicmedia.org

3.3. San u gmazova te razvoj sporovalnog i REM sna u ptica i sisavaca

Budući da je REM san sa sigurnošću ustanovljen jedino u ptica i sisavaca, njegovo porijeklo treba tražiti u njihovim zajedničkim precima – gmazovima. Moguća su dva scenarija koja bi objasnila postojanje REM sna u ptica i sisavaca - ili je do razvoja REM sna u ptica i sisavaca došlo nakon što su se evolucijske linije odvojile, ili su REM san ptice i sisavci naslijedili od gmazova. Smatra se da današnji gmazovi nemaju REM san, a vjerojatno ga nisu imali ni njihovi preci – stoga je prihvaćen stav da se REM san konvergentno razvio kod ptica i sisavaca (Hobson, 2009), a isto se smatra i za sporovalni san (Rattenborg i sur., 2009).

Ipak, ovdje postoje neslaganja među znanstvenicima. Dok su rezultati određenih istraživanja pokazali da i gmazovi imaju REM san (uglavnom na temelju pokretanja očiju dok je životinja spavala), druga istraživanja opovrgnula su takve zaključke (Siegel, 2008). Neki autori smatraju da se gmazovi po kriteriju ponašanja tijekom spavanja ne razlikuju od sisavaca i ptica (Cambell i Tobler, 1984), no Siegel (2008) upozorava da je zbog otežanog uspoređivanja sna između gmazova i sisavaca moglo doći do interpretacije određenog ponašanja kao REM sna, dok

je životinja zapravo bila budna – primjerice, atoniju mišića koja je u sisavaca prisutna za REM sna ne može se sa sigurnošću uzeti kao znak sna u gmazova zbog njihovog smanjenog mišićnog tonusa koji je prisutan i za budnog mirovanja (Thakkar i Datta, 2010).

Rial i sur. (2010) smatraju da je REM san evoluirao iz aktivnog budnog stanja gmazova, a NREM san iz njihovog mirujućeg budnog stanja – sunčanja (eng. *basking*). Teorija se možda ne čini intuitivnom, no ima podlogu u znatnoj razlici između EEG aktivnost gmazova i sisavaca tijekom sna i budnosti. Iako su istraživanja na kornjačama, gušterima, zmijama i krokodilima pokazala su da nijedna skupina gmazova nema sinkronizirane delta valove tijekom sna u EEG zapisima (Rial i sur. 2010, Siegel, 2008), valovi visoke amplitude i spore frekvencije jesu prisutni kod budnih i aktivnih gmazova - dok su kod sisavaca sinkronizirani spori valovi visoke amplitude karakteristični za duboki, sporovalni san. Isto tako, valovi niske amplitude prisutni za vrijeme budnosti kod sisavaca, javljaju se kod mirnih i hladnih gmazova. Ova je razlika još više iznenađujuća kad se uzme u obzir da gmazovi, kao i sisavci, imaju odgovarajuće kolinergične, serotonergične, histaminergične i noradrenergične grupe neurona koje kontroliraju san.

Iako se u ponašanju tijekom sna gmazovi i sisavci previše ne razlikuju, razumijevanje razlika u EEG aktivnosti ovih skupina tijekom spavanja i budnosti nužno je za razotkrivanje evolucijske veze između stanja za vrijeme kojih su određeni EEG valovi prisutni. S druge strane, EEG valovi nisu uvijek dobar pokazatelj koje je trenutno stanje svijesti životinje. Kriteriji određivanja budnosti, REM ili NREM sna na temelju EEG valova uspostavljeni su na primjeru sisavaca, no, budući da gmazovi imaju drukčiju građu mozga od sisavaca i nedostaju im neke strukture koje proizvode karakteristične EEG valove, nedostatak tih valova ne znači nužno da im nedostaje i oblik sna koji je kod sisavaca vezan uz takav EEG zapis. Rattenborg i sur. (2009) smatraju da je nepostojanje sporih valova visoke amplitude kod gmazova posljedica nedostatka široke umreženosti neurona u njihovom dorzalnem korteksu kakva je prisutna u mozgu sisavaca i ptica. Naime, opsežna povezanost neurona u neokorteksu sisavaca omogućuje njihovo sinkronizirano djelovanje, što se tijekom sporovalnog sna očituje kao zapis sporih valova na elektroencefalogramu. Iako ptice nemaju šesteroslojni neokorteks kao sisavci, već je njihov ekvivalent neokorteksa *pallium*, veze između neurona u *palliumu* također su mnogobrojne i omogućuju pojavu sporovalnog sna. Iako je moždana struktura odgovorna za njegovo postojanje – moždano deblo – puno starija i očuvana kroz sve razrede kralješnjaka, čini se da je REM san evolucijski relativno mlada pojava (Hobson, 2009).

3.4. San u vodozemaca i riba

Budući da su se gmazovi razvili iz vodozemaca, proučavanje njihovog sna također bi moglo donijeti nove zaključke o evoluciji sporovalnog i REM sna. Kod nekih vrsta žaba, primijećeno je da valovi visoke amplitude nisu, kao kod sisavaca i ptica, vezani uz duboki san, već uz stanje budnosti i opreza, dok su se valovi niske amplitude pojavili za vrijeme odmora (Siegel, 2008) – slično kako su Rial i sur. (2010) opisali san i budnost gmazova. Također, neobično je da je odgovor na podražaje kod sjevernoameričke žabe bukače (*Rana catesbeiana*) veći za vrijeme budnog mirovanja nego za vrijeme aktivnosti. Dok neki autori u tome vide prilagodbu koja omogućuje život uz stalnu prijetnju predatora te zaključuju da žabe ne spavaju, na nekim drugim vrstama pokazano je da žabe imaju san (Siegel, 2008).

Na zebricama (*Danio rerio*) pokazano je da i ribe imaju suprahijazmatsku jezgru hipotalamusa, no nije potvrđeno je li uključena u regulaciju cirkadijanih ritmova, kao što je to slučaj kod sisavaca. Ipak, kod mnogih riba ustanovljeni su dnevni periodi smanjene aktivnosti, a uz to i neki drugi pokazatelji sna – primjerice, smanjena osjetljivost na okolišne podražaje (Zhdanova, 2010). No, ni ovdje ne postoje jasni odgovori je li riječ o pravom snu ili tek nekom obliku odmora, budući da zebriće koje su dulji vremenski period održavane budnima kasnije ne pokazuju povećanu, homeostatsku potrebu za snom (Siegel, 2008).

4. Funkcija sna

Kroz evoluciju životinja, san je stekao mnoge popratne utjecaje na fiziologiju cijelog organizma, stoga se lučenje određenih hormona ili odmor mozga od pojačane metaboličke aktivnosti tijekom dana znaju navoditi kao funkcija sna. No, nije kod svih životinja lučenje istog hormona vezano i uz isto stanje aktivnosti mozga - primjerice, hormon rasta luči se u ljudi za vrijeme četvrtog stupnja NREM sna, dok se u pasa luči za vrijeme budnosti. Također, protok krvi te potrošnja glukoze u mozgu tijekom sna tek su neznatno smanjeni, a i živopisnost REM snova pokazuje da iako tijelo miruje, mozak je prilično aktivan. (Hobson, 2009). Stoga osnovnu funkciju sna treba tražiti u načinu na koji funkcionira sam mozak – ideja sumirana u naslovu Hobsonovog članka 'Sleep is of the brain, by the brain and for the brain' (2005). Kavanau (1998, 2001) koristi primjer kralješnjaka koji ne spavaju kao dokaz da je uloga sna u omogućavanju

procesiranja sjećanja, dok su Tononi i Cirelli (2003) u svojoj hipotezi sinaptičke homeostaze predložili mehanizam kojim sporovalni san omogućuje plastičnost mozga.

4.1. Kralješnjaci koji ne spavaju

U kralješnjake koji nikad ne spavaju spadaju većinom određene vrste riba, iako su zabilježeni i primjeri vodozemaca te gmazova koji također ne spavaju, već samo odmaraju (Campbell i Tobler, 1984). Kralješnjaci kod kojih san ni u kojem obliku nije potvrđen ni nakon dugotrajnih promatranja mogu se svrstati u skupine troglobionata, morskih pasa i pravih koštunjača (Kavanau, 1998).

Naziv troglobionti obuhvaća špiljsku faunu koja živi u vodi. Ove životinje genetički su slijepe i njihova interakcija s okolišem i drugim jedinkama ovisi uglavnom o kemorepciji i detekciji kretanja vode. No, ove se životinje znatno razlikuju u stupnju dnevne aktivnosti. Neke od njih, kao špiljski daždevnjaci, veći dio života provedu mirujući, uz povremeno polagano kretanje. Budući da je špiljski okoliš često siromašan hranom, stalno mirovanje omogućuje učinkovito očuvanje energije. S druge strane, neke špiljske ribe - kao meksička slijepa špiljska riba (*Astyanax fasciatus*) i slijepi som (*Typhlobagrus kroneri*) - neprestano plivaju (Kavanau, 1998).



Slika 5. Meksička slijepa špiljska riba (*Astyanax fasciatus*). Preuzeto s en.wikipedia.org/wiki/Mexican_tetra

Kao i neke špiljske ribe, i mnogi morski psi neprestano plivaju. Neprestano plivanje za ove je životinje nužnost zbog potrebe za stalnom ventilacijom škrge, ali i zbog nedostatka plivaćeg mjehura. Bez plivaćeg mjehura, morski pas koji prestane plivati potonuo bi na dno. (Kavanau, 1998).

Većina pravih koštunjača (Teleostei) i neki morski psi koji nikad ne spavaju žive u jatima s drugim jedinkama iste vrste. U jatima, njihovo ponašanje usklađeno je s onim ostalih

jedinki. Također, plivanje u jatu znatno smanjuje potrebu za analiziranjem podražaja iz okoliša – jednom članu jata dovoljno je održavati svoj položaj u odnosu na druge članove, a teret registriranja mogućih opasnosti i odabira odgovarajuće reakcije raspodijeljen je kolektivno na sve članove. Kod pravih koštunjača, članovi jata razilaze se noću radi traženja hrane. Takvo ponašanje nije određeno dnevnim, 24-satnim ritmom jer uočeno je da grupiranje skušovki (Scombridae) u jata varira i s dnevnim varijacijama u svjetlu (Kavanau, 1998).

Ribe koje ne spavaju međusobno se razlikuju u fiziološkom, etološkom i ekološkom aspektu, no jedna im je osobina svima zajednička – imaju jako smanjenu ili nikakvu potrebu za procesiranjem vizualnih podražaja. Za špiljske ribe, to je i razumljivo, budući da žive u stalnom mraku. No, što je s morskim psima ili pravim koštunjačama? Kako većina njih uspijeva kontinuirano plivati cijelog života bez potrebe za snom ili čak odmorom?

Morski psi koji ne spavaju i kontinuirano plivaju nemaju preveliku potrebu za procesiranjem vizualnih podražaja jer već milijunima godina žive u uglavnom nepromijenjenom pelagičkom okolišu koje im rijetko pruža iznenađenja i time znatno smanjuje potrebu za učenjem. Ponašanje morskih pasa ponajviše ovisi o instinktivnim reakcijama - čak i mladi morski psi ne trebaju period učenja kakav ima većina predatorskih vrsta (Kavanau, 1998).

Već je spomenuto da je prednost grupiranja riba u jato smanjena potreba za procesiranjem podražaja iz okoliša. Ponajviše se to odnosi na procesiranje vizualnih podražaja, jer od svih senzoričkih podražaja, mozak najviše pažnje tijekom budnosti posvećuje njima (Kavanau, 1998). Slično kao i ribe, ptice u jatu također imaju smanjenu potrebu za procesiranjem senzoričkih podražaja i stoga mogu prevaliti velike udaljenosti bez potrebe za snom. Ne postoje dokazi da ptice tijekom migracija spavaju samo jednom polovicom mozga (Rattenborg i sur., 2010).

Veza između nedostatka potrebe za procesiranjem podražaja iz okoliša i nedostatka sna objašnjena je Rauscheckerovom fundamentalnu dogmom neuroznanosti prema kojoj su dugotrajna sjećanja spremljena u istim skupinama neurona koje su zadužene za procesiranje, analiziranje i kontrolu odgovora na događaje koji su zapamćeni. Drugim riječima, učenje i pamćenje uključeni su velikim dijelom u ista područja mozga koja su zadužena za procesiranje senzoričkih podražaja (Kavanau 1998; 2001). Održavanje dugotrajnog pamćenja temelji se na aktivaciji neuralnih krugova u kojima je sjećanje spremljeno. Aktivacija pritom može biti funkcionalna, odnosno, dolazi do izvršenja radnje koja je zapamćena, ili neutilitarna – pritom se

neuralni krugovi samo 'osvježavaju', ali ne dolazi do funkcionalne aktivacije. 'Osvježavanje' neuralnih krugova važno je za održavanje sjećanja na radnje koje se ne izvršavaju često. Kod životinja koje tijekom dana moraju konstantno analizirati svoj okoliš i odabirati ispravne reakcije, dolazi do konflikta između procesiranja senzoričkih informacija i potrebe za osvježavanjem spremljenih sjećanja. Stoga je, prema Kavanau, san nastao zbog potrebe da se dio dana posveti održavanju spremljenih sjećanja, a da bi se to postiglo, mozak mora biti isključen od vanjskih podražaja. Promjena stanja svijesti omogućuje mozgu prijelaz s procesiranja vanjskih podražaja tijekom budnog stanja na procesiranje sjećanja tijekom sna (Halassa i sur., 2014). Stoga se kod slijepih špiljskih životinja, morskih pasa koji žive u bezličnom okolišu koji ne zahtjeva veliko senzoričko procesiranje, te riba koje se grupiraju tijekom dana u jata, dok se noću razilaze radi hranjenja, san i nije morao razviti.

4.2. Sporovalni san i sinaptička homeostaza

Tononi i Cirelli (2003) postavili su hipotezu sinaptičke homeostaze kao moguće objašnjenje funkcije sporovalne aktivnosti mozga tijekom trećeg i četvrtog stupnja NREM sna kod sisavaca. Prema ovoj hipotezi, tijekom budnosti dolazi do povećanja broja sinapsi između neurona, te do jačanja već postojećih sinapsi. Zbog porasta povezanosti među neuronima, njihova aktivnost na početku sporovalnog sna sinkronizirana je, a vidljiva posljedica takve aktivnosti jesu spori valovi na EEG zapisu. Autori hipoteze smatraju da oscilacije neurona između depolariziranog i hiperpolariziranog stanja uzrokuju globalni pad u jačini i broju sinapsa. Kako broj sinapsa pada, smanjuje se povezanost neurona i njihova sinkronizirana aktivnost, čime ovaj proces sam sebe negativno regulira i prema kraju noći, sporovalni san postaje sve manje zastupljen. Na taj način, sporovalna aktivnost tijekom sna osigurava plastičnost mozga - bez sporovalne aktivnosti, broj sinapsi i njihova jačina rasli bi do zasićenja, mozak bi morao trošiti velike količine energije za njihovo održavanje, a stvaranje novih sinapsi i učenje bili bi onemogućeni. Rattenborg i suradnici (2009) prihvatili su ovu hipotezu za objašnjenje funkcije sporovalnog sna u ptica, a već je spomenuto da je stupanj umreženosti neurona u dorzalnom korteksu gmazova premali za postojanje sinkronizirane aktivnosti, te time i sporovalnog sna.

5. Zaključak

Prema dosadašnjim spoznajama, čini se da jedino ptice i sisavci imaju pravi sporovalni i REM san. No, neslaganja znanstvenika oko postojanja REM sna i u ostalim razredima kralješnjaka ukazuje na potrebu za redefiniranjem sna i kriterijima na kojima se donose zaključci o trenutnom stanju svijesti istraživane životinje. Rial čak smatra da se pojam sna može odnositi jedino na ptice i sisavce, dok ostale životinje ne posjeduju pravi, homeostatski reguliran san, već je njihovo stanje slično snu zapravo mirujuća budnost. No, san ipak nije jednostavna, homogena pojava i ne bismo trebali odbaciti mogućnost da neka životinja spava jer njezini fiziološki parametri ne odgovaraju kriterijima koji su uglavnom temeljeni na opisima sna kod sisavaca. Na kraju krajeva, i unutar razreda sisavaca našle su se životinje čiji je san iznimka osnovne definicije sna.

U ovom kratkom pregledu osnovne neurološke podloge, evolucije njegovih različitih oblika te hipoteza o njegovoj funkciji nije se, nažalost, našlo i mjesta za koju riječ o snu u beskralješnjaka – posebice o vinskoj mušici, na kojoj su nedavna istraživanja staničnih mehanizama sna te gena uključenih u njegovu regulaciju otvorila prostor za bolje razumijevanje evolucije i funkcije sna. Također, nisu spomenuta mnoga istraživanja koja su pokazala utjecaj (nedostatka) sna na pamćenje i učenje – ponajviše zato što su i teme pamćenja i učenja kompleksne te pune nepoznanica i neslaganja. Hipoteze koje su postavili Kavanau te Tononi i Cirelli pritom smatram važnijima, te boljim polazištem u potrazi za osnovnom funkcijom sna – ako ćemo je, s obzirom na raznolikost tog fenomena diljem životinjskog carstva, ikad pronaći. Na kraju, i William Dement, jedan od pionira istraživanja biologije sna, na pitanje zašto spavamo odgovorio je – jer nam se spava.

6. Literatura

- Aserinsky , Kleitman (1953) Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118:273–274
- Campbell SS, Tobler I (1984) Animal sleep: a review of sleep duration across phylogeny. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 8:269-300
- Colrain IM (2011) Sleep and the brain. *Neuropsychological Reviews* 21:1-4
- Crowley K (2011) Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychological Reviews* 21:41-53
- Eisenstein M (2013) Stepping out of time. *Nature* 497:S10-S12
- Halassa MM, Chen Z, Wimmer RD, Brunetti PM, Zhao S, Zikopoulos B, Wang F, Brown EN, Wilson MA (2014) State-dependent architecture of thalamic reticular subnetworks. *Cell* 158:808-821
- Hobson JA (2005) Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature* 437:1254-1256
- Hobson JA (2009) REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness. *Nature Reviews* 10:803-814
- Kalia M (2006) Neurobiology of sleep. *Metabolism Clinical and Experimental* 55:2-6
- Kavanau JL (1998) Vertebrates that never sleep: Implications for sleep's basic function. *Brain Research Bulletin* 46:269-279
- Kavanau JL (2001) Brain-processing limitations and selective pressures for sleep, fish schooling and avian flocking. *Animal Behaviour* 62:1219-1224
- Khealani BA (2006) Neurobiology of sleep. *Pakistani Journal of Neurological Sciences* 1:155-158
- Kolb B, Whishaw IQ (2011) *An Introduction to Brain and Behaviour*. Worth Publishing, New York, pp. 443-480
- Mahowald MW, Schenck CH (2005) Insights from studying human sleep disorders. *Nature* 437:27-33
- McNamara P, Nunn CL, Barton RA (2010) Introduction. U: Evolution of sleep phylogenetic and functional perspectives. Ed. McNamara P, Nunn CL, Barton RA. Cambridge University Press, New York, pp.1-4
- Mistlberger RE (2005) Circadian regulation of sleep in mammals: Role of the

- suprachiasmatic nucleus. *Brain Research Reviews* 49:429-454
- Peplow M (2013) The anatomy of sleep. *Nature* 497:S2-S3
- Rattenborg NC, Lima SL, Amlaner CJ (1999) Facultative control of avian unihemispheric sleep under the risk of predation. *Behavioural Brain Research* 105:163-172
- Rattenborg NC, Martinez-Gonzalez D, Lesku JA (2009) Avian sleep homeostasis: convergent evolution of complex brains, cognition and sleep function in mammals and birds. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33:253-270
- Rattenborg NC, Amlaner CJ (2010) A bird's-eye view on the function of sleep. U: Evolution of sleep – phylogenetic and functional perspectives. Ed. McNamara P, Nunn CL, Barton RA. Cambridge University Press, New York, pp.145-163
- Rial RV, Akaarir M, Gamundi A, Nicolau C, Garau C, Aparicio S, Tejada S, Gene L, Gonzalez J, De Vera LM, Coenen AML, Barcelo P, Esteban S (2010) Evolution of wakefulness, sleep and hibernation: From reptiles to mammals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 34:1144-1160
- Rechtschaffen, A. (1971). The control of sleep. U: Human behaviour and its control. Ed. Hunt WA, Cambridge, MA: Schenkman. pp.75-92
- Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005) Hypothalamic regulation of circadian rhythms. *Nature* 437:1247-1253
- Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB (1996) Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 271:216-219
- Siegel JM, Manger PR, Nienhuis R, Fahringer HM, Pettigrew JD (1998) Monotremes and the evolution of rapid eye movement sleep. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 353:1147-1157
- Siegel JM (2008) Do all animals sleep? *Trends in neurosciences* 31:208-213
- Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M (2005) Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science* 294:1052-1057
- Thakkar MM, Datta S (2010) The evolution of REM sleep. U: Evolution of sleep – phylogenetic and functional perspectives. Ed. McNamara P, Nunn CL, Barton RA. Cambridge University Press, New York, pp.197-211
- Tononi G, Cirelli C (2003) Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Research Bulletin* 62:143-150
- Walker MP (2009) The Role of Sleep in Cognition and Emotion. *The Year in Cognitive*

Neuroscience: Annals of the New York Academy of Sciences. 1156:168–197

Zeitler JM, Nishino S, Mignot E (2006) The neurobiology of hypocretins (orexins), narcolepsy and related therapeutic interventions. Trends in Pharmacological Sciences 27:368-374

Zhdanova IV (2010) Fishing for sleep. U: Evolution of sleep – phylogenetic and functional perspectives. Ed. McNamara P, Nunn CL, Barton RA. Cambridge University Press, New York, pp.238-261

http://en.wikipedia.org/wiki/Mexican_tetra

<http://indianapublicmedia.org>

7. Sažetak

San je definiran kao reverzibilno stanje nepokretnosti sa znatno smanjenim odgovorom na senzoričke podražaje iz okoliša. Kriteriji koji se koriste za utvrđivanje sna u promatranoj životinji su bihevioralni, elektrofiziološki, fiziološki i homeostatski. Ciklusi spavanja sastavljeni su od NREM i REM sna. NREM san karakteriziran je minimalnom moždanom aktivnošću, dok tipične osobine REM sna uključuju opću mišićnu atoniju, brze pokrete očiju i živopisne snove. Uzlazni retikularni aktivacijski sustav čine dvije grane neurona uključene u regulaciju sna – kolinergička i monoaminergička. Kolinergički neuroni aktivni su za vrijeme budnosti i REM sna, dok se aktivnost monoaminergičkih neurona smanjuje u NREM snu i prestaje u REM snu. Suprahijazmatska jezgra održava budnost za vrijeme dana, dok noću ventrolateralna preoptička jezgra inhibira neurone uzlaznog retikularnog aktivacijskog sustava. Postojanje REM i NREM sna utvrđeno je samo kod ptica i sisavaca i smatra se da je do njihovog razvoja u ovim razredima došlo konvergentno. U ostalim skupinama kralješnjaka ne postoji konsenzus o prisutnosti REM ili NREM sna. U životinje koje ne spavaju spadaju troglobionti, morski psi i prave koštunjače. Zajednička im je karakteristika značajno smanjena potreba za procesiranjem vizualnih podražaja. Veza između smanjene potrebe za procesiranjem vizualnih podražaja i nedostatka sna leži u Rauscheckerovoj fundamentalnoj dogmi neuroznanosti, prema kojoj postoji konflikt između procesiranja senzoričkih informacija i održavanja dugotrajnog pamćenja u istim dijelovima mozga. Do razvoja sna došlo je kako bi se osiguralo vrijeme za osvježavanje dugotrajnih sjećanja bez interferiranja podražaja iz okoliša. Hipoteza sinaptičke homeostaze objašnjava

ulogu sporovalnog sna u održavanju broja i jačine sinapsi između neurona, čime omogućuje plastičnost mozga.

8. Summary

Sleep is defined as a reversible state of immobility with a significant reduction in response to environmental stimuli. Criteria used for determining sleep in an observed animal are behavioral, electrophysiological, physiological and homeostatic. Sleep cycles are composed of REM and NREM sleep. NREM sleep is characterised by minimal mental activity, while typical characteristics of REM sleep include general muscle atonia, rapid eye movements and vivid dreaming. The ascending reticular activating system is composed of two branches – cholinergic and monoaminergic. Cholinergic neurons are active in waking and REM states, while the activity of monoaminergic neurons decreases in NREM and ceases in REM sleep. The suprachiasmatic nucleus maintains wakefulness during the light phase of the day, while the ventrolateral preoptic nucleus inhibits the ascending reticular activating system during the night. NREM and REM sleep have been confirmed only in birds and mammals and their origin in these two classes is thought to be convergent. There is no consensus whether REM and NREM sleep are also present in other vertebrate classes. Among vertebrates who never sleep are troglonites, sharks and teleosts. Their common characteristic is that they have a significantly decreased need for processing of visual stimuli. The link between decreased need for processing of sensory stimuli and absence of sleep lies in Rauschecker's fundamental dogma of neurosciences, which states that there is a conflict between processing of sensory information and refreshing of long-term memories. Sleep evolved because of a need to refresh long-term memories without the interference of environmental stimuli. The hypothesis of synaptic homeostasis explains the role of slow-wave sleep in maintenance of number and strength of synapses, whereby it allows for brain plasticity.