PAULINA CIEŚLIK, JOANNA M. WIEROŃSKA

*Zakład Neurobiologii
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN
Śmętna 12, 31-343 Kraków
E-mail: cieslik@if-pan.krakow.pl
wierons@if-pan.krakow.pl*

HOMEOSTAZA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO A SEN. ROLA UKŁADU CHOLINERGICZNEGO, GLUTAMINIANERGICZNEGO I GABA- ERGICZNEGO ORAZ ICH INTERAKCJE W PRZEŁĄCZANIU POMIĘDZY STANAMI BEHAVIORALNYMI I FAZAMI SNU

WSTĘP

W regulację procesów snu i czuwania oraz przełączania pomiędzy tymi stanami jest zaangażowanych wiele obszarów mózgu. Aktywacja bądź hamowanie poszczególnych grup neuronów pozwala na cykliczne generowanie snu i czuwania. Interakcje te są regulowane przez prawie każdy neuroprzekaznik znajdujący się w ośrodkowym układzie nerwowym, jednak w niniejszym artykule zostanie przedstawiony jedynie sposób, w jaki acetylocholina, glutaminian i kwas γ -aminomasłowy (GABA) wpływają na opisywane procesy. Przybliżone zostaną również modele matematyczne bazujące na obserwacjach eksperymentalnych, opisujące mechanizmy, z udziałem których dochodzi do przełączania pomiędzy stanami czuwania i fazami snu.

NEUROPRZEKAŹNIKI A KONTROLA SNU

ACETYLOCHOLINA

Jednym z neuroprzekazników odgrywających rolę w utrzymaniu homeostazy snu i czuwania, a także modulujących proces przełączania pomiędzy fazą REM i NREM (procesy te zostaną omówione w dalszej części artykułu) jest acetylocholina (SITARAM i współaut. 1976, BROWN i współaut. 2012). Acetylocholina uwalniana z zakończeń nerwowych w korze mózgu bierze udział w re-

gulacji aktywności oscylacyjnej o wysokiej częstotliwości (20-60 Hz), która jest typowa dla stanu czuwania i fazy REM (STERIADE 2004, BROWN i współaut. 2012). Szlaki cholinergiczne, mające znaczenie dla omawianych procesów, mają swój początek w pniu mózgu, tj. w jądrze konarowo-mostowym nakrywki (ang. *pendunculo pontine nucleus*, PPT) i jądrze grzbietowo-bocznym nakrywki (ang. *laterodorsal tegmental nucleus*, LDT), a także w części podstawnej przodomózgowia (ang. *basal forebrain*, BF) (Ryc. 1) (BROWN i współaut. 2012). Projekcje wychodzące z jąder pnia mózgu (PPT i LDT), stanowią grzbietową część układu siatkowatego wstępującego pobudzającego (ang. *ascending reticular activating system*, ARAS) (BROWN i współaut. 2012). Neurony PPT i LDT unerwiają wzgórze, skąd wpływają na aktywność kory mózgu, a także unerwiają pole brzuszne nakrywki (ang. *ventral tegmental area*, VTA), więc poprzez regulację aktywności tej struktury, mogą wpływać na aktywność jądra półleżącego i kory przedczołowej (BROWN i współaut. 2012). Natomiast projekcje wychodzące z części podstawnej przodomózgowia tworzą brzuszную część ARAS (BROWN i współaut. 2012). Projekcje te docierają do wielu regionów kory mózgu i regulują jej aktywność.

PPT I LDT

PPT i LDT to struktury heterogenne, składające się głównie z neuronów cholinergicznych, ale również glutaminianergicznych

Ryc. 1. Schemat projekcji wychodzących z przodomózgowia (na czarno) i jąder PPT/LD (na szaro).

AMY – ciało migdałowe, BF – przodomózgowie, HPP – hipokamp, LC – miejsce sinawe, LDT – jądro grzbietowo-boczne nakrywki, PPT – jądro konarowo-mostowe nakrywki, VTA – pole brzuszne nakrywki.

i GABA-ergicznym (WANG i MORALES 2009). Struktury te są połączone z wieloma ośrodkami biorącymi udział w regulacji procesów snu i czuwania. Neurony PPT/LDT dochodzą do wzgórza, jąder nadskrzyżowaniowych, części podstawnej przodomózgowia, podwzgórza, VTA i miejsca sinawego (SZELENBERGER 2007, GARCIA-RILL i współaut. 2008, SAPER i współaut. 2010, JONES 2011, BROWN i współaut. 2012, KROEGER i współaut. 2017). Z kolei aktywność obu jąder może być zwrotnie regulowana przez unerwienie dochodzące z takich ośrodków jak: podwzgórze (projekcje oreksynowe i GABA-ergiczne), istota czarna (projekcje GABA-ergiczne), miejsce sinawe (projekcje noradrenergiczne), jądra snu (projekcje serotonergiczne), jądra mostu (projekcje cholinergiczne) (BEREZIŃSKA i ZAWILSKA 2007, GARCIA-RILL i współaut. 2008, HASAN i ALOE 2011, CHAMBERS i współaut. 2020). O związku PPT/LDT ze stanem czuwania może świadczyć fakt, iż aktywność neuronów tych jąder jest najwyższa w czasie czuwania i fazy REM, a najniższa w fazie NREM (SAPER i współaut. 2010). Co więcej, neurony obu struktur tworzą połączenia z neuronami wzgórzowymi inicjującymi stan czuwania, przez co pośrednio regulują aktywność kory i hamują aktywność wolnofalową (MENA-SEGOVIA i współaut. 2008, CHAMBERS i współaut. 2020). Cholinergiczne neurony PPT/LDT wpływają także na napięcie mięśniowe podczas snu. Podczas fazy REM neurony cholinergiczne znajdujące się w pobliżu PPT/LDT propagują atonię, dzięki połącze-

niom dochodzącym do jąder mostu i układu siatkowatego, które z kolei wysyłają projekcje do motoneuronów pnia mózgu i rdzenia kręgowego (HASAN i ALOE 2011, CHAMBERS i współaut. 2020).

CZĘŚĆ PODSTAWNA PRZODOMÓZGOWIA

Jedną z kluczowych struktur biorących udział w regulacji snu i czuwania jest część podstawna przodomózgowia. Jest to struktura heterogenna, w której znajdują się zarówno neurony cholinergiczne, GABA-ergiczne, jak i glutaminianergiczne (XU i współaut. 2015). Projekcje wychodzące z tej struktury dochodzą do kory mózgu, ciała migdałowego, hipokampa i jąder nadskrzyżowaniowych (ESPANA i SCAMMELL 2004, SZELENBERGER 2007). Natomiast struktura ta otrzymuje projekcje oreksynowe pochodzące z podwzgórza, a także dopaminowe z VTA i istoty czarnej (HASAN i ALOE 2011, ORZEŁ-GRYGLEWSKA 2014). Aktywacja cholinergicznym neuronów części podstawnej przodomózgowia (ok. 5% wszystkich neuronów tej struktury) związana jest ze stanem czuwania. Neurony te są najbardziej aktywne w czasie stanu czuwania i w fazie REM, ale nieaktywne w końcowych fazach NREM, a ich aktywacja wzmacnia stan wzbudzenia (ang. arousal) oraz nasila procesy uwagi i pamięci (LEE i współaut. 2005, SZELENBERGER 2007, XU i współaut. 2015). Poprzez projekcje dochodzące do kory mózgowej mogą wpływać na generowanie szybkich fal rejestrowanych podczas elektroencefalografii (EEG) związanych z czuwaniem, natomiast lezje tej struktury prowadzą do występowania wolnych fal EEG (1-4 Hz), a nawet śpiączki (BROWN i współaut. 2012, SCAMMELL i współaut. 2017).

GLUTAMINIAN I GABA

W regulacji snu i czuwania kluczową rolę odgrywa również równowaga między pobudzeniem a hamowaniem, czyli między układem glutaminianergicznym a GABA-ergicznym. Glutaminian jest najważniejszym przekaźnikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym, a z kolei głównym neuroprzekaźnikiem hamującym w dorosłym organizmie jest GABA. Należy pamiętać, że ich działanie zależy od tego, z jakimi receptormi się wiążą i jaki neuroprzekaźnik jest wydzielany przez neuron, na którym znajduje się ów receptor. Neurony syntetyzujące te dwa neurotransmitery są rozsiiane w całym mózgu i tym samym regulują uwalnianie pozostałych neurotransmiterów, neuropeptydów, neuromodulatorów czy hormonów.

Wzajemne interakcje układu glutaminianergicznego i GABA-ergicznego w trakcie snu i czuwania najlepiej obrazują grupy komórek zlokalizowanych w obrębie części podstaw-

nej przodomózgowia, choć takie zależności są również obserwowane w innych strukturach, np. podwzgórzu czy PPT. Aktywność tych skupisk komórek w różny sposób wpływa na aktywację kory mózgowej. Wyróżnia się kilka funkcjonalnie odrębnych grup neuronów glutaminianergicznych i GABA-ergicznych znajdujących się w części podstawnej przodomózgowia. Komórki glutaminianergiczne stanowią najliczniejszą (ok. 60%), ale najmniej zbadaną grupę komórek części podstawnej przodomózgowia (DEURVEILHER i SEMBA 2011). Neurony te wykazują aktywność zarówno podczas stanu czuwania (ok. 14 %), jak i w różnych fazach snu (NREM ok. 17%, REM ok. 17%), ale zdecydowana większość jest najbardziej aktywna w czasie czuwania i fazy REM (ok. 46%) (DEURVEILHER i SEMBA 2011, YANG i współaut. 2017). Z kolei komórki GABA-ergiczne stanowią średnią pod względem liczebności, grupę neuronów części podstawnej przodomózgowia (ok. 35% neuronów) i dzielą się na 3 podgrupy (DEURVEILHER i SEMBA 2011, YANG i współaut. 2017). Pierwsza wysyła projekcje do kory mózgowej i jest aktywna podczas stanu czuwania i w fazie REM (DEURVEILHER i SEMBA 2011, YANG i współaut. 2017). Jej aktywacja jest pozytywnie skorelowana z występowaniem fal *gamma* (≈ 25 -100 Hz) w EEG, a negatywnie z napięciem mięśniowym (DEURVEILHER i SEMBA 2011, YANG i współaut. 2017). Tą grupę komórek stanowią neurony syntetyzujące parwalbuminę. Drugą podgrupę stanowią komórki aktywne w fazie NREM, których aktywacja jest pozytywnie skorelowana z występowaniem fal *delta* w EEG (DEURVEILHER i SEMBA 2011, YANG i współaut. 2017). Przynajmniej część z nich syntetyzuje somatostatynę lub neuropeptyd Y. Ostatnia z podgrup jest najbardziej aktywna w czasie fazy REM i jest negatywnie skorelowana z zapisem elektromiografu (EMG) (DEURVEILHER i SEMBA 2011, YANG i współaut. 2017).

Aktywacja neuronów GABA-ergicznych w różny sposób wpływa na aktywność kory mózgowej. Krytyczna w przechodzeniu w stan czuwania jest aktywacja neuronów GABA-ergicznych syntetyzujących parwalbuminę, która powoduje wzrost częstotliwości fal EEG w korze mózgu (SAPER i FULLER 2017). Przeciwnie, neurony GABA-ergiczne, syntetyzujące somatostatynę, hamują stan pobudzenia kory mózgowej, ale także mogą hamować neurony parwalbuminowe lub neurony glutaminianergiczne (SAPER i FULLER 2017). Natomiast neurony glutaminianergiczne tworzą synapsy w obrębie przodomózgowia i mogą tym samym zwrotnie regulować pobudzenie innych komórek w swoim otoczeniu (DEURVEILHER i SEMBA 2011, YANG i

współaut. 2017). Prawdopodobnie dzięki tym połączeniom lub projekcjom korowym wychodzącym z przodomózgowia wpływają na wystąpienie stanu czuwania (HENNY i JONES 2008, YANG i współaut. 2017).

Glutaminian wpływa również na aktywność neuronów zaangażowanych w procesy snu, takich jak neurony oreksynergiczne bocznego podwzgórza. Neurony glutaminianergiczne części podstawnej przodomózgowia tworzą synapsy z neuronami podwzgórza produkującymi oreksynę, z kolei neurony oreksynergiczne unerwiają część podstawną przodomózgowia (HENNY i JONES 2006, JONES 2011). Dzięki takim zwrotnym połączeniom glutaminianergiczne, neurony części podstawnej przodomózgowia mogą wpływać na synchronizację aktywności projekcji oreksynergicznych, a sam glutaminian produkowany przez neurony oreksynergiczne może również wzmacniać ich własną transmisję (HENNY i JONES 2006, SCAMMELL i współaut. 2017). Tak więc, oba przekazyватели mogą ze sobą współdziałać regulując aktywność struktur zaangażowanych w procesy snu i czuwania.

Sen może być regulowany na zasadzie hamująco-pobudzających interakcji pomiędzy grupami neuronów, ale także przez zmiany ich pobudliwości. Zaobserwowano zmiany w ekspresji receptorów GABA_A i AMPA podczas deprywacji snu. Wraz z wydłużaniem się stanu czuwania następuje wzrost poziomu receptorów GABA_A na neuronach piramidowych, jak również na innych korowych neuronach pobudzających. Z kolei receptory AMPA są internalizowane wraz z fazą czuwania i ulegają ponownej ekspresji podczas snu (DEL CID-PELLITERO i współaut. 2017).

SEN-CZUWANIE

Regulacja samego przejścia pomiędzy snem a czuwaniem odbywa się na zasadzie interakcji pomiędzy wieloma obszarami mózgu, które dokładniej opisano w artykule WIEROŃSKA i CIEŚLIK (w tym zeszycie KOMOSU).

Szlaki odpowiadające za inicjację snu mają swój początek w jądrze przedwzrokowym brzuszno-bocznym (ang. ventro-lateral preoptic nucleus, VLPO) i przyśrodkowym (ang. median preoptic nucleus, MnPO) (SAPER i współaut. 2010). Stąd wysyłane są projekcje GABA-ergiczne, które hamują aktywność jąder wchodzących w skład układu siatkowatego, położonych w obrębie mostu (PPT i LDT produkujące acetylocholinę) i pnia mózgu (produkujące monoaminy lub glutaminian). Wyciszenie aktywności tych grup komórek prowadzi do zahamowania aktywności kory i przodomózgowia. Z kolei

Ryc. 2. Model flip-flop dla przełączania pomiędzy stanem czuwania a snem.

VLPO – brzuszno-boczne jądro przedwzrokowe.

zwrotne połączenia z układu siatkowego mogą hamować aktywność jąder podwzgórza (VLPO i MnPO). Całość regulują neurony oreksynergiczne bocznego podwzgórza, które aktywują neurony będące u źródła wyżej wymienionych projekcji, ale także pobudzają neurony kory mózgowej i części podstawnej przodomózgowia.

Ta wzajemna, hamująca interakcja nazywana jest przełącznikiem bistabilnym (ang. flip-flop switch) (SAPER i współaut. 2010). Taka interakcja zapewnia szybkie przejścia pomiędzy stanami, co zapobiega występowaniu stanów pośrednich, a oba stany się wzajemnie wykluczają (FULLER i współaut. 2006).

Ponieważ neurony po każdej stronie wzajemnie się hamują, to jeśli dochodzące bodźce po którejś ze stron przeważa, to wyłącza ona neurony drugiej strony, tym samym powoduje nagły spadek aktywności i przełączenie stanu (SAPER i współaut. 2010) (Ryc. 2). Niestety przełączniki flip-flop są niestabilne (FULLER i współaut. 2006). Do takiego rozregulowania może dojść, gdy jedna ze stron z jakiejś przyczyny słabiej hamuje drugą, co z kolei może powodować różne zaburzenia związane ze snem. Do destabilizacji systemu dochodzi w przypadku związanej z wiekiem degeneracji komórek VLPO, co skutkuje fragmentacją snu i skłonnością do drzemek w ciągu dnia (SAPER i współaut. 2005). Z drugiej strony, uszkodzenie neuronów oreksynergicznych, stabilizujących ten system, prowadzi do nieprawidłowego przełączania stanów świadomości lub zwiększenia liczby przejść między stanami, co obserwuje się np. w narkolepsji (SAPER i współaut. 2005, 2010). Neurony oreksynergiczne w warunkach fizjologicznych są aktywne podczas stanu czuwania, a także powodują aktywację cholinergicznym i monoaminergicznym grup neuronów promujących wystąpienie stanu czuwania i pośrednio hamują również neurony VLPO (SAPER i współaut. 2010). W narkolepsji brak neuronów oreksynergicznych powoduje obniżenie aktywności układów wzбудzających i zwiększenie aktywności VLPO, co prowadzi do destabilizacji przełącznika flip-flop regulującego przejścia sen-

-czuwanie i odczuwania wzmożonej senności lub częstych napadów snu u pacjentów. Deficyt neuronów oreksynergicznych prowadzi również do zaburzeń przejść pomiędzy fazami NREM i REM (dokładny opis przejść pomiędzy tymi fazami w kolejnym rozdziale). Oreksyny wzmacniają aktywność neuronów monoaminergicznym w miejscu sinawym (ang. locus coeruleus) i grzbiętowym jądrze szwu, które aktywują neurony hamujące wystąpienie fazy REM i hamują neurony wzmacniające wystąpienie fazy REM, tym samym uniemożliwiają przejście w fazę REM w czasie czuwania (SAPER i współaut. 2010). Utrata neuronów oreksynergicznych, będąca przyczyną narkolepsji, prowadzi do częstszych przejść w fazę snu REM u pacjentów (SAPER i współaut. 2010). Co więcej, w narkolepsji faza REM może wystąpić już po krótkim okresie fazy NREM, a nawet może wystąpić w ciągu dnia.

Zaburzenia snu i czuwania oraz prawidłowych przejść pomiędzy fazami snu, obserwowane w przebiegu narkolepsji pokazują, jak ważna jest modulacyjna rola oreksyn, które nie tylko promują wzbudzenie, ale przede wszystkim stabilizują i zapewniają definitywne przejście pomiędzy odpowiednimi stanami behawioralnymi.

REM-NREM

Uważa się, że model przełącznika flip-flop może również tłumaczyć przejścia między fazą REM a NREM. W tym przypadku mechanizm ten wydaje się być bardziej skomplikowany i może obejmować interakcje pomiędzy wieloma układami neuroprzekaznikowymi i wieloma strukturami mózgowia. Obecnie proponowane są dwa modele flip-flop. Choć oba zakładają negatywną interakcję między neuronami GABA-ergicznymi REM-on – REM-off (odpowiednio: neurony promujące lub hamujące przejście w fazę REM), to umiejscawiają je w różnych strukturach neuronalnych.

Pierwszy model opisuje występowanie pozytywnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy wzajemnie hamującymi się neuronami GABA-ergicznymi REM-off, znajdującymi się w brzuszno-bocznej części istoty szarej okołowodociągowej (ang. ventrolateral periaqueductal grey matter, vlPAG), a neuronami REM-on zlokalizowanymi w jądrze podgrzbiętowo-bocznym nakrywki (ang. sublaterodorsal nucleus, SLD) (Ryc. 3) (LU i współaut. 2006). Przy zmniejszonym hamowaniu neuronów REM-on zachodziłaby generacja snu REM poprzez aktywację neuronów glutaminianergicznym znajdujących się w tej samej strukturze (LU współaut. 2006, GRACE i HORNER 2015).

Ryc. 3. Model przełącznika flip-flop dla przejścia faz NREM-REM zaproponowany przez LU współaut. 2006 (wg GRACE i HORNER 2015, zmodyfikowana).

SLD – jądro podgrzbietowo-bocznego nakrywki, vlPAG – brzuszno-boczna część istoty szarej okółowodociągowej.

Drugi model zakłada, że neurony GABA-ergiczne REM-off i REM-on znajdują się w tej samej strukturze, tj. vlPAG (Ryc. 4) (GRACE i HORNER 2015). Generacja snu REM miałyby zachodzić na tej samej zasadzie jak w pierwszym modelu, jednakże neurony REM-off mogłyby bezpośrednio hamować aktywność neuronów glutaminianergicznych REM-on w SLD, które to z kolei aktywowałyby neurony GABA-ergiczne REM-on (GRACE i HORNER 2015).

Na podstawie badań wiadomo, że układ cholinergiczny również moduluje przejście między fazami snu dzięki aktywacji SLD. Jednak zablokowanie układu cholinergicznego nie hamuje występowania fazy REM (GRACE i HORNER 2015). Zakłada się, że neurony cholinergiczne mają wspomagającą rolę w generacji snu REM, tj. wzmacniają przejścia między fazami, dzięki czemu są one szybsze, a szansa ich niepowodzenia jest mniejsza (GRACE i HORNER 2015).

Opisywane cykle (sen-czuwanie i NREM-REM) muszą zachodzić w sposób definitywny, ale także w przypadku zmian pomiędzy fazami snu, występują nawet kilkakrotnie podczas snu, dlatego poprawna ich regulacja i równowaga zachodząca pomiędzy tymi procesami jest kluczowa dla prawidłowego funkcjonowania organizmu.

Procesy zarządzające stanami snu i czuwania pozostają ciągle nie do końca zbadane. Dodatkową trudność sprawia fakt, iż zaangażowanych w nie jest wiele struktur mózgowia, które są ze sobą powiązane zarówno anatomicznie, jak i funkcjonalnie. Co więcej, większość poznanych dotychczas układów neuroprzekaźnikowych bierze udział w regulacji przełączania po-

Ryc. 4. Model przełącznika flip-flop dla przejścia faz NREM-REM zaproponowany przez GRACE i współaut. 2014 (wg GRACE i HORNER 2015, zmodyfikowana).

SLD – jądro podgrzbietowo-bocznego nakrywki, PPT/LDT – jądro konarowo-mostowe nakrywki/jądro brzuszno-boczne nakrywki, vlPAG – brzuszno-boczna część istoty szarej okółowodociągowej.

między stanami behawioralnymi czy fazami snu.

Mnogość ośrodków i połączeń między nimi uświadamia, jak fundamentalny dla prawidłowego funkcjonowania organizmu jest sen i jak ważne jest utrzymywanie homeostazy.

Streszczenie

Sen jest złożonym procesem, który jest ściśle regulowany przez wiele neuroprzekaźników. Aktywacja lub hamowanie obszarów zaangażowanych w przełączanie pomiędzy stanem czuwania a snem jest uzależnione od równowagi pomiędzy uwalnianym glutaminianem a GABA. Znaczącą rolę w tych procesach spełnia również acetylocholina, która odpowiada za utrzymanie stanu czuwania, a także moduluje przejście w fazę REM. Zapewnienie odpowiedniego przełączania pomiędzy stanem czuwania a snem, a także pomiędzy snem NREM a REM jest kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Procesy te zachodzą na zasadzie negatywnych interakcji pomiędzy kilkoma ośrodkami w mózgu. Regulacja przełączania pomiędzy stanami i fazami snu została przyrównana do działania przełącznika bistabilnego (ang. flip-flop switch). Taki mechanizm działania zapewnia szybkie i definitywne zachodzenie opisywanych procesów bez występowania stanów pośrednich. Zaburzenie procesu przełączania może prowadzić do fragmentacji snu lub wystąpienia narkolepsji.

LITERATURA

- BEREŻIŃSKA M., ZAWILSKA J. B., 2007. *Hipokretyny – rola w regulacji rytmu sen-czuwanie i patogenezie narkolepsji*. Postepy Hig. Med. Dosw. 61, 1-12.
- BROWN R. E., BASHEER R., MCKENNA J. T., STRECKER R. E., MCCARLEY R. W., 2012. *Control of sleep and wakefulness*. Physiol. Rev. 92, 1087-1187.
- CHAMBERS N. E., LANZA K., BISHOP C., 2020. *Pedunculopontine nucleus degeneration contributes to both motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease*. Front. Pharmacol. 10, 1494.
- DEL CID-PELLITERO E., PLAVSKI A., MAINVILLE L., JONES B. E., 2017. *Homeostatic changes in GABA and glutamate receptors on excitatory cortical neurons during sleep deprivation and recovery*. Front. Syst. Neurosci. 11, 17.
- DEURVEILHER S., SEMBA K., 2011. *Basal forebrain regulation of cortical activity and sleep-wake states: Roles of cholinergic and non-cholinergic neurons*. Sleep Biol. Rhythms 9, 65-70.
- ESPAÑA R. A., SCAMMELL T. E., 2004. *Sleep neurobiology for the clinician*. Sleep 27, 811-820.
- FULLER P. M., GOOLEY J. J., SAPER C. B., 2006. *Neurobiology of the sleep-wake cycle: Sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback*. J. Biol. Rhythms 21, 482-493.
- GARCIA-RILL E., CHARLESWORTH A., HEISTER D., YE M., HAYAR A., 2008. *The developmental decrease in REM sleep: The role of transmitters and electrical coupling*. Sleep 31, 673-690.
- GRACE K. P., HORNER R. L., 2015. *Evaluating the evidence surrounding pontine cholinergic involvement in REM sleep generation*. Front. Neurol. 6, 190.
- GRACE K. P., VANSTONE L. E., HORNER R. L., 2014. *Endogenous cholinergic input to the pontine REM sleep generator is not required for REM sleep to occur*. J. Neurosci. 34, 14198-14209.
- HASAN R., ALOE F., 2011. *Updates on the sleep-wake cycle*. Sleep Sci. 4, 52-60.
- HENNY P., JONES B. E., 2006. *Innervation of orexin/hypocretin neurons by GABAergic, glutamatergic or cholinergic basal forebrain terminals evidenced by immunostaining for presynaptic vesicular transporter and postsynaptic scaffolding proteins*. J. Comp. Neurol. 499, 645-661.
- HENNY P., JONES B. E., 2008. *Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons*. Eur. J. Neurosci. 27, 654-670.
- JONES B. E., 2011. *Neurobiology of waking and sleeping*. Handb. Clin. Neurol. 98, 131-149.
- KROEGER D., FERRERI L. L., PETIT G., MAHONEY C. E., FULLER P. M., ARRIGONI E., SCAMMELL T. E., 2017. *Cholinergic, glutamatergic, and GABAergic neurons of the pedunculopontine tegmental nucleus have distinct effects on sleep/wake behavior in mice*. J. Neurosci. 37, 1352-1366.
- LEE M. G., HASSANI O. K., ALONSO A., JONES B. E., 2005. *Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep*. J. Neurosci. 25, 4365-4369.
- LU J., SHERMAN D., DEVOR M., SAPER C. B., 2006. *A putative flip-flop switch for control of REM sleep*. Nature 441, 589-594.
- MENA-SEGOVIA J., SIMS H. M., MAGILL P. J., BOLAM J. P., 2008. *Cholinergic brainstem neurons modulate cortical gamma activity during slow oscillations*. J. Physiol. 586, 2947-2960.
- ORZEL-GRYGLEWSKA J., 2014. *Znaczenie dopaminy w regulacji stanów snu i czuwania*. Kosmos 63, 189-200.
- SAPER C. B., FULLER P. M., 2017. *Wake-sleep circuitry: an overview*. Curr. Opin. Neurobiol. 44, 186-192.
- SAPER C. B., SCAMMELL T. E., LU J., 2005. *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. Nature 437, 1257-1263.
- SAPER C. B., FULLER P. M., PEDERSEN N. P., LU J., SCAMMELL T. E., 2010. *Sleep State Switching*. Neuron 68, 1023-1042.
- SCAMMELL T. E., ARRIGONI E., LIPTON J. O., 2017. *Neural circuitry of wakefulness and sleep*. Neuron 93, 747-65.
- SITARAM N., WYATT R. J., DAWSON S., CHRISTIAN GILLIN J., 1976. *REM sleep induction by physostigmine infusion during sleep*. Science 191, 1281-1283.
- STERIADE M., 2004. *Acetylcholine systems and rhythmic activities during the waking-sleep cycle*. Prog. Brain Res. 145, 179-196.
- SZELENBERGER W., 2007. *Neurobiologia snu*. Pneumonol. Alergol. Pol. 75, 3-8.
- WANG H. L., MORALES M., 2009. *Pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat*. Eur. J. Neurosci. 29, 340-358.
- XU M., CHUNG S., ZHANG S., ZHONG P., MA C., CHANG W. C., WEISSBOURD B., SAKAI N., LUO L., NISHINO S., DAN Y., 2015. *Basal forebrain circuit for sleep-wake control*. Nat. Neurosci. 18, 1641-1647.
- YANG C., THANKACHAN S., MCCARLEY R. W., BROWN R. E., 2017. *The menagerie of the basal forebrain: how many (neural) species are there, what do they look like, how do they behave and who talks to whom?* Curr. Opin. Neurobiol. 44, 159-166.

KOSMOS Vol. 69, 3, 415–421, 2020

PAULINA CIEŚLIK, JOANNA M. WIEROŃSKA

Department of Neurobiology, Maj Institute of Pharmacology PAS, 12 Smętna Str., 31-343 Krakow, E-mail: cieslik@if-pan.krakow.pl, wierons@if-pan.krakow.pl

CENTRAL NERVOUS SYSTEM-HOMEOSTASIS AND SLEEP. THE ROLE OF CHOLINERGIC, GLUTAMATERGIC AND GABA-ERGIC NEUROTRANSMITTER SYSTEMS AND THE REGULATION OF THE SLEEP-WAKE/REM-NREM SWITCH

Summary

Sleep is a complex phenomenon which is tightly regulated by many neurotransmitter systems. Activation or suppression of brain regions involved in the transition between wake and sleep depends on the homeostasis between glutamate and GABA release. These processes are also modulated by acetylcholine which promotes wakefulness and modulates the switch to the REM phase. Maintaining accurate switching from wakefulness to sleep or from NREM to REM sleep is critical for normal functioning of the body. These processes are the result of mutually inhibitory interactions between several brain regions. The transition between behavioral or sleep states is proposed to function as an electronic flip-flop switch. Such mechanism allows for relatively rapid and complete state transition without the occurrence of any intermediate states. Disruption of the flip-flop mechanism may contribute to sleep fragmentation or narcolepsy.

Key words: : acetylcholine, flip-flop, GABA, glutamate, sleep