

# פרק 9

## שינה ומקצבים ביולוגיים



### נושאי הפרק

מהי שינה?

שלבי השינה

פעילות מוחית במהלך השינה

מדוע אנו ישנים?

תפקידי שנת הגלים האיטיים

תפקידי שנת REM

שינה ולמידה

מנגנונים פיזיולוגיים של שינה וערות

בקרה עצבית על שינה

בקרה עצבית על עירור

בקרה עצבית על המעברים בין שינה לערות

בקרה עצבית על המעבר לשנת REM

הפרעות שינה

נדודי שינה

נרקולפסיה

הפרעה התנהגותית בשנת REM

בעיות בשנת גלים איטיים

שעונים ביולוגיים

מקצבי יממה וסמני שעה

הגרעין העל-כיאזמטי

הבקרה על מחזורים עונתיים: בלוטת האצטרובל ומלטונין

שינויים במחזור היממה: עבודה במשמרות ויעפת

## יעדי למידה

- |      |   |
|------|---|
| 9.1  | לתאר את מהלך שלבי השינה ואת ההתנהגות ומאפייני ה־EEG בכל שלב.  |
| 9.2  | להסביר את דפוסי הפעילות המוחית המופיעים במהלך שנת REM ושנת הגלים האיטיים.   |
| 9.3  | להציע תפקידים אפשריים לשנת הגלים האיטיים.   |
| 9.4  | לזהות כמה מהתפקידים האפשריים של שנת REM.  |
| 9.5  | להשוות בין התרומות של שנת הגלים האיטיים ושל שנת REM ללמידה.   |
| 9.6  | להסביר את תרומת האדנוזין לוויסות השינה.   |
| 9.7  | לתאר כיצד אצטילכולין, נוראפינפרין, סרוטונין, היסטמין ואורקסין תורמים לוויסות הערנות.  |
| 9.8  | לסכם את תפקידיהם של גורמים הומאוסטטיים, אלוסטטיים ויממיים, של אזורים במוח, של מעגלי "פליפ-פלופ" ושל מערכות הנורטרנסמיטרים בוויסות המעברים בין שינה וערות. |
| 9.9  | לתאר את תפקיד מעגלי הפליפ-פלופ בשליטה העצבית על המעבר לשנת REM.   |
| 9.10 | לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של נדודי שינה.   |
| 9.11 | לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של נרקולפסיה.  |
| 9.12 | לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של הפרעה התנהגותית בשנת REM.   |
| 9.13 | לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של הרטבת לילה, הליכה מתוך שינה וסיוטים.  |
| 9.14 | למנות דוגמאות של מחזורי יממה וסמני שעה.   |
| 9.15 | להגדיר את תפקיד הגרעין העל־כיאזמטי בוויסות מחזורי היממה ולהסביר את פעולת מנגנון השעון.  |
| 9.16 | לתאר את הקשר בין בלוטת האצטרובל ומלטונין.   |
| 9.17 | לשער מדוע עבודה במשמרות וְעֶפֶת משנים את מחזורי היממה.  |

תיאור  
מקרה

הישירה שלו הציגה את מיכאל וביקשה ממנו להתחיל. מיכאל הציץ ברשימות ופתח את פיו כדי לדבר. לפתע חש שברכיו פקות וכוחו אוזל ונפל בכבדות על הרצפה. הוא שמע את האנשים מתרוצצים סביבו ותוהים מה קרה לו. הוא לא היה מסוגל להזיז דבר מלבד עיניו. המנהלת שלו שאלה: "מיכאל, אתה בסדר?" מיכאל התבונן במנהלת וניסה לענות, אך לא יכול לומר דבר. שניות מספר לאחר מכן הרגיש שכוחו חוזר אליו. הוא פתח את פיו ואמר: "אני בסדר", התרומם על ברכיו והתיישב על כיסא, חלוש ומבוהל.

"אתה סובל מתופעה הנקראת נרקולפסיה", אמר הרופא שמיכאל פנה אליו לאחר האירוע בחדר הישיבות. "זאת בעיה הנוגעת לאופן השליטה של המוח על השינה. אני אשלח אותך לבלות לילה במעבדת שינה ולנהל רישום כדי לאשר את האבחנה שלי. אמרת לי שלאחרונה אתה חוטף תנומות במהלך היום. אתה יכול לתאר את התנומות האלה? האם נתקפת פתאום בצורך עז לישון?" מיכאל הנהן. "הייתי מוכרח להניח את הראש על השולחן, למרות החשש שהמנהלת שלי תראה אותי. אבל אני לא חושב שישנתי יותר מחמש דקות." "היית עדיין עייף כשהתעוררת?" "לא", ענה מיכאל, "הרגשתי בסדר". הרופא הנהן. "כל התסמינים שאתה מתאר – התקפי השינה, השיתוק לפני ההירדמות ואחרי ההתעוררות, ההתקף שהיה לך היום – כולם מתאימים לנרקולפסיה. למזלנו יש תרופות לנרקולפסיה; בעצם יש תרופה חדשה שעוזרת מאוד. אין שום סיבה שלא תמשיך בעבודתך. אם תרצה, אוכל לדבר עם המנהלת שלך ולהרגיע גם אותה".

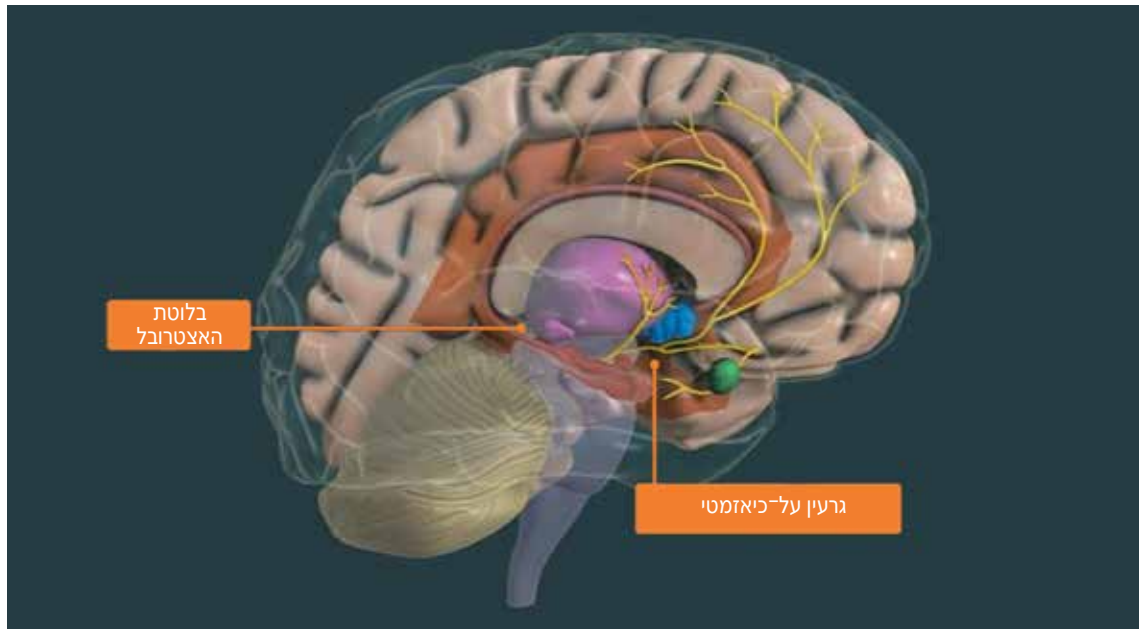
לאחרונה חשש מיכאל ללכת לישון בגלל החוויות הלא־נעימות שפקדו אותו. כששכב במיטה וניסה להירדם, חש כמה פעמים במהלך החודשים האחרונים כאילו הוא משותק. הייתה זו הרגשה מוזרה: האם באמת היה משותק או שתם לא עשה די מאמצים לזוז? תמיד נרדם לפני שהספיק לענות לעצמו. פעמים אחדות התעורר זמן קצר לפני צלצול השעון המעורר, וגם אז הרגיש שאינו מסוגל לזוז. אבל כשהשעון צלצל, כיבה אותו מייד. אם כך, מן הסתם לא היה ממש משותק, נכון?

חלומותיו נעשו אינטנסיביים יותר באופן מטרד. באחד הלילות קרה הגרוע מכול. כשניסה להירדם, חש שוב בשיתוק. ואז ראה את שותפו לחדר בעבר נכנס לחדר השינה שלו. אבל זה לא ייתכן! מאז סיים את לימודיו הוא גר לבדו ותמיד נועל את הדלת. הוא ניסה לומר משהו, אבל לא הצליח. שותפו לחדר החזיק פטיש בידו. הוא התקרב למיטה, נעמד מעל מיכאל ולפתע הניף את הפטיש – כאילו התכוון לרסק את מצחו. כשהתעורר מיכאל בבוקר, הוא התחלחל מהזיכרון הזה. זה נראה כל כך אמיתי! ודאי היה זה רק חלום אבל נדמה לו שלא ישן באותו זמן.

באותו יום התקשה מיכאל להתרכז בעבודה. הוא הכריח את עצמו לעבור על רשימותיו מכיוון שהיה עליו להציג את פרטי הפרויקט החדש לוועד המנהל. זו הייתה הזדמנות גדולה: אם הפרויקט יתקבל, ודאי יבחרו בו להוביל אותו ופירוש הדבר קידום והעלאה בשכר. מאחר שכל כך הרבה תלוי ועומד על כף המאזניים – טבעי שהיה מתוח כשנכנס לחדר הישיבות. המנהלת

נסה לענות על השאלות האלה בכמה אופנים. בשני החלקים הראשונים של הפרק נתאר את הידוע על תופעת השינה ומדוע אנחנו ישנים. בחלק השלישי נתאר את החיפוש אחר החומרים הכימיים והמעגלים העצביים השולטים על שינה וערות. בחלק הרביעי נבחן הפרעות שינה ובכללן נדודי שינה, נרקולפסיה, הליכה סהרורית ועוד. בחלק האחרון של הפרק נדון בשעון הביולוגי של המוח ובמנגנונים השולטים על המחזוריות היומית של שינה וערות. באיור שבעמוד הבא מוצגים הגרעין העל־כיאזמטי ובלוטת האצטרובל, שני אזורים שנתמקד בהם בדיון על שינה ומקצבים ביולוגיים.

סיפורו של מיכאל מדגים כמה היבטים של השינה שיידונו ביתר העמקה בפרק שלפנינו. שינה היא התנהגות מורכבת המערבת אזורי מוח רבים. ויסות מחזורי השינה והערות כרוך באיזון עדין בין פעילות מעגלים עצביים, השפעת הורמונים וגורמי סביבה. במהלך קריאת הפרק חשבו על היבטי השינה השונים שהוצגו במקרה של מיכאל, מהדחף העצום לישון, חזיונות השווא החזותיים ועד שיתוק השרירים. לאמיתו של דבר, החוויה של מיכאל מעלה שאלה בסיסית מאוד: מדוע בעצם אנו ישנים? מדוע אנו מבליים שליש מחיינו לפחות בפעילות שאינה מותירה בנו אלא קומץ זיכרונות חמקמקים?



באיור נראים מיקומיהם של הגרעין העל-כיאזמטי ובלוטת האצטרובל.

## שלבי השינה

לתאר את מהלך שלבי השינה ואת ההתנהגות ומאפייני ה-EEG בכל שלב.

9.1

המחקרים הטובים ביותר על שינה בבני אדם נערכים במעבדות שינה. מעבדות כאלה מצויות בדרך כלל במרכזים רפואיים או אוניברסיטאיים והן כוללות חדר שינה קטן או כמה חדרים כאלה; לחדרי השינה צמוד חדר תצפית ובו מבלה הנסיין את הלילה (ומשתדל להישאר ער). הנסיין מכין את הנבדק למדידות אלקטרופיזיולוגיות: הוא מצמיד אלקטרודות אל קרקפתו כדי לנטר<sup>1</sup> את הפעילות החשמלית של המוח באמצעות EEG (electroencephalogram), ואל סנטרו - כדי לנטר את פעילות השרירים; רישום מהסוג האחרון נקרא **אלקטרו-מיוגרם (EMG)**. ניטור של תנועות העיניים - **אלקטרו-אוקולוגרם (EOG)** - נעשה באמצעות אלקטרודות המוצמדות סביב העיניים. לאלה אפשר להוסיף עוד אלקטרודות ומתקני המרה אחרים שנועדו לנטר מדדים אוטונומיים כגון קצב הלב, נשימה ושינויים במוליכות החשמלית של העור. (ראו איור 9.1).

## מהי שינה?

שינה היא סוג של התנהגות. הטענה עשויה להיראות מוזרה מכיוון שאנו רגילים לחשוב על התנהגות כעל פעילות הכרוכה בתנועה כגון הליכה או דיבור. פרט לתנועות עיניים מהירות המתלוות לשלב מסוים של השינה, אין השינה מאופיינת בתנועה. מה שמאפיין שינה הוא הדחף העז המתעורר בנו, כשנופלת עלינו תנומה, לחפש פינה שקטה ונוחה, לשכב שם ולהישאר כך במשך כמה שעות. מאחר שאיננו זוכרים כמעט דבר מהמתרחש כשאנו ישנים, אנו תופסים את השינה כמצב מיוחד של התודעה ולא דווקא כהתנהגות. ואכן, אין להכחיש שמצב התודעה משתנה אבל אין להתעלם בשל כך מהשינויים ההתנהגותיים.

**אלקטרו-מיוגרם (electromyogram, EMG)**  
פוטנציאל חשמלי הנרשם באמצעות אלקטרודה המונחת על שריר או בתוכו.

**אלקטרו-אוקולוגרם (electro-oculogram, EOG)**  
פוטנציאל חשמלי מהעיניים; נרשם באמצעות אלקטרודות המונחות על העור סביב העיניים; מבחין בתנועות העיניים.

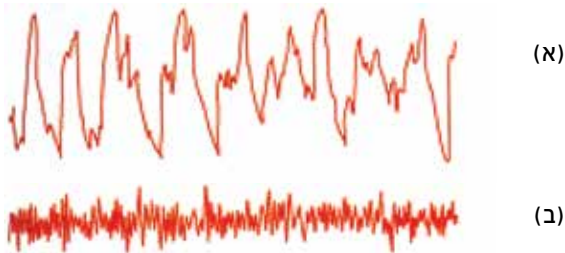
1 לנטר: לנהל מעקב רצוף (monitor).

אלקטרודות EEG רושמות את סך הפעילות החשמלית שנמדדת מנוירונים רבים בבת אחת. אם התאים פועלים בערך באותו זמן, האותות החשמליים שלהם סינכרוניים ונראים כגל ברור וגבוה בפלט ה־EEG. אם הם פועלים באופן אקראי, האותות החשמליים שלהם אינם סינכרוניים ונראים בפלט ה־EEG כגל לא סדיר, נמוך וכאוטי ללא תבנית ברורה. דמיינו שכל הנוירונים באזור מסוים בקורטקס הם שחיינים בבריכה. כולם חותרים במים בזרועותיהם ויוצרים גלים. כשכל השחיינים מסונכרנים וחותרים בתיאום, הגלים של כולם מסתכמים יחד לגל אחד גדול הנע לאורך הבריכה. כשהשחיינים אינם מסונכרנים, כל אחד מהם יוצר גלים משלו ללא תיאום עם האחרים. חלק מהגלים הקטנים מתנגשים זה בזה ומפריעים להתקדמותם של גלים אחרים. הבריכה מתמלאת בהמון גלים קטנים הנעים באי־סדר בכל הכיוונים. כך נראית סך כל הפעילות החשמלית של הנוירונים הפעילים בעת הרישום של פעילות בתא. (ראו איור 9.2).



איור 9.1 משתפת במחקר שינה

האלקטרודות מאפשרות לנסיינים למדוד פעילות אלקטרופיזיולוגית מהמוח, משרירי הפנים ומהשרירים שמסביב לעיניים.



איור 9.2 פעילות EEG סינכרונית ואי־סינכרונית

(א) אם התאים פעילים באותו זמן בערך, האותות החשמליים שלהם סינכרוניים ונראים כגל גבוה וברור בפלט ה־EEG. בדוגמה נראית פעילות דלתא סינכרונית ראו בהמשך. (ב) אם פעילות הנוירונים היא אקראית, האותות החשמליים שלהם אינם סינכרוניים ונראים כגלים קטנים, לא סדירים וחסרי תבנית ברורה בפלט ה־EEG. בדוגמה נראית פעילות בתא אי־סינכרונית.

**פעילות אלפא (alpha activity)**

פעילות חשמלית סדירה של 8-12 הרץ הנרשמת מהמוח; קשורה בדרך כלל למצב רגיעה.

**פעילות בטא (beta activity)**



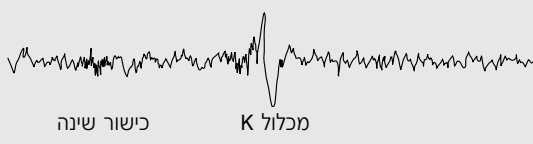
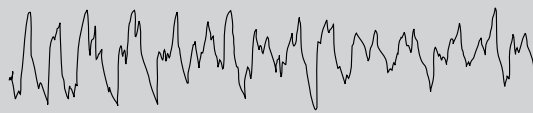
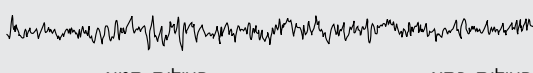
פעילות חשמלית לא סדירה של 13-30 הרץ הנרשמת מהמוח; קשורה בדרך כלל למצב של עירור.

במצב ערות יש ב־EEG של בני אדם בריאים שני דגמים בסיסיים של פעילות: פעילות אלפא ופעילות בטא. **פעילות אלפא** (alpha activity) כוללת גלים סדירים בתדר בינוני של 8-12 הרץ (Hz).<sup>2</sup> מוחו של אדם מפיק פעילות כזאת כשהוא נח ורגוע, אינו שרוי בריגוש או בעירור מיוחד ואינו עוסק בפעילות מנטלית מאומצת (כגון בפתרון בעיה). לעיתים אפשר למצוא גלי אלפא אצל אדם שעניו פקוחות אבל הם שכיחים יותר כשהעיניים עצומות. הדגם האחר של EEG במצב ערות, **פעילות בטא** (beta activity), כולל גלים לא סדירים, נמוכי משרעת<sup>3</sup> ברובם, בתדר של 13-30 הרץ. פעילות בתא היא אי־סינכרונית; היא מבטאת את העובדה שמעגלים עצביים רבים במוח מעבדים מידע באופן פעיל. פעילות אי־סינכרונית מתרחשת במצב של דריכות, כשהקשב מופנה למתרחש בסביבה, או בעת חשיבה פעילה.

2 hertz: מדד למספר מחזורים של גל בשנייה. 1 הרץ משמעו גל אחד בשנייה.

3 משרעת (amplitude): גובה הגל, מחצית המרחק בין הנקודה הגבוהה ביותר ובין הנקודה הנמוכה ביותר.

## טבלה 9.1 שלבי השינה

שלבי השינה	תיאור	פלט ה-EEG
ערות	פעילות אלפא (8-12 הרץ) ובתא (13-30 הרץ)	 <p>פעילות אלפא      פעילות בתא</p>
שלב 1	שנת לא-REM, מאופיינת בפעילות תטא (3.5-7.5 הרץ)	 <p>פעילות תטא</p>
שלב 2	שנת לא-REM, כוללת כישורי שינה ומכלולי K	 <p>כישור שינה      מכלול K</p>
שלב 3	שנת גלים איטיים, מאופיינת בפעילות דלתא (<3.5Hz)	 <p>פעילות דלתא</p>
REM	שנת REM, מאופיינת בפעילות תטא ובתא	 <p>פעילות תטא      פעילות בתא</p>

Based on: Silber et al., 2007 and Horne, J. A. *Why we sleep: The functions of sleep in humans and other mammals*. Oxford, England: Oxford University Press, 1988. REM=rapid eye movement; NREM= Non-REM sleep.

EEG שונים מבחינת התדר והמשרעת. מאז תחילת שנות האלפיים מציעה האקדמיה האמריקנית לטיפול בשינה (American Academy of Sleep Medicine, AASM) מערכת קידוד מעודכנת המכונה שיטת AASM. השיטה החדשה מגדירה שלב אחד של ערות (stage W; wakefulness), שלושה שלבים של שנת לא-REM (NREM 1, 2, 3) ושלב אחד של שנת REM (Berry et al., 2012; Silber et al., 2007). (ראו טבלה 9.1)

הבה נעיין בשנת לילה טיפוסית של סטודנטית העושה את לילה במעבדת שינה, בעזרת ההנחיות החדשות לקידוד שלבי השינה. (היינו מקבלים תוצאות דומות גם אצל נבדק זכר בהבדל אחד שיצוין בהמשך). הנסיין יצמיד לה אלקטרודות, יכבה את האור ויסגור את הדלת. הנבדקת נעשית מנומנת ובמהרה היא מתחילה בשלב 1 של השינה, שלב הניכר בפעילות תטא (theta activity) (3.5-7.5 הרץ) המעידה שפעילות הניורונים בנאוקורטקס

חוקרים ורופאים בחנו בדקדקנות את רישומי ה-EEG של אנשים ישנים וזיהו דפוסים של גלי מוח המתאימים לתקופות או שלבים שונים בשינה. התיאור הפיזיולוגי הראשון של שלבי השינה פורסם ב-1957, וב-1968 פורסם מדריך לשיטת קידוד סטנדרטית של שלבי השינה המכונה R&K על שם מפתחיה (Dement & Kleitman, 1957; Rechtschaffen & Kales, 1968). הנחיות הקידוד כללו במקור, מלבד ערות, ארבעה שלבים של שנת לא-REM (שלבים 1-4) ושלב אחד של שנת REM, המאופיינים בגלי

**פעילות תטא (theta activity)**  
פעילות EEG בתדר 3.5-7.5 הרץ החלה לסירוגין בשלבים המוקדמים של שנת גלים איטיים ובשנת REM.

delta) **פעילות דלתא** (wave sleep; SWS) הניכרת בהופעת **פעילות דלתא** (activity) (גלים גבוהי משרעת בתדר נמוך מ-3.5 הרץ) – זהו שלב 3 של השינה. (עיינו פעם נוספת ב**טבלה 9.1**) כ-90 דקות אחרי התחלת השינה נבחין בשינוי פתאומי בכמה מדדים פיזיולוגיים אצל המתנדבת שלנו. ה-EEG נעשה פתאום אי-סינכרוני ביותר ופה ושם פזורים בו גלי תטא כמו בתרשים הלקוח משלב 1 של השינה. (חזרו ל**טבלה 9.1**). עיני הנחקרת נעות במהירות אנה ואנה מתחת לעפעפיה הסגורים. את הפעילות הזאת אפשר לראות ב-EOG הנרשם מאלקטרודות שהוצמדו לעור סביב עיניה; אפשר לצפות בתנועת העיניים גם באופן ישיר – הקרנית יוצרת בליטה בעפעף הסגור ואפשר לראות שהבליטות האלה זזות כה וכה. עוד נבחין שה-EMG דומם לגמרי; מתח השרירים יורד עד מאוד. מחקרים פיזיולוגיים מראים שבעצם אנו משותקים לגמרי בשלב זה פרט לאי אלה עוויתות מקריות. שלב שינה מיוחד זה שונה מאוד מהשינה השלווה שראינו קודם. נהוג לקרוא לו **שנת REM** (לפי ראשי התיבות של **Rapid Eye Movements**, כלומר "תנועות עיניים מהירות" המאפיינות אותו).<sup>4</sup>

לפי מרבית החלוקות שלב 3 הוא שלב השינה העמוקה ביותר. רק רעש חזק יעיר אנשים משינה בשלב הזה, וכשהם מתעוררים הם מטושטשים ומבולבלים. אנשים הישנים שנת REM אינם מגיבים לרעש אבל יתעוררו מייד בהישמע קול בעל משמעות כגון שמש. כמו כן, אנשים המתעוררים משנת REM נראים ערניים ובמלוא חושיהם.

הולכת ומסתנכרנת. זהו בעצם שלב מעבר בין ערות לשינה; אם נתבונן בעפעפי המתנדבת נראה שמפעם לפעם הם נפקחים ונעצמים והעיניים מתגלגלות מעלה ומטה. (עיינו שוב ב**טבלה 9.1**) בשלב זה עשויה להתרחש עווית שינה (hypnic jerk) המתבטאת בהתכווצויות שרירים פתאומיות ואחריהן הרפיה. אצל אנשים רבים היא מלווה בתחושת נפילה. כעשר דקות לאחר מכן היא מתחילה בשלב 2 של השינה. בדרך כלל יש בשלב זה EEG לא סדיר אך יש בו תקופות של פעילות תטא, כישורי שינה (spindles) ומכלולי K (K complexes). כישורי שינה הם פרצי פעילות קצרים בתדרים של 12-14 הרץ המתרחשים בין פעמיים לחמש פעמים בדקה, בשלבים 1-3 של השינה. הם משתתפים ככל הנראה בגיבוש זיכרונות, ונמצא מתאם בין מספר גדול של כישורי שינה לציונים גבוהים במבחני משכל (Fogel & Smith, 2011). (תפקיד השינה בזיכרון יידון בהמשך הפרק.) יש חוקרים הסבורים שכישורי השינה מייצגים פעילות של מנגנון המאפשר לאדם להמשיך לישון (Bowersox et al., 1985; Nicolas et al., 2001; Steriade, 1992). אצל אנשים קשישים יש פחות כישורי שינה והם מתעוררים לעיתים תכופות יותר במשך הלילה. מכלולי K הם דגמי גלים פתאומיים וחדים המצויים בדרך כלל – שלא ככישורי השינה – רק בשלב 2 של השינה. הם מופיעים מעצמם בתדירות של פעם בדקה בקירוב, אך לעיתים תכופות אפשר לעוררם גם באמצעות רעש – בייחוד רעש לא צפוי. חוקרים (Cash et al., 2009) רשמו פעילות חשמלית מנוירוניים יחידים בקורטקס של בני אדם בזמן שינה ומצאו שמכלולי K מופיעים בפרקי זמן מובחנים של עיכוב עצבי (הרישום נעשה ממוחותיהם של חולים שנבדקו לקראת ניתוח מוח). מכלולי K מבשרים כנראה את בואם של גלי דלתא המופיעים בשלבי השינה העמוקים ביותר.

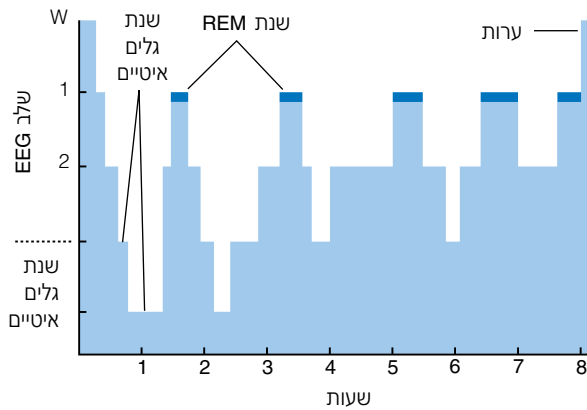
הסטודנטית ישנה עתה שינה עמוקה; אבל אם יעירוה בשלב זה היא עשויה לטעון שלא ישנה כלל. אחיות בית חולים מספרות לעיתים על התופעה הזאת: הן מעירות חולה הנוחר בקולי קולות בתחילת הלילה, וזה טוען בתוקף ששכב ער במיטתו כל הזמן. כעבור 15 דקות בערך מתחילה אצל המתנדבת **שנת גלים איטיים** (slow

**שנת גלים איטיים** (slow wave sleep, SWS)  
שנת לא-REM המאופיינת בפעילות EEG סינכרונית בשלביה העמוקים ביותר.

**פעילות דלתא** (delta activity)  
פעילות חשמלית סדורה וסינכרונית בתדר נמוך מ-3.5 הרץ הנרשמת מהמוח; חלה בשלבים העמוקים ביותר של שנת גלים איטיים.

**שנת REM** (REM sleep)  
השלב בשינה המאופיין בפעילות אי-סינכרונית של EEG, בחלימה, בתנועות עיניים מהירות ובשיתוק שרירים; נקרא גם שינה פרדוקסלית.

4 שנת REM מכונה גם "שינה פרדוקסלית" כי היא מאופיינת בפעילות גלי מוח הדומה לזו שבמצב הערות – בשעה שהאדם ישן שינה עמוקה.



**איור 9.3** דגם טיפוסי של שלבי השינה בלילה אחד הפסים הכהים מציינים שנת REM.

בעל תוכן מיני אצל גברים (Fisher, Gross, & Zuch, 1965). (מובן מאליה שקיימים גם חלומות בעלי תוכן מיני מפורש. לגברים יש חלומות המסתיימים בשפיכת זרע – מצבים המכונים קרי לילה או "חלומות רטובים". גם נשים חוות לעיתים אורגזמה בחלומן.)

מכיוון שזקפה המתרחשת בשנת REM אינה קשורה לעירור מיני, התופעה יכולה לשמש להערכה קלינית של גורמי איך-אונות (Karacan et al., 1978; Singer & Weiner, 1996). הנבדק ישן במעבדה כשמתקן הצמוד לפין שלו מודד את היקף הפין. אם מתקיימת התרחבות של הפין בזמן שנת REM, הוא שהקושי להגיע לזקפה כדי לקיים יחסי מין אינו נגרם מליקוי פיזיולוגי כגון ניוון עצבי או מחלה של כלי הדם. ההבדלים העיקריים בין שנת REM ובין שנת גלים איטיים רשומים בטבלה 9.2.

אם נעיר את המתנדבת שלנו כשהיא שרויה בשנת REM ונשאל אותה על המתרחש, כמעט ודאי שתאמר שחלמה זה עתה חלום. החלומות המתרחשים בשנת REM הם בדרך כלל בעלי אופי סיפורי; יש בהם התפתחות כמו-עלילתית של האירועים. אם נעיר את הנבדקת משנת גלים איטיים ונשאל "האם חלמת עכשיו?" סביר שתשיב ב"לאו". אבל אם נתחקר אותה באופן מקיף יותר, היא עשויה לספר על מחשבה, דימוי או רגש שעברו בה.

ביתר שעות הלילה סובבת שנת הנבדקת בין שלבים של שנת REM ושנת לא-REM לסירוגין. כל מחזור נמשך כ-90 דקות בקירוב ובו תקופה של שנת REM הנמשכת 20-30 דקות. בשמונה שעות שינה יחולו אפוא ארבע או חמש תקופות של שנת REM. איור 9.3 הוא תרשים גרפי של שנת לילה טיפוסית. הציר האנכי y מציין את פעילות ה-EEG הנרשמת; שנת REM ושלב 1 של השינה מסומנים באותה שורה מכיוון שבשני המקרים מופיעים דגמים דומים של פעילות EEG. שימו לב ששנת גלים איטיים חלה בעיקר במחצית הראשונה של הלילה. לאחר מכן יש בשנת לא-REM שיעורים הולכים ועולים של שלב 2 של השינה, ואירועי שנת REM (המסומנים בקווים אופקיים כהים) נעשים ממושכים יותר ויותר. (ראו איור 9.3.)

כאמור לעיל, אנו נעשים משותקים במהלך שנת REM; רוב הנירוונים המוטוריים שבעצבי השדרה ובעצבי הגולגולת מעוכבים מאוד. (ברור שהנירוונים השולטים בנשימה ובתנועות העיניים יוצאים מכלל זה.) לעומת זאת, המוח פעיל מאוד; זרימת הדם וצריכת החמצן מוגברות בו. נוסף על כך, ברוב אירועי שנת REM מתרחשת זקפה אצל גברים (לפחות במידת מה) ואצל נשים מתגברת ההפרשה מהנרתיק (Schmidt & Schmidt, 2004). ואולם, נמצא שהשינויים בפין אינם מצביעים על חלימת חלום

**טבלה 9.2** המאפיינים העיקריים של שנת REM ושל שנת גלים איטיים

שנת REM	שנת גלים איטיים
EEG אי-סינכרוני (גלים מהירים ולא סדירים)	EEG סינכרוני (גלים איטיים)
היעדר מתח שרירים	מתח שרירים מתון
תנועות עיניים מהירות	תנועות עיניים איטיות או לא קיימות
זקפת הפין או הפרשה מהנרתיק	היעדר פעילות של איברי המין
חלומות	לעיתים סיוטי לילה



## פעילות מוחית במהלך השינה

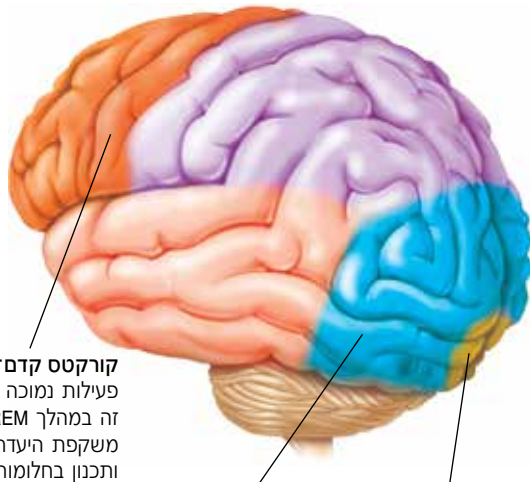
להסביר את דפוסי הפעילות המוחית המופיעים במהלך שנת REM ושנת הגלים האיטיים.

9.2

כשאנו ישנים כמעט שאיננו מגיבים לסביבתנו, ובכל זאת אין לראות בשינה מצב של חוסר מודעות. בבוקר אנו שוכחים בדרך כלל מה שחוינו תוך כדי שינה, ולכן במבט לאחור אנו מסיקים שהיינו שרויים בהיעדר מודעות. ואולם, כשנסיינים מעירים את נבדקהם משינה, יכולים סיפורי הנבדקים להעיד שהם היו זה עתה במצב מודע. ואכן, המוח פעיל מאוד בזמן שינה. נדון עתה בנושא זה ונתמקד במה שידוע על הפעילות המוחית בשנת REM ובשנת גלים איטיים.

### פעילות מוחית בשנת REM וחלימה

נמצא שבזמן שנת REM מתגבר שיעור זרימת הדם במוח האדם בקורטקס האסוציאטיבי החזותי (החוף-מפוספס), אבל הוא נמוך ביותר בקורטקס הראייה הראשוני (המפוספס) ובקורטקס הקדם-מצחי (Braun et al., 1991; Madsen et al., 1998). חוסר הפעילות בקורטקס הראייה הראשוני משקף את העובדה שהעיניים אינן מקבלות קלט חזותי. רמות הפעילות הגבוהות בקורטקס האסוציאטיבי החזותי משקפות ללא ספק את ההזיות החזותיות המופיעות במהלך החלימה. כפי שנראה בפרק 13, הקורטקס הקדם-מצחי (prefrontal) עוסק בתכנון תוכניות, במעקב אחר ארגון האירועים בזמן ובהבחנה בין דמיון ומציאות. החוקרים ציינו את העובדה הידועה שחלומות מאופיינים בדימויים חזותיים ברורים אך אינם מאורגנים היטב בממד הזמן; לדוגמה, עבר הווה ועתיד עשויים להתחלף זה בזה בחלום (Hobson, 1988). "במקרים רבים אין לחולם שום תחושה של שאיפה למטרות ארוכות טווח; תחת זאת הוא נסחף בזרם הזמן לפי נסיבות הצעות באורח לא צפוי" (Melges, 1982). משפט זה יכול היה לתאר באותה מידה את חיי היומיום של מי שהקורטקס הקדם-מצחי שלו ניוזק. (ראו איור 9.4) יש אנשים שחווים חלומות צלולים (lucid dreaming) או הכרה בעובדה שהם חולמים ואינם ערים. חוקרים שיערו שתופעה זו נגרמת מהפעלת הקורטקס הקדם-מצחי, שבדרך כלל אינו פעיל במהלך שנת REM. חלומות צלולים יכולים להופיע גם בשנת לא-REM. מחקר מעניין בדק כיצד הפעילות בקורטקס הקדם-מצחי תורמת לחלומות צלולים (Stumbrys et al., 2013).



קורטקס קדם-מצחי: פעילות נמוכה באזור זה במהלך REM; משקפת היעדר ארגון ותכנון בחלומות

קורטקס חוף-מפוספס: פעילות גבוהה באזור זה במהלך REM; משקפת חזיונות שווא ויזואליים בחלום

קורטקס מפוספס: פעילות נמוכה באזור זה במהלך REM בגלל היעדר קלט חזותי

### איור 9.4 פעילות קורטקס הראייה הראשוני והאסוציאטיבי והקורטקס הקדם-מצחי בשנת REM

החוקרים גייסו מתנדבים לישון שלושה לילות במעבדת שינה. בלילה הראשון הסתגלו המשתתפים למעבדה. בשני הלילות הבאים נעשה שימוש בשיטה הנקראת גרייה חשמלית חוצת גולגולת ישירה (transcranial direct current stimulation; tDCS). בלילה השני העבירו זרם חשמלי חלש אל הקרקפת של המשתתפים במטרה להפעיל את הקורטקס הקדם-מצחי הגחוני-צידני. בלילה השלישי נעשתה הפעלת סרק במוחות הנבדקים. בסיומה של כל אפיזודת שנת REM העירו החוקרים את המשתתפים וביקשו מהם לדווח על חלומותיהם. מספר החלומות הצלולים היה גדול יותר בתגובה לגרייה החשמלית בהשוואה לגריית הסרק. המחקר אומנם ראשוני מאוד אך הוא מרמז על מעורבותו של אזור מוחי אחד לפחות בחלומות הצלולים של שנת REM.

חוקרים אחדים שיערו שתנועות העיניים המופיעות בשנת REM קשורות לחזיונות שאנו רואים בחלומנו. היו שרשמו את תנועות העיניים של נבדקים בזמן שנת REM ואז העירו אותם וביקשו שיתארו את האירועים שהתרחשו בחלומם (Roffwarg et al., 1962). החוקרים מצאו שתנועות העיניים דמו למה שהיה צפוי אילו ראו הנבדקים את האירועים הללו בפועל. יש גם ראיות שאותם מנגנוני מוח המופעלים בעת חלום הם אלה שהיו

להסביר את דפוסי הפעילות המוחית המופיעים במהלך שנת REM ושנת הגלים האיטיים.

9.2

זרימת הדם המוחית במהלך שנת REM גבוהה בקורטקס האסוציאטיבי החזותי אבל נמוכה בקורטקס הראייה הראשוני ובקורטקס הקדם-מצחי. הדפוס הזה משקף את היעדר הקלט החזותי ב-REM (פעילות נמוכה או נעדרת לגמרי בקורטקס הראשוני) ולעומת זאת את הופעתם של חזיונות חזותיים מוחשיים בזמן חלום (פעילות בקורטקס האסוציאטיבי). היעדר הפעילות בקורטקס הקדם-מצחי משקף את היעדר התכנון והארגון בחלום. במהלך שנת גלים איטיים זרימת הדם באזורי המוח השונים בדרך כלל נמוכה יחסית למצב הערות. ואולם, חוקרים מצאו התגברות מקומית באזורים מסוימים בקורטקס החזותי והשמיעתי ומשערים שזהו הבסיס העצבי של הדימויים דמויי החלום המופיעים במהלך שנת גלים איטיים. זרימת הדם לתלמוס ולמוחון נמוכה במהלך שנת גלים איטיים.

שאלה למחשבה

יש אנשים המדווחים שהם "שולטים" בחלק מחלומותיהם ויכולים לקבוע מה יקרה בהמשכם ולא סתם נסחפים בהם באופן פסיבי. האם חוויתם פעם את התחושה הזו? והאם חלמתם אי פעם "חלום צלול", כלומר – ידעתם שאתם חולמים? תארו את הממצאים בנוגע לשינויים בפעילות המוחית במהלך חלומות צלולים.

עשויים להיות פעילים לו היו אירועי החלום מתרחשים במציאות. לדוגמה, מנגנונים מוטוריים קורטיקליים ותת-קורטיקליים נעשים פעילים במהלך חלום שיש בו תנועה – כאילו התנועה החולם באמת (McCarley & Hobson, 1979). וכשהחלום כרוך בדיבור או בהקשבה, פועלים אזורי הדיבור והשמיעה במוחו של החולם ביתר שאת (Hong et al., 1996). (המנגנונים המוחיים של תקשורת מילולית יידונו בפרק 14.)

### פעילות מוחית בשנת גלים איטיים

חלומות עלילתיים דמויי סיפור והפעילות המוחית הכרוכה בהם מתרחשים אומנם בעיקר בשנת REM, אבל שינויים בפעילות המוח עשויים להתלוות גם לדימויים דמויי חלום החלים בשנת גלים איטיים. במהלך שינה זו פוחתת בדרך כלל זרימת הדם לכל אזורי המוח לעומת מצב הערות. ואולם, חוקרים מצאו התגברות מקומית של זרימת הדם בקורטקס החזותי והשמיעתי ושיערו שזהו הבסיס העצבי לדימויים דמויי החלום של שנת הגלים האיטיים. זרימת הדם לתלמוס ולמוחון נמוכה במהלך שנת גלים איטיים (Hofle et al., 1997).

## סיכום ביניים

### מהי שינה?

לתאר את מהלך שלבי השינה ואת ההתנהגות ומאפייני ה-EEG בכל שלב.

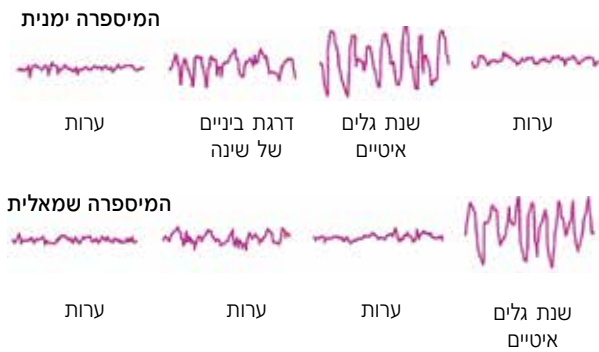
9.1

## מדוע אנו ישנים?

כולנו יודעים כמה דוחק יכול הצורך בשינה להיות לעיתים וכמה קשה לנו כשאנו נאלצים להתנגד לצורך הזה ולהישאר ערים. שינה היא אולי הדחף החזק ביותר למעט השפעתם של כאב חריף ושל הצורך לנשום. בני אדם מסוגלים שלא לאכול ולא לשתות כדי לאבד עצמם לדעת אבל גם הסגפן הגדול ביותר לא יצליח להתנגד לצורך בשינה לאורך זמן. במוקדם או במאוחר תיפול עליו תרדמה ואחת היא כמה ישתדל להישאר ער.

מוקדם יותר בפרק הצגנו את השאלה "מדוע אנו ישנים?" חוקרים ניסו לענות עליה במגוון דרכים. אומנם הסוגיה עדיין לא יושבה אבל רוב החוקרים סבורים שתפקידה העיקרי של שנת הגלים האיטיים הוא לאפשר מנוחה למוח. נוסף על כך שנת גלים איטיים ושנת REM

השלבים של שנת לא-REM, שלבים 1-3, מוגדרים על-פי פעילות ה-EEG. שנת הגלים האיטיים בשלב 3 היא השלב העמוק ביותר של השינה. ערות מלווה בפעילות בתא אי-סינכרונית (13-30 הרץ); רגיעה וישנוניות מלווים בפעילות אלפא (8-12 הרץ); שלב 1 של השינה מלווה בחילופים בין פעילות אלפא, פעילות מהירה ולא סדירה ופעילות תטא (3.5-7.5 הרץ); בשלב 2 של השינה אין פעילות אלפא אבל יש כישורי שינה (זמני פעילות קצרים של 12-14 הרץ) ומכלולי K מפעם לפעם; שלב 3 מורכב בעיקר מפעילות דלתא. כ-90 דקות מתחילת השינה מגיעה שנת REM. מכאן והלאה מתרחשים מחזורים של שנת REM ולא-REM הנמשכים כ-90 דקות כל אחד. מתח השרירים יורד במהלך שלבי השינה עד למצב של רגיעה עמוקה ושיתוק בשנת REM.



**איור 9.5** שינה אצל דולפין

שתי ההמיספרות ישנות לסירוגין, כנראה כדי שהחיה תישאר ערנית. (Adapted from Mukhametov, L. M., Sleep in Marine mammals, in *Sleep Mechanisms*, edited by A. A. Borbély & J. L. Valatx. Munich: Springer – Verlag, 1984.)

לנסות ולמנוע שינה מבני אדם או מחיות מעבדה ולבחון אילו תפקודים נפגעים בשל כך. לכאורה אפשר להסיק מניסויים כאלה על מהות התפקיד שהשינה ממלאת. ואולם, מחקרי חֶסֶךְ שינה לא הניבו את התוצאות המקוות. בפסקאות הבאות נבחן את ממצאי המחקר על חסך שינה בבני אדם ובחיות מעבדה.

מחקרים בבני אדם מחקרי חסך לא העלו עדות משכנעת באשר לנחיצות השינה לתפקוד תקין של הגוף. בסקירה שהקיפה יותר מחמישים מחקרים באנשים שנמנע מהם לישון (Home, 1978) נמצא בדרך כלל שחסך השינה אינו פוגע ביכולת האדם לבצע תרגול גופני; מלבד זאת לא נמצאה כל ראיה לתגובת עקה פיזיולוגית בעקבות חסך שינה. מכאן שהשינה לא נועדה בעיקרה לאפשר מנוחה והחלמה גופנית. לעומת זאת, חסך שינה משבש כנראה את התפקוד הקוגניטיבי של האדם: חלק מהנחקרים דיווחו על עיוותים תפיסתיים או אף על חזיונות שווא והתקשו להתרכז במטלות מנטליות. אנשים מתקשים לזהות רגשות לפי הבעות פנים גם אחרי לילה אחד בלבד של חסך שינה (ven der Helm et al., 2010). ייתכן שהשינה נותנת למוח הזדמנות לנוח.

מה קורה לנבדקים חסוכי שינה אחרי שמניחים להם שוב לישון? רובם ישנים יותר מהרגיל בלילה הבא או גם בזה שאחריו, אבל לעולם אינם מחזירים לעצמם את כל שעות השינה שהחסירו. במקרה מפורסם אחד נשאר נער בן 17 ער במשך 264 שעות רצופות כדי להיכלל בספר שיאי העולם של גינס (Gulevich et al., 1966). אחרי

מסייעות לסוגי למידה שונים, ושנת REM מסייעת להתפתחות המוח.

## תפקידי שנת הגלים האיטיים

9.3 להציע תפקידים אפשריים לשנת הגלים האיטיים.

שינה היא תופעה אוניברסלית בחולייתנים. ככל הידוע לנו היא קיימת בכל היונקים והעופות (Durie, 1981). גם זוחלים ישנים ואצל דו־חיים ודגים יש תקופות שקט העשויות אולי להיחשב לשינה גם הן. מכל מקום, רק אצל חולייתנים בעלי טמפרטורת גוף קבועה (יונקים ועופות) מוצאים שנת REM ברורה הכוללת שיתוק שרירים, אי־סינכרוניות של ה־EEG ותנועות עיניים מהירות. אצל עופות כגון השקיטן (פלמינגו), הישנים בעומדם על רגל אחת, נשמר מתח השרירים באיברים המשמשים לעמידה. זאת ועוד, חיות כמו החפרפרת, המזיזות את עיניהן מעט מאוד בזמני ערות, ממעיטות בתזוזות עיניים גם כשהן ישנות. תפקידי שנת REM יידונו בנפרד בהמשך הפרק.

השינה חיונית כנראה להישרדות. העובדה שהשינה קיימת גם במיני יונקים שמוטב היה להם בלעדיה, מאששת טענה זו. לדוגמה, במינים אחדים של יונקים ימיים התפתח דגם שינה מיוחד במינו: ההמיספרות המוחיות ישנות בתורנות. הודות לכך נשארת המיספרה אחת לפחות ערה בכל פעם ומונעת מהחיה לטבוע. מלבד זאת, העין הקונטרלטורלית להמיספרה הערה נשארת פקוחה. שינה כזאת נמצאה בשני מיני דולפינים: דולפיין ים־התיכון (*Tursiops truncatus*) ופֹּקְנָה (*Phocoena phocoena*) (Mukhametov, 1984). באיור 9.5 מוצגים רישומי EEG משתי ההמיספרות של דולפיין; שימו לב ששנת גלים איטיים חלה לסירוגין בהמיספרה הימנית ובהמיספרה השמאלית. גם חלק מהעופות (למשל, ברווז מהמין בְּרִכְיָה) יכולים לישון בהמיספרה אחת בלבד ועם עין נגדית פקוחה ומשגיחה מפני טורפים (Rattenborg et al., 1999).

## ההשפעות של חסך שינה

כשאנו נאלצים לוותר על שנת לילה, אנו נעשים מנומנמים ונוטים לישון. הרצון לישון הוא כאמור דחף חזק ביותר, ומכאן ההשערה ששינה היא כורח חיוני. מתבקש אפוא

חופשיים הם מחמצנים פעילים במיוחד; הם יכולים להיקשר לאלקטרונים השייכים למולקולות אחרות ולהרוס את התאים שהם מצויים בתוכם. תהליך זה ידוע כתעוקת חמצון (oxidative stress). חסך שינה ממושך גרם לעלייה בכמות הרדיקלים החופשיים במוחות של חולדות, ובעקבותיה לתעוקת חמצון (Ramanathan et al., 2002). הקצב האיטי של חילוף החומרים במהלך שנת גלים איטיים מאפשר למנגנוני תיקון בתוך התאים להרוס את הרדיקלים החופשיים ולמנוע את השפעותיהם המזיקות.

מחלה נירולוגית תורשתית הקרויה **אל-שינה תורשתית קטלנית** (fatal familial insomnia, **FFI**) הורסת חלקים בתלמוס (Gallassi et al., 1996; Montagna et al., 1995; Sforza et al., 2003). מחלה זו קשורה למחלת קרויצפלד-יעקב (Creutzfeldt-Jacob disease) ולמחלת "הפרה המשוגעת" (bovine spongiform encephalopathy, BSE, ראו פרק 15). התסמינים שלה כוללים פגיעה בקשב ובזיכרון ובשלב מתקדם יותר מצב הזוי ומבולבל, שיבוש תפקודי מערכת העצבים האוטונומית והמערכת ההורמונלית, עלייה בטמפרטורת הגוף ונדודי שינה. האותות הראשונים להפרעה בשינה הם התמעטות כישורי השינה ומכלולי K. בשלבי המחלה המתקדמים נעלמת שנת הגלים האיטיים לחלוטין ונותרות רק אפיזודות בודדות של שנת REM (ללא שיתוק השרירים הנלווה). כמרומו בשמה, המחלה הזאת גורמת מוות. לא ידוע אם נדודי השינה, שמקורם בנוק המוחי, תורמים להתפתחות התסמינים האחרים ולמות החולים.

ב-2006 תואר מקרה של גבר שאובחן אצלו סוג של מחלת אל-שינה תורשתית קטלנית הגורם בדרך כלל למוות בתוך 12 חודשים. כמה מקרובי משפחתו של החולה מתו מהמחלה, והוא ידע למה לצפות ופנה לכמה רופאים וביקש שיתנו לו תרופות וטיפולים שיעזרו לו לישון. במשך חודשים אחדים אכן הצליח לישון בעזרת הטיפולים וחי כשנה יותר מהצפוי ובאיכות חיים גבוהה יחסית לאורך מחלתו. כדי לקבוע אם העלייה בתוחלת חייו נבעה ישירות מהשינה הנוספת נחוצים מחקרים נוספים (Schenkein & Montagna, 2006a, 2006b).

מבצעו הקשה ישן הנער קצת פחות מ-15 שעות והתעורר כשהוא מאושש. בלילה הבא הוא ישן קצת יותר מ-10 שעות, ובלילה השלישי - כמעט 9 שעות. "חוב" של כמעט 67 שעות<sup>5</sup> לא נפרע כלל. ואולם, אחוזי הפיזיולוגיה של שינה השינה השונים לא היו אחידים. רק 7 אחוזים משלבי השינה הראשונים (שלב 1 ושלב 2) הושלמו אבל 68 אחוזים משנת הגלים האיטיים בשלב 3 ו-53 אחוזים משנת REM הושלמו. במחקרים אחרים נמצאו תוצאות דומות, ומכאן ששנת הגלים האיטיים ושנת REM חשובות יותר משלבי השינה האחרים (Kales et al., 1970).

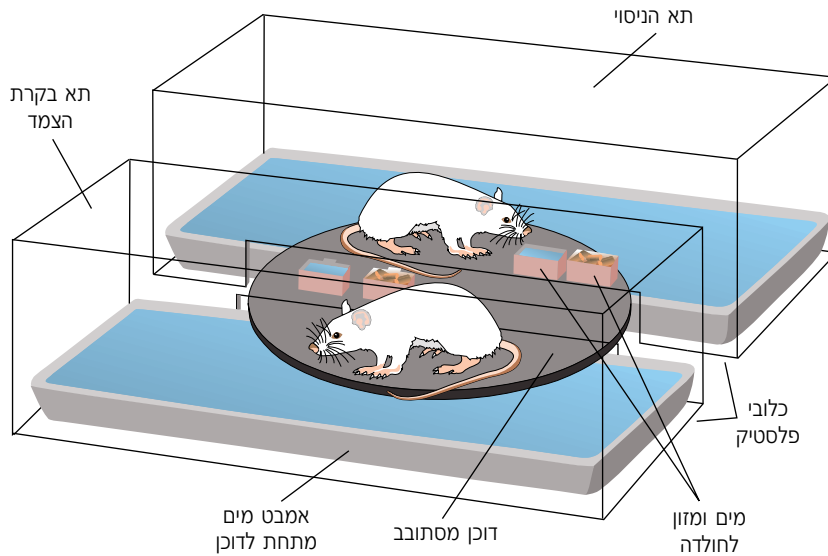
מה ידוע על תפקידיה המשוערים של שנת גלים איטיים? איזה דבר בעל חשיבות קורה בשלב זה? משקל המוח האנושי הוא רק כשני אחוזים ממשקל הגוף אבל הוא צורך כ-20 אחוזים מהאנרגיה של הגוף במצב של ערות שקטה. הן שיעור המטבוליזם המוחי והן זרימת הדם במוח יורדים בעת שנת גלים איטיים ואינם עולים על 75 אחוזים מרמתם בזמן ערות (Buchsbbaum et al., 1989; Maquet, 1995; Sakai et al., 1979). באזורים המצטיינים בדרגות פעילות גבוהות ביותר בזמן ערות נמצא שיעור גבוה במיוחד של גלי דלתא - ושיעור נמוך ביותר של פעילות - במהלך שנת הגלים האיטיים. מסתבר אפוא שכאשר מתחוללת פעילות דלתא באזור מסוים של המוח, אות הוא שהאזור הזה שרוי עתה במנוחה. כידוע מתצפיות התנהגותיות, אנשים אינם מגיבים אלא לגירויים חזקים במיוחד כשהם שקועים בשנת גלים איטיים, ואם מעירים אותם הם מטושטשים ומבולבלים - כאילו היה הקורטקס המוחי שלהם "מכובה" וטרם חזר לפעילות. ההשערה המתבקשת מהתצפיות האלה היא שהמוח אכן שרוי במנוחה במהלך שנת הגלים האיטיים.

ממצאי המחקר מורים שהמוח באמת זקוק למנוחה מחזורית כדי להתאושש מהשפעות הלוואי השליליות של פעילותו בזמן ערות. אך מה טיבן של אותן השפעות לוואי שליליות? כידוע, פעילות המוח בזמן ערות כרוכה בחילוף חומרים מהיר שבעקבותיו נוצרים חומרי פסולת ובהם רדיקלים חופשיים - חומרים כימיים שיש להם לפחות אלקטרון לא-מזווג אחד (Siegel, 2005). רדיקלים

#### אל-שינה תורשתית קטלנית (fatal familial insomnia, FFI)

מחלה תורשתית קטלנית הכרוכה בנדודי שינה הולכים ומחמירים.

5 "חוב" של 67 שעות: ההפרש בין סך שעות השינה הממוצע ב-11 יממות רגילות ובין שעות השינה היתרות שהנער ישן בשלוש היממות שלאחר התחרות.



**איור 9.6** נוהל בקרת צמד

המתקן ששימש למניעת שינה מחולדות. בכל פעם שחולדת הניסוי מזוג החולדות שבמתקן נרדמה, סובבו החוקרים את הדוכן, והחיה נאלצה להתעורר למשך 6 שניות.

(Redrawn from Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M. & Winter, J. B. *Science*, 1983, 221, 182-184.)

שתי החיות נאלצו אפוא לצעוד. מכיוון שסיבוב הדוכן הותאם לזמנים שבהם נרדמה חיית הניסוי, הופחת זמן השינה הכללי של חיית הניסוי ב-87 אחוזים. לעומת זאת, אצל חולדת בקרת הצמד פחת זמן השינה הכללי ב-31 אחוזים בלבד.

חסך השינה גרר תוצאות חמורות. לעומת חיות הביקורת, ששמרו על בריאותן, נראו חיות הניסוי חולות והזניחו את הניקוי השגרתי של פרוותן. הן נחלשו, איבדו את הקואורדינציה ואת היכולת לשמור על טמפרטורת גופן. ואף-על-פי שהתחילו לאכול כמויות אוכל מוגזמות, נעשתה רמת חילוף החומרים שלהן כה גבוהה שהן הלכו ואיבדו ממשקלן. בסופו של דבר מתו החולדות. סיבת המוות לא הובררה עדיין. מוחן נראה תקין ובאיברים הפנימיים לא נמצאו סימנים ברורים של דלקת או נזק. רמת ההורמונים האופייניים למצבי עקה לא הייתה גבוהה במידה חריגה, ולפיכך אי אפשר לייחס את מותן לעקה רגילה. כשסיפקו לחיות תזונה עשירה בקלוריות כדי לפצותן על הרמה הגבוהה של חילוף חומרים, הן האריכו ימים יותר, אך בסופו של דבר גם הן מתו (Everson & Wehr, 1993). בהמשך הפרק נראה שנוק לחלקים במסד המוח הקדמי גורם לנדודי שינה, ואם החיות אינן מחלימות מהמחסור בשינה, הן מתות.

מחקרים בחיות מעבדה קבוצת חוקרים (Rechtschaffen et al., 1983, 1989; Rechtschaffen & Bergmann, 1995, 2002) המציאה הליך ניסויי שנועד למנוע שינה מחולדות מבלי לכפות עליהן פעילות גופנית רצופה. (רמת הפעילות הגופנית הייתה זהה אצל חיות בקבוצת הביקורת ואצל חיות בקבוצת הניסוי אך לקבוצת הביקורת התאפשר זמן שינה רגיל.)

החוקרים בנו דוכן עגול ושיכנו עליו שתי חולדות בשני כלובי פלסטיק. מפעם לפעם סובבו את הדוכן סביב צירו באמצעות מנוע חשמלי, ובכל פעם שהדוכן נע, נאלצו החיות לצעוד כדי שלא יפלו לאמבט מים. (ראו איור 9.6.) החוקרים השתמשו בנוהל של בקרת צמד (yoked control) כדי למנוע שינה מחולדה אחת ובו בזמן לאלץ את השתיים לצעוד במשך זמן שווה. (המונח "בקרת צמד" מתאר ניסוי שבו שתי חיות מקבלות אותם טיפולים בדיוק באותו הזמן, בדומה לשני שוורים הרתומים יחד לאותו עול.) הם רשמו באמצעות מחשב את ה-EEG ואת ה-EMG של שתי החיות, וכך הבחינו בשנת REM ובשנת גלים איטיים. אחת החולדות שימשה חיית הניסוי (חסוכת השינה) והאחרת הייתה חיית הביקורת הצמודה אליה. בכל פעם שרישומי ה-EEG הראו שחיית הניסוי נרדמת, הפעיל המחשב את המנוע וגרם לדוכן להסתובב;

בניסוי התומך בטענה הזאת (Huber et al., 2004) למדו המשתתפים לבצע מטלה מוטורית חדשה ממש לפני שהלכו לישון. היה עליהם לבצע תנועות ידיים בכיוונים שונים לפי הנחיות שנראו על צג חזותי. במהלך השינה נצפתה אצל המשתתפים פעילות דלתא מוגברת באזור אזור של הנאוקורטקס שהופעל בזמן שביצעו את המטלה. נראה שהפעילות היתרה של אותם נוירונים בקורטקס הצריכה מנוחה רבה יותר בשנת הלילה. במחקר המשך של אותה קבוצת חוקרים (Huber et al., 2006) נמצא שנטרול תנועה למשך 12 שעות בזרוע אחת יצרה השפעה הפוכה: במהלך השינה נצפתה אצל המשתתפים פחות פעילות דלתא באזורי הנאוקורטקס שקיבלו מידע סומטו-סנסורי מאותה זרוע ובאזורים ששלטו על תנועתה.

בניסוי מבריק מצאו החוקרים (Home & Minard, 1985) דרך להגביר את הפעילות המנטלית מבלי להשפיע על המאמץ הפיזי ומבלי לגרום לעקה. המשתתפים הוזמנו לניסוי שבו היו אמורים לבחון אותם בקריאה. ואולם, כשהגיעו למקום נאמר להם שחל שינוי בתוכנית. הם הוזמנו ל"יום כף" על חשבון הנסיינים (מובן מאליו שקיבלו את ההזמנה בשמחה). הם בילו את היום בביקורים בתערוכת אומנות, במרכז קניות, במוזיאון, בגן שעשועים, בגן חיות ובארמון מעניין. אחרי נסיעה מרהיבה באזור כפרי הם צפו בסרט באולם קולנוע מקומי. הם הוסעו ממקום למקום ולכן לא הזיעו או התעייפו ממאמץ גופני. אחרי הסרט הוחזרו כולם למעבדת השינה. לדבריהם היו עייפים ובמהרה נרדמו. זמן השינה שלהם היה כרגיל וכשהתעוררו הרגישו רעננים. ואולם, שנת הגלים האיטיים שלהם התארכה. הסתבר שהמוח נזקק ליותר מנוחה מהרגיל בעקבות הפעילות המנטלית המאומצת.

## תפקידי שנת REM

9.4 לזהות כמה מהתפקידים האפשריים של שנת REM.

שנת REM היא תקופה של פעילות פיזיולוגית רבה. העיניים זעות כה וכה במהירות, קצב הלב מואץ ומואט באופן פתאומי, הנשימה נעשית לא סדירה והמוח פעיל יותר. לא סביר להניח ששנת REM ממלאת אותם תפקידים כמו שנת הגלים האיטיים. באחד המחקרים המוקדמים על ההשפעות של חסך שנת REM (Dement, 1960) נמצא שככל שהחסך התמשך, היה צורך להעיר את הנבדקים

כפי שנוכחנו זה עתה, התסמינים של הפרעת העצבים הניוונית המכונה אל-שינה תורשתית קטלנית דומים להשפעות של חסך שינה כפוי בחולדות. קבוצת חוקרים דיווחה על דמיון נוסף בין שתי התופעות (Budka et al., 1998). במחקרם נמצאה ירידה עקבית במשקל גופם של חמישה נבדקים שלקו בהפרעת אל-שינה תורשתית קטלנית נוסף על נודודי שינה, אובדן זיכרון ואי-תפקוד המערכת האוטונומית.

## השפעת מאמץ גופני על שנת גלים איטיים

מחקר חסך שינה בבני אדם מרמזים שהמוח זקוק לשנת גלים איטיים כדי להתאושש מפעילות היום שלו. דרך אחרת לקבוע אם יש צורך בשינה כדי לשקם את התפקוד הפיזיולוגי היא לבדוק את השפעת הפעילות המתרחשת ביום על שנת הלילה. אם השינה מיועדת לתקן את השפעות פעילותו הפיזית כשאנו ערים, כי אז עלינו לצפות שיתקיים יחס כלשהו בין שינה ובין פעילות גופנית, כלומר שאחרי מאמץ גופני רב נישן יותר מאשר אחרי יום עבודה שקט במשרד או צפייה בטלוויזיה. מסתבר במפתיע שהיחס בין שינה למאמץ גופני אינו משכנע ביותר. לדוגמה, לא נמצאו שינויים, לא בשנת הגלים האיטיים ולא בשנת REM, אצל נחקרים בריאים שבילו שישה שבועות כשהם נחים במיטתם (Ryback & Lewis, 1971). לו הייתה השינה מתקנת בלאי ושחיקה, היינו מצפים שאותם אנשים יישנו פחות. במחקר שינה אצל בני אדם שהיו שרויים בחוסר תנועה מוחלט בגלל פגיעה שדרתית, נמצאה הפחתה מועטה בלבד בשנת הגלים האיטיים בהשוואה לאנשים שלא היו פגועים (Adey et al., 1968). מכאן שאף כי השינה מאפשרת לגוף לנוח, אין זה כנראה תפקידה העיקרי.

## השפעת פעילות קוגניטיבית על השינה

אם אכן תפקידה העיקרי של שנת הגלים האיטיים הוא לאפשר למוח לנוח ולהתאושש מפעילות יומו, כי אז נצפה שמי שעסק במשך היום בפעילות מוחית מוגברת, יאריך בלילה את משך שנת הגלים האיטיים. ואכן, הוכח שתפקידים המצריכים ערנות ופעילות מנטלית מגבירים את המטבוליזם של גלוקוז במוח (Roland, 1984). ההגדלה הברורה ביותר נמצאה באונות המצח, שבהן שנת גלים איטיים מלווה בפעילות דלתא החזקה ביותר.

## שינה ולמידה

9.5 להשוות בין התרומות של שנת הגלים האיטיים ושל שנת REM ללמידה.

ממחקרים בבני אדם ובחיות מעבדה עולה שמלבד לאפשר מנוחה למוח יש לשינה תפקיד נוסף: היא מסייעת לגיבוש (consolidation) של זיכרונות ארוכי טווח (Marshall & Born, 2007). שנת הגלים האיטיים ושנת REM תורמות בדרכים שונות להתגבשות הזיכרון.

בפרק 13 נלמד שישנם שני סוגים של זיכרון ארוך טווח: זיכרון מוצהר (declarative memory, נקרא גם זיכרון מפורש, explicit memory) וזיכרון לא מוצהר (nondeclarative memory, נקרא גם זיכרון מרומז, implicit memory). זיכרונות מוצהרים כוללים זיכרונות שבני אדם יכולים לדבר עליהם כמו אלה הנוגעים לאירועים מעברם. כוללים בהם גם זיכרונות בדבר קשר בין גירויים או בין אירועים, למשל היחסים המרחביים בין נקודות ציון מסוימות, שבזכותם אנו יכולים לנווט בסביבתנו. זיכרונות לא מוצהרים הם אלה שנרכשו באמצעות ניסיון ותרגול ואינם כרוכים בהכרח במאמץ "ליזכור" מידע. כך למשל אנו לומדים לנהוג, לזרוק ולתפוס כדור או לזהות את פניו של אדם מוכר. חוקרים מצאו ששנת גלים איטיים ושנת REM משפיעות כל אחת על התגבשות סוג אחר של זיכרון.

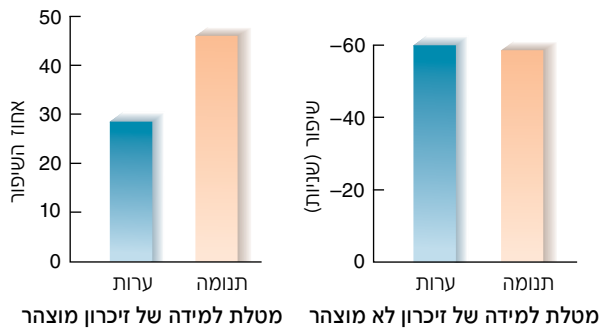
הבה נבחן עדויות משני מחקרים שבדקו את ההשפעות של תנומה (שינה קצרה או נמנום) על התגבשות הזיכרון. באחד מהם (Mednick et al., 2003) התבקשו המשתתפים ללמוד מטלת הבחנה חזותית (למידה לא מוצהרת) בשעה 09:00 בבוקר. כעבור עשר שעות, בשעה 19:00, הם נבחנו שוב באותה מטלה. קבוצת משתתפים אחת ישנה 90 דקות במהלך היום, בין שלב האימון לשלב המבחן. בזמן השינה רשמו החוקרים את גלי ה־EEG של המשתתפים כדי לקבוע מי מהם נכנס לשנת REM ומי לא (כולם נכנסו לשנת גלים איטיים מכיוון ששלב זה תמיד מופיע

משנת REM לעיתים תכופות יותר; הדחף לשקוע בשנת REM הלך וגבר. יתרה מזו, אחרי כמה יממות של חסך שנת REM, כשהרשו לנבדקים לישון כרצונם, התפתחה אצלם **תגובת נגד** (rebound phenomenon); שיעור גדול מהרגיל של שנת הלילה הראשון שלאחר החסך הוקדש לשנת REM. תגובת הנגד הזאת מצביעה על קיומו של צורך בכמות מסוימת של שנת REM, כלומר על מנגנון ויסות השולט בשלב הזה של השינה. כשנוצר מחסור בשנת REM בגלל פעולה של חסך ברנני, המחסור הזה מתמלא אחר כך, כשמתירים לנבדקים לישון ללא הפרעה. כבר זמן רב תוהים החוקרים מפני מה מוצאים את השיעור הגבוה ביותר של שנת REM דווקא בשלב הפעיל ביותר בהתפתחות המוח. ייתכן אפוא ששנת REM ממלאת תפקיד בתהליך ההתפתחות. (Siegel, 2005). גורים של חיות הנולדות כשמוחן מפותח פחות (כגון ח־מוסים<sup>6</sup> או בני אדם) מקדישים חלק גדול בהרבה משעות השינה שלהם לשנת REM בהשוואה לגורים הנולדים עם מוח מפותח יותר (כגון שרקנים או בקר) (Jouvet-Mounier et al., 1970; Roffwarg et al., 1966). מחקרים בעוברי אדם ובתינוקות שנולדו קודם זמנם מראים ששנת REM מופיעה לראשונה 30 שבועות לאחר ההתעברות ומגיעה לשיאה בערך בשבוע ה־40 (Inoue et al., 1986; Petre-Quadens & De Lee, 1974; Roffwarg et al., 1966). כ־70 אחוזים משנתם של ילודים היא שנת REM. בגיל שישה חודשים יורד השיעור הזה ל־30 אחוזים, בגיל שמונה (שנים) – ל־22 אחוזים בקירוב, ובשנות הבגרות המתקדמות – אל מתחת ל־15 אחוזים. ואולם, אם תפקיד שנת REM הוא לקדם את התפתחות המוח, מדוע קיימת שנת REM גם אצל בוגרים? אחת האפשרויות היא ששנת REM ממריצה את השינויים הכבירים החלים במוח בזמן התפתחותו אבל גם את השינויים הצנועים יותר האחראים ללמידה המתרחשת לאורך כל החיים. כפי שניווכח בסעיף הבא, יש עדויות לכך ששנת REM אכן מאפשרת למידה – אך כמוה גם שנת גלים איטיים.

### תגובת נגד (rebound phenomenon)

הגברת תדירותה או עוצמתה של תופעה לאחר שדוכאה באופן זמני; לדוגמה, הגברת שנת REM אחרי תקופה של חסך שנת REM.

6 ח־מוס (ferret) הוא יונק טורף דמוי כלב ממשפחת הסמוריים. שימש בעבר חיית ציד ללכידת מכרסמים וכיום הוא חיית מחמד.



**איור 9.8** שנת גלים איטיים ולמידה

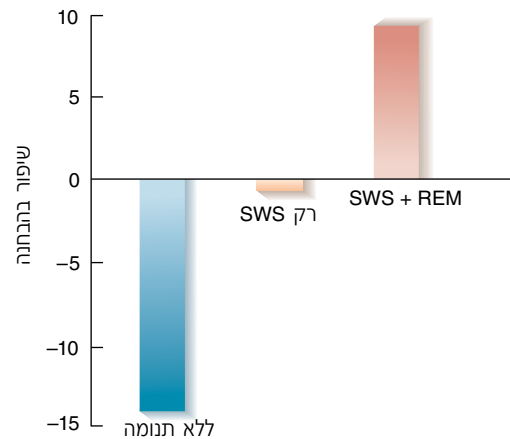
משתתפים למדו מטלת זיכרון מוצהר (רשימת זוגות מילים) ומטלת זיכרון לא מוצהר (מעקב אחר צורה דרך מראה). לאחר תנומה שכללה גלים איטיים בלבד חל שיפור בביצועי המשתתפים במטלת הזיכרון המוצהר אך לא במטלת הזיכרון הלא-מוצהר, לעומת הנבדקים שנשארו ערים.

(Based on data from Tucker et al., 2006.)

ללמוד את המיקום היחסי של נקודות ציון ואת הרחובות המקשרים ביניהן כדי שיוכלו למצוא אתרים מסוימים מנקודות התחלה שונות שהנסיין "מציב" אותם בהן. בפרק 13 נלמד על תפקידו המרכזי של ההיפוקמפוס בלמידה מהסוג הזה. במחקר הנוכחי נמדדה הפעילות באזורי המוח השונים על-ידי MRI תפקודי (fMRI) ונמצא שאותם אזורים בהיפוקמפוס הופעלו במהלך למידת המסלולים השונים ובמהלך שנת הגלים האיטיים בלילה העוקב. במהלך שנת REM לא נמצא דפוס כזה.

במחקר עם משימת ניווט דומה במציאות מדומה התאמנו המשתתפים במטלה ולאחר מכן ישנו אחר הצהריים. החוקרים (Wamsley et al., 2010) העירו אותם משנת הגלים האיטיים וביקשו מהם לדווח על כל מחשבה שעלתה במוחם. נמצא שהמשתתפים שדיווחו על מחשבות שקשורות למשימה הצליחו בבחינה חוזרת של המטלה יותר ממשתתפים שלא דיווחו על מחשבות כאלה. אומנם אנשים שמעירים אותם משנת גלים איטיים מדווחים רק לעיתים נדירות על חלומות עלילתיים, אבל מסתבר שהמוח הישן משנן את המידע שנרכש בפרק הערות הקודם. (ראו איור 9.9.)

במחקרים רבים בחיות מעבדה רשמו באופן ישיר את הפעילות של נוירונים יחידים במוחן. גם מהמחקרים האלה עולה שבמהלך שנת גלים איטיים המוח משנן כנראה מידע חדש שנרכש (O'Neill et al., 2010). בפרק 13 מובאת סקירה של הממצאים הללו ומתואר המחקר על המנגנונים המוחיים הרלוונטיים.



**איור 9.7** שנת REM ולמידה

רק לאחר תנומה של 90 דקות, שכללה הן שנת גלים איטיים (SWS) והן שנת REM, נראה שיפור בביצועיהם של המשתתפים במטלת הבחנה חזותית הכרוכה בזיכרון לא מוצהר.

(based on data from Mednick et al., 2003.)

ראשון אצל אנשים בריאים). נמצא שהביצוע המאוחר (בשעה 19:00) של משתתפים שלא ישנו היה מוצלח פחות מהביצוע בסוף האימוץ; הביצוע של משתתפים שישנו רק שנת גלים איטיים היה בערך זהה במבחן ובסוף האימוץ; ואולם, אצל המשתתפים שישנו שנת REM הביצוע השתפר במידה ניכרת. מכאן ששנת REM מסייעת להתגבשות זיכרונות לא מוצהרים. (ראו איור 9.7.)

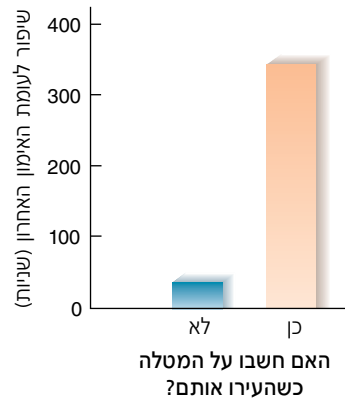
במחקר אחר (Tucker et al., 2006) התאמנו המשתתפים בשתי מטלות: מטלת זיכרון מוצהר (ללמוד רשימה של זוגות מילים) ומטלת זיכרון לא מוצהר (ללמוד לעקוב בעיפרון אחרי דוגמה משורטטת על נייר כשמסתכלים בה דרך מראה). לאחר מכן הורשו חלק מהמשתתפים לישון כשעה. ה-EEG שלהם נרשם והעירו אותם לפני שנכנסו לשנת REM. ביצועי כל המשתתפים בשתי המטלות נבדקו שש שעות לאחר הלמידה הראשונית. נמצא שתנומה המאופיינת בגלים איטיים בלבד שיפרה את ביצועי המשתתפים במטלת הזיכרון המוצהר אך לא השפיעה על ביצוע מטלת הזיכרון הלא-מוצהר, זאת לעומת הנבדקים שנשארו ערים. (ראו איור 9.8.) משני המחקרים האלה (ועוד רבים אחרים שלא הזכרנו) עולה ששנת REM תורמת להתגבשותם של זיכרונות לא מוצהרים ואילו שנת גלים איטיים תורמת להתגבשותם של זיכרונות מוצהרים.

חוקרים אחרים (Peigneux et al., 2004) אימנו משתתפים בסימולציה של התמצאות בעירה על-ידי מציאות מדומה. משימה זו דומה מאוד למה שאנשים עושים כשהם לומדים להתמצא בעירה אמיתית. עליהם



### שאלה למחשבה

בחלק זה למדתם על תפקידי שנת הגלים האיטיים ושנת REM בביצוע מטלות של זיכרון מוצהר וזיכרון לא מוצהר. מנו כמה מטלות משני הסוגים מחיי היומיום שלכם. דמיינו שזה עתה לימדתם מישהו לבצע את המטלות האלה. על סמך המידע שהוצג בחלק זה, המליצו ל"סטודנט" שלכם כיצד יוכל להיעזר בתנומה כדי לשפר את ביצועיו. כמה זמן עליו לישון? מתי כדאי לו להתעורר? לאילו שלבי שינה עליו להגיע כדי להצטיין במשימה?



### איור 9.9 מחשבות על חוויות העבר בזמן שינה

בתרשים מוצג השיפור הניכר בביצוע של נבדקים שדיווחו, בקומם משנת צוהריים, על מחשבות הנוגעות למשימת ניווט במציאות מדומה שלמדו באותו בוקר.

(Based on data from Wamsley et al., 2010.)

## מנגנונים פיזיולוגיים של שינה וערות

עד כה דנו בטבעה של השינה ובתפקידיה. עתה הגיע הזמן לבדוק מה גילו חוקרים על המנגנונים הפיזיולוגיים החולשים על התנהגות השינה ועל בת-זוגה, הערות הקשובה.

## סיכום ביניים

### מדוע אנו ישנים?

**9.3** להציע תפקידים אפשריים לשנת הגלים האיטיים.

תפקיד חשוב אחד של שנת גלים איטיים הוא להאט את קצב חילוף החומרים במוח ולאפשר לו לנוח. מחקרים התומכים בהשערה הזאת מראים ששנת גלים איטיים אכן מפחיתה את קצב חילוף החומרים במוח ושפיעולות מנטלית מוגברת (ניסוי יום הכיף המפתיע) עשויה להגדיל את שיעור שנת הגלים האיטיים בלילה שלאחר מכן.

**9.4** לזהות כמה מהתפקידים האפשריים של שנת REM.

תפקידה של שנת REM מובן עוד פחות מזה של שנת גלים איטיים. ייתכן ששנת REM משרתת תופעות כגון התפתחות המוח ומאפשרת שינויים האחראים ללמידה במהלך כל החיים.

**9.5** להשוות בין התרומות של שנת הגלים האיטיים ושל שנת REM ללמידה.

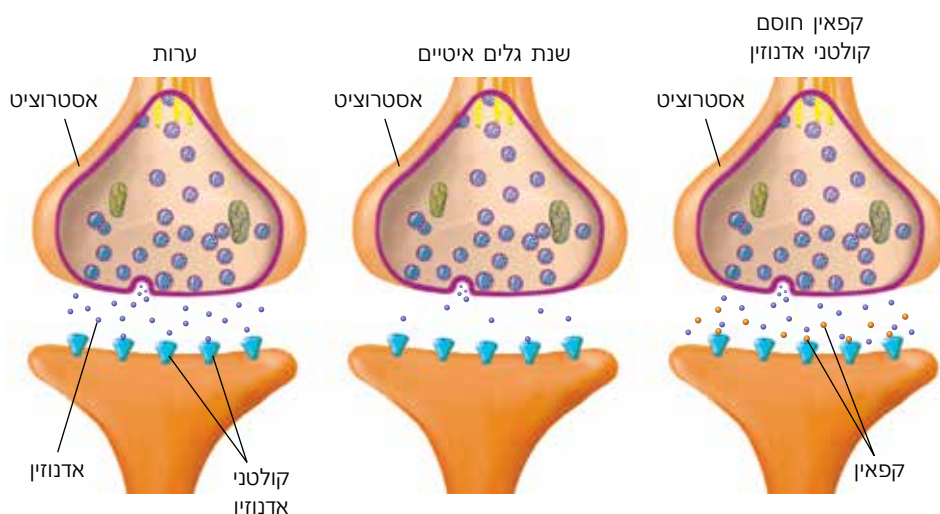
גם שנת REM וגם שנת גלים איטיים מסייעות ללמידה: שנת REM תורמת ללמידה לא מוצהרת ושנת גלים איטיים תורמת ללמידה מוצהרת.

### בקרה עצבית על שינה

**9.6** להסביר את תרומת האדנוזין לוויסות השינה.

כבר ראינו ששינה היא תופעה מוסדרת; כלומר אם נמנע מאורגניזם את שנת הגלים האיטיים או את שנת REM, הוא ישלים לפחות חלק מהשינה החסרה כשיתאפשר לו לעשות כן. מלבד זה, משך שנת הגלים האיטיים שאנשים צוברים בנמומים של אמצע היום ינוכה מסך כל שנת הגלים האיטיים שהם עשויים לישון בלילה הבא (Karacan et al., 1970). העובדות האלה מצביעות על קיומו של מנגנון פיזיולוגי כלשהו המנטר את כמות השינה שהאורגניזם זקוק לה. במילים אחרות, המנגנון הזה עוקב אחר חובות השינה שאנו צוברים במהלך שעות הערות. השאלה הנשאלת היא איזה מין מנגנון הוא זה?

הסבר אפשרי אחד הוא שהגוף מייצר חומר משרה שינה המצטבר כשאנו ערים ונהרס כשאנו ישנים. ככל שאנו ערים זמן רב יותר, כך אנו זקוקים לשינה ארוכה יותר כדי לפרק את החומר הזה. ומכיוון שחשך בשנת REM יוצר גירעון נפרד בשנת REM, סביר להניח שיהיו שני חומרים כאלה, אחד לכל שלב של השינה.



**איור 9.10** אדנוזין במחזורי שינה וערות

אדנוזין מצטבר בשעות הערות ופוחת במהלך שנת הגלים האיטיים. קפאין חוסם קולטני אדנוזין, מונע את ההשפעה המעכבת על הפעילות העצבית ומפחית תופעות של חסך שינה.

הגליקוגן מתפרק לחומר הדלק של הנוירונים (גלוקוז); לכן ערות ממושכת גורמת לירידה ברמות הגליקוגן שבמוח (Kong et al., 2002). הירידה ברמת הגליקוגן גורמת לפליטת אדנוזין מהאסטרוציטים אל החלל החוץ-תאי, ולאדנוזין יש השפעה מעכבת במערכת העצבים. האדנוזין שהצטבר פועל כחומר משרה שינה. במהלך שנת הגלים האיטיים הנוירונים במוח נחים והאסטרוציטים מחדשים את מאגר הגליקוגן (Basheer et al., 2004; Wigren et al., 2007). כשזמן הערות מתארך, מצטברת כמות גדולה עוד יותר של אדנוזין וזו מעכבת את הפעילות העצבית וגורמת לתופעות הקוגניטיביות והרגשיות האופייניות לחסך שינה. (לעומת זאת, קפאין חוסם קולטני אדנוזין ומפחית ישנוניות). (ראו איור 9.10). חוקרים יצרו מוטציה מכוונת במוחות של עכברים אשר שיבשה את פליטת האדנוזין מהאסטרוציטים. עקב כך שהו החיות פחות זמן מהרגיל בשנת גלים איטיים (Halassa et al., 2009).

כידוע לכולנו, אנשים נבדלים בצורך שלהם לישון. ממצאים העלו שגורמים גנטיים משפיעים על משך שנת הגלים האיטיים האופייני לאדם. אחד הגורמים האלה הוא שונות בגן המקודד לאנזים אדנוזין דאמינאז (adenosine deaminase), המשתתף בפירוק של אדנוזין (Retey et al., 2005). גרסת הגן (אלל)<sup>7</sup> הנפוצה מכונה G/G ואלל נוסף מכונה G/A. זה האחרון מקודד לצורה של האנזים שמפרקת את האדנוזין לאט יותר מהגרסה הרגילה של G/G. במחקר נמצא שאנשים עם האלל

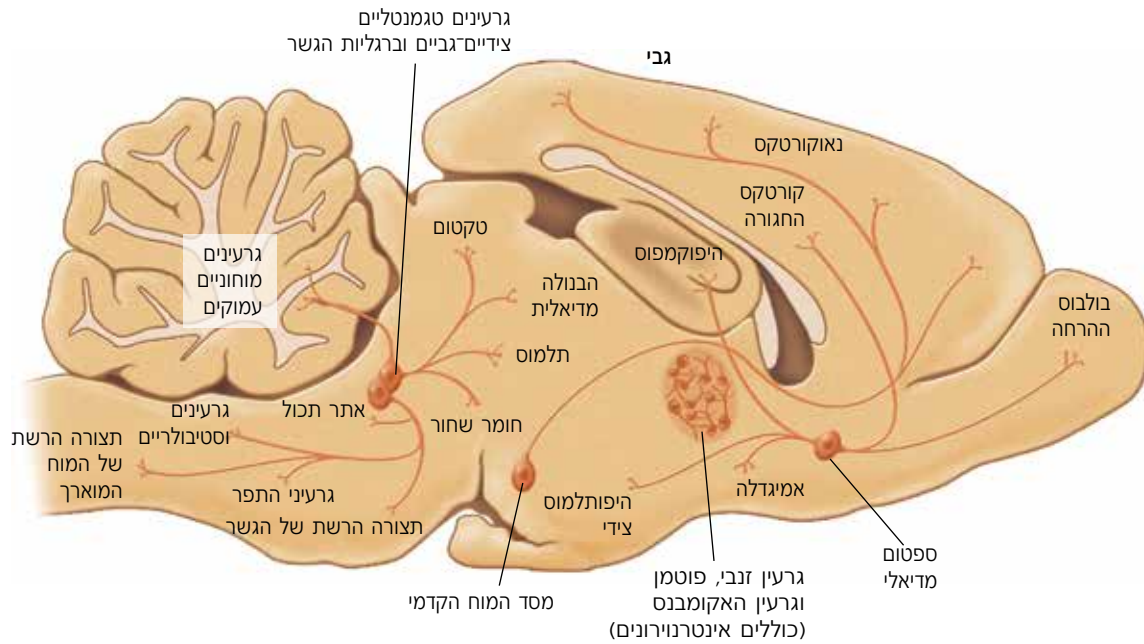
היכן עשויים חומרים כאלה להימצא? נראה שאינם מצויים במחזור הדם הכללי של הגוף. כזכור, ההמיספרות המוחיות של דולפינים מסוימים ישנות לסירוגין (Mukhametov, 1984). אילו הייתה השינה מוסדרת באמצעות חומרים הנישאים בדם, היו שתי ההמיספרות נרדמות באותו זמן. המסקנה המתבקשת מתצפית זאת היא שאם השינה מוסדרת באמצעות חומרים כימיים, אזי החומרים האלה מיוצרים בתוך המוח ופועלים שם. הממצא שכל המיספרה במוח צוברת חוב שינה משלה, באופן בלתי תלוי בהמיספרה השנייה, מחזק השערה זו (Oleksenko et al., 1992). החוקרים גרמו חסך שינה להמיספרה אחת של דולפין מהסוג המאמץ לעצמו "תורנות שינה בין ההמיספרות". כאשר אפשרו לדולפין לישון ללא הפרעה, הם ראו תגובת נגד של שנת גלים איטיים רק בהמיספרה שנגרם לה חסך השינה.

קבוצת חוקרים (Benington et al., 1995) העלתה את ההשערה שאדנוזין, נוירומודולטור נוקלאוזידי, עשוי למלא תפקיד מהותי בשליטה על השינה, ומחקרים מאוחרים יותר תמכו בהשערה זו. אסטרוציטים מחזיקים מאגר מזון קטן בצורת גליקוגן, פחמימה לא מסיסה הנאגרת גם בכבד ובשרירים. כשהמוח נעשה פעיל במיוחד,

#### אדנוזין (adenosine)

נוירומודולטור הנפלט מאסטרוציטים כאשר הפעילות המטבולית של נוירונים גוברת או מתמשכת; ממלא תפקיד מרכזי בהשראת שינה.

7 אָלֵל (allele) הוא אחת מתוך כמה צורות מולקולריות אפשריות של אותו גן המצוי באותו אתר (לוקוס) (במיקום קבוע) בכרומוזומים הומולוגיים, כלומר מקבילים.



**איור 9.11 מסלולי אצטילכולין במוח החולדה**

מיקומי קבוצות הניורונים האצטיל-כולינרגיים החשובות ביותר ושלוחות האקסונים והכפתורים הסופיים שלהן. (Adapted from Woolf, N. J. *Progress in Neurobiology*, 1991, 37, 475-524.)

שגרתיות מלמדות שגם כשאיינו נוטים לישון יש תנודות במידת הדריכות שלנו. לדוגמה, כשאנו צופים בדבר מעניין מאוד (או מבהיל או סתם מפתיע), אנו נעשים ערניים יותר ומודעים לנעשה סביבנו. היבטים אלה ואחרים של רמת הדריכות והערנות (עירור או עוררות) של בעלי חיים נשלטים באמצעות מעגלי ניורונים הפולטים חמישה ניורטרנסמיטרים שונים לפחות: אצטילכולין, נוראפינפרין, סרוטונין, היסטמין ואורקסין.

### אצטילכולין

אחד הניורטרנסמיטרים העיקריים הקשורים בעירור – ובמיוחד בזה של הקורטקס המוחי – הוא אצטילכולין. שתי קבוצות של ניורונים אצטיל-כולינרגיים, האחת בגשר (pons) והאחרת במסד המוח הקדמי (basal forebrain), מפעילות את הקורטקס ומשרות בו פעילות אי-סינכרונית כשמגרים אותן (Jones, 1990; Steriade, 1996). (קבוצת ניורונים שלישית נמצאת בספטום המדיאלי (medial septum), והיא שולטת על פעילות ההיפוקמפוס. ראו איור 9.11.)

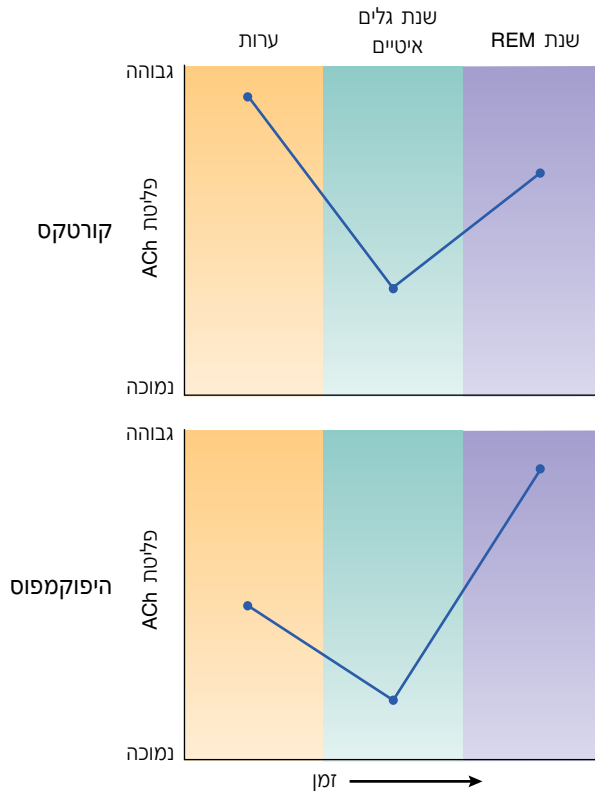
G/A מבליים כשלושים דקות יותר בשנת גלים איטיים בהשוואה לאנשים עם האלל G/G. רמות האדנוזין אצל אנשים בעלי האלל G/A פוחתות לאט יותר במהלך שנת הגלים האיטיים (בגלל הפירוק האיטי), ולכן השלב הזה של השינה מתארך אצלם. תפקיד האדנוזין כחומר משרה שינה מתואר ביתר פירוט בהמשך הפרק, בסעיף העוסק בשליטה העצבית על המעבר בין שינה לערות.

### בקרה עצבית על עירור

לתאר כיצד אצטילכולין, נוראפינפרין, סרוטונין, היסטמין ואורקסין תורמים לוויסות הערנות.

9.7

ראינו אפוא שהשינה איננה תופעה אחידה אלא מורכבת משלבים נפרדים ושונים בתכונותיהם. גם ערות אינה תופעה אחידה; לעיתים אנו ערניים וקשובים ולעיתים איננו מצליחים כלל לעקוב אחר המתרחש סביבנו. ברור שהצורך בשינה עשוי להשפיע על ערנותנו; כשאנו משתדלים מאוד להישאר ערים, עצם המאמץ עלול לפגום ביכולתנו להתרכז בדברים אחרים. עם זאת, תצפיות



**איור 9.12** פליטת אצטילכולין במהלך מחזור של שינה וערות אצטילכולין נפלט בקורטקס ובהיפוקמפוס. (Based on data from Marrosu et al., 1995.)

בחלק הגבי של הגשר. נוירונים באתר התכול שולחים אקסונים המסתעפים לאזורים נרחבים ופולטים נוראפינפריין (מְדְלִיּוֹת אקסוניות) על פני כל הנאוקורטקס, ההיפוקמפוס, התלמוס, הקורטקס המוחוני, הגשר והמוח המוארך; הם עשויים אפוא להשפיע על אזורים נרחבים וחשובים במוח. (ראו איור 9.13.)

חוקרים (Aston-Jones & Bloom, 1981) רשמו את פעילותם של נוירונים נוראדרנגיים באתר התכול (LC) של חולדות שהיו חופשיות לנוע כרצונן, במשך מחזור שלם של שינה וערות. הם מצאו שהנוירונים האלה קשורים באופן הדוק לעירור התנהגותי: תדר הירי שלהם היה גבוה במהלך ערות, נמוך בשנת גלים איטיים וכמעט אפסי במהלך שנת REM. בתוך שניות מרגע ההתעוררות התגבר תדר הירי באופן דרמטי. (ראו איור 9.14.)

8 במהלך שנת REM נפלט אצטילכולין מכמה אזורים הסמוכים לגשר (pons). עמם נמנים הגרעין הפְּרֶזֶרְבִּיקָאֵלִי, המצוי באזור הגבי-צידי של הגשר, ואזור סמוך אליו בשם SLD, המכונה גם REM-ON (עליו יוסבר בהמשך).

ידוע זה כבר שאגוניסטים אצטיל-כולינרגיים מגבירים את אותות ה-EEG המציינים עירור קורטיקלי ושאנטגוניסטים אצטיל-כולינרגיים מפחיתים אותם (Vanderwolf, 1992). חוקרים (Marrosu et al., 1995) השתמשו במבחן מיקרודיאליזה ומדדו פליטת אצטילכולין בהיפוקמפוס ובנאוקורטקס – שני אזורים שפעילותם קשורה במיוחד למידת הערנות של החיה ולעירור התנהגותי. הם מצאו שרמת ה-ACh באזורים האלה גבוהה הן כשהחיות ערות והן בשנת REM – תקופות שבהן ה-EEG מורה על פעילות אי-סינכרונית – אך נמוכה בשנת גלים איטיים (ראו איור 9.12).<sup>8</sup>

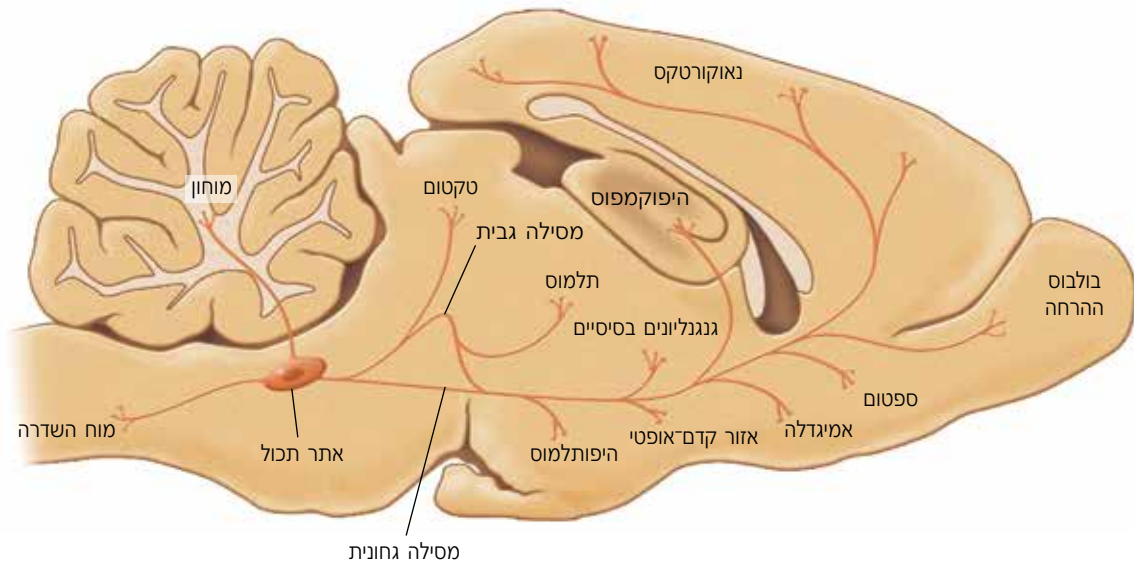
חוקרים אחרים (Rasmussen, et al., 1994) שיגרו גירויים חשמליים לאזור בגשר הגבי ומצאו שהגרייה החשמלית הפעילה את הקורטקס המוחי והגבירה את פליטת האצטילכולין בו ב-350 אחוזים (לפי מדידה במבחן מיקרודיאליזה). קבוצת נוירונים אצטיל-כולינרגיים המצויים במסד המוח הקדמי משמשת חוליה חשובה במסלול האחראי לתופעה הזאת. כשמשתיקים את פעילות הנוירונים האלה באמצעות הזלפה מקומית של חומר הרדמה או של סמים המשבשים את ההעברה הסינפטית, מתבטלות ההשפעות המפעילות של גירוי הגשר. לעומת זאת, נמצא (Cape & Jones, 2000) שסמים המפעילים את הנוירונים האלה גורמים לערנות. זאת ועוד, נמצא (Lee et al., 2004) שמרבית הנוירונים במסד המוח הקדמי יורים בתדר גבוה הן בזמן ערות והן בשנת REM, ובתדר נמוך בשנת גלים איטיים. (ראו את דפוס הפליטה של אצטילכולין במהלך ערות ושנת REM בנאוקורטקס ובהיפוקמפוס, המוצג באיור 9.12.)

### נוראפינפריין

זה מכבר ידוע לחוקרים שאגוניסטים של קטכול-אמינים, כגון אמפטמין, גורמים לעוררות ולנדודי שינה. התופעות האלה נשלטות בעיקר באמצעות המערכת הנוראדרנגית היוצאת מהאתר התכול (locus coeruleus, LC), המצוי

#### אתר תכול (locus coeruleus, LC)

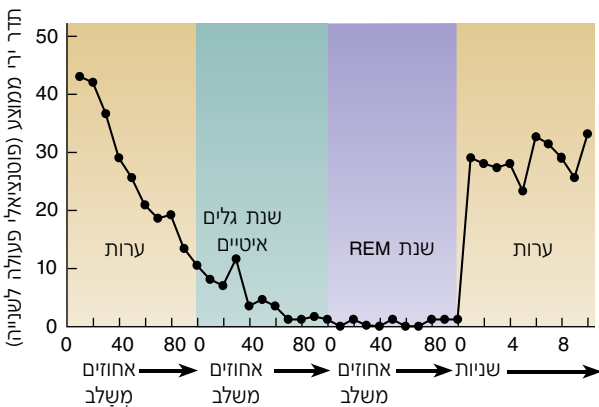
קבוצת גופי תא נוראדרנגיים בעלי צבע כהה המצויים בגשר, בסמוך לקצה המקורי של רצפת החדר הרביעי; קשור למצבי עירור ודריכות.



**איור 9.13** מסלולים נוראדרנגיים במוח החולדה

מיקומי קבוצות הניורונים הנוראדרנגיים החשובות ביותר ושלוחות האקסונים והכפתורים הסופיים שלהן. (Adapted from Cotman, C. W., and McGaugh, J. L. *Behavioral Neuroscience: An introduction*. New York Academic)

של הקופים. התוצאות מחזקות את המסקנה שהפעלת הניורונים ב-LC (ופליטת נוראפינפרין מקצותיהם) מגבירה את הקשב.



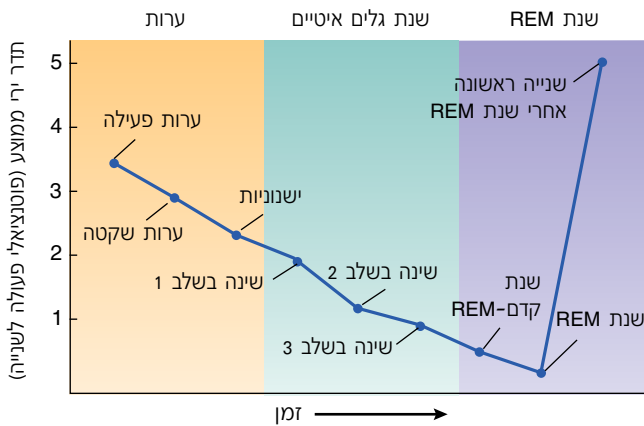
**איור 9.14** נוראפינפרין ומחזור השינה והערות

פעילות ניורונים נוראדרנגיים באתר התכול אצל חולדות החופשיות לנוע כרצונן, בשלבים שונים של שינה וערות.

(From Alston-Jones, G. & Bloom, F. E., Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *The Journal of Neuroscience*, 1981, 1, 876-886. Copyright 1981, The Society for Neuroscience.)

במחקר אחר (Carter et al., 2010) החדירו החוקרים לתאים נוראדרנגיים באתר התכול גנים המקודדים לשני חלבונים רגישים לאור - ChR2 ו-NpHR. כבר ראינו בסעיף על אופטוגנטיקה בפרק 5, שחשיפת החלבון ChR2 לאור כחול מפעילה את הניורונים וחשיפת החלבון NpHR לאור צהוב מעכבת אותם. בניסויים קודמים שהשתמשו בגרייה חשמלית או כימית הופעלו ניורונים רבים בתוך האתר התכול ומסביבו, ולפיכך נגרמו תוצאות שלא היה אפשר לייחסן לפעילות של ניורונים נוראדרנגיים בלבד. במחקר הנוכחי נמצא שגירוי הניורונים גרם לחיות להתעורר מייד ואילו עיכובם הפחית את ערנותן והגביר את שנת הגלים האיטיים.

רוב החוקרים סבורים שפעילות הניורונים הנוראדרנגיים ב-LC מגבירה את הדריכות של החיה, כלומר את יכולתה להיות קשובה לגירויים שבסביבתה. למשל, קבוצת חוקרים (Aston-Jones et al., 1994) רשמה את הפעילות החשמלית של ניורונים נוראדרנגיים ב-LC של קופים. הקופים ביצעו מטלה שדרשה מהם להבחין בגירוי מסוים שהיה אמור להופיע על צג וידאו. החוקרים מצאו שהקופים ביצעו את תפקידם בצורה הטובה ביותר כשקצב הירי ב-LC היה גבוה. לאחר שעסקו במטלה זמן רב פחת קצב הירי של הניורונים - וכך גם רמת הביצוע



**איור 9.15** סרטון ומחזור השינה והערות

פעילות נוירונים סרטונרגיים (הפולטים 5-HT) בגרעיני התפר הגביים אצל חתולים החופשיים לנוע כרצונם, בשלבים שונים של שינה וערות. (Adapted from Trulson, M. E. and Jacobs, B. L. *Brain Research*, 1979, 163, 135-150.)

### היסטמין

הנוירטרנסמיטר הרביעי המעורב בשליטה על ערות ועירור הוא היסטמין, תרכובת הנוצרת מהחומצה האמינית היסטידין. אתם בוודאי יודעים שאנטי-היסטמינים, המשמשים לטיפול באלרגיות, יכולים לגרום לישנוניות. הם עושים זאת דרך חסימת קולטני היסטמין מהסוג  $H_2$  במוח. סמים אנטי-היסטמיניים חדשים יותר אינם יכולים לחצות את מחסום הדם-מוח ולכן אינם גורמים לישנוניות.

גופי התא של הנוירונים ההיסטמיןרגיים ממוקמים בגרעין הפקעת הדדי (tuberomammillary nucleus; TMN) של ההיפותלמוס, אזור הנמצא בבסיס המוח, קדמית לגוף הדדי. האקסונים של הנוירונים הללו נשלחים בעיקר לקורטקס המוחי, לתלמוס, לנגליונים הבסיסיים, למסד המוח הקדמי ולאזורים אחרים בהיפותלמוס. ההשלכות המגיעות לקורטקס מגבירות במישרין את הפעילות העצבית ואת העירור שם, ואילו ההשלכות המגיעות אל מסד המוח הקדמי ואל החלק הגבי של הגשר עושות זאת בעקיפין, באמצעות הגברת הפליטה של אצטילכולין בקורטקס (Brown, et al., 2001; Khateb et al., 1995). פעילות הנוירונים ההיסטמיןרגיים גבוהה במצבי ערות אך נמוכה במהלך שנת גלים איטיים ושנת REM (Steininger et al., 1996). מלבד זאת, סמים המונעים את ייצור ההיסטמין או החוסמים קולטני  $H_1$  של היסטמין, מפחיתים ערות ומגבירים שינה (Lin, et al., 1998). ולבסוף, היסטמין המוזרק לאזור מסד המוח

### סרטונין

הנוירטרנסמיטר השלישי, סרטונין (5-HT), ממלא גם הוא תפקיד בעירור ההתנהגותי. הנוירונים הסרטונרגיים שבמוח כלולים כמעט כולם בגרעיני התפר (raphe nuclei) המצויים באזורי המוח המוארך והגשר של תצורת הרשת. האקסונים של הנוירונים האלה נשלחים לחלקים רבים במוח ובין השאר לתלמוס, להיפותלמוס, לנגליונים הבסיסיים, להיפוקמפוס ולנאוקורטקס. גירוי של גרעיני התפר גורר תנועות הליכה ועירור קורטיקלי (הנמדד באמצעות EEG), ואילו הסם PCPA, המונע ייצור סרטונין, מפחית את רמת העירור הקורטיקלי (Peck & Vanderwolf, 1991). (ראו איור 9.16.)

הוצעה ההשערה שאחת התרומות הייחודיות של הנוירונים הסרטונרגיים להפעלת האורגניזם היא ההמרצה של תנועות מתמשכות ואוטומטיות כגון צעידה, לעיסה וטיפוח הפרווה (Jacobs & Fornal, 1999). לעומת זאת, כשחיות עוסקות בבדיקת טיבם של גירויים חדשים, פוחתת פעילות הנוירונים הסרטונרגיים. ייתכן שהנוירונים הסרטונרגיים עוסקים בהמרצת הפעילות השוטפת ובדיכוי העיבוד של מידע חושי, ובדרך זו מונעים תגובות העלולות לשבש את הפעילות השוטפת.

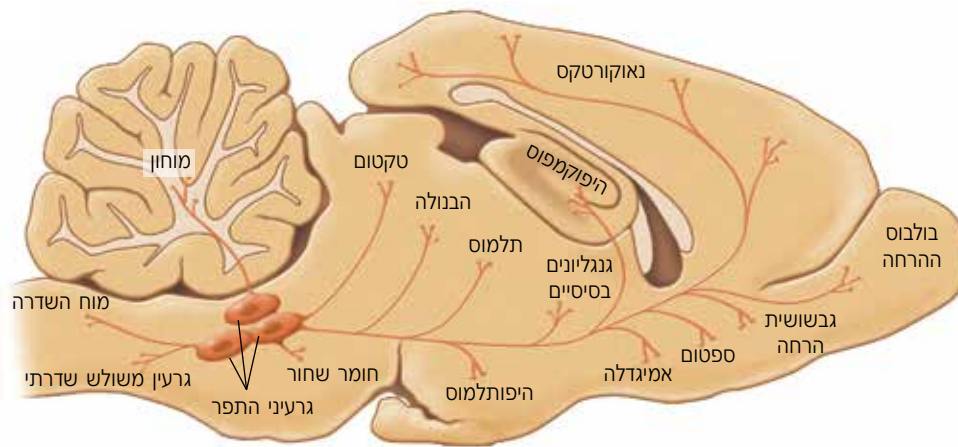
**באיור 9.15** מתוארת הפעילות של נוירונים סרטונרגיים (Trulson & Jacobs, 1979). תוכלו לראות שהנוירונים האלה – בדומה לנוירונים הנוראדרגיים המתוארים באיור 9.14 – פעילים ביותר בזמן ערות. קצב הירי שלהם יורד בשנת גלים איטיים ומשתתק לחלוטין בשנת REM. ואולם, כשתקופה של שנת REM מגיעה לסיומה, הנוירונים מתעוררים לפעילות נמרצת לזמן קצר.

#### גרעיני תפר (raphe nuclei)

קבוצת גרעינים הכלולים בתצורת הרשת של המוח המוארך, הגשר והמוח האמצעי ומצויים לאורך קו האמצע; מכילים נוירונים סרטונרגיים.

#### גרעין הפקעת הדדי (tuberomammillary nucleus; TMN)

גרעין בהיפותלמוס הגחוני-אחורי הממוקם קדמית לגופים הדדיים. מכיל נוירונים היסטמיןרגיים המעורבים בהפעלה קורטיקלית ובעירור התנהגותי.



**איור 9.16 מסלולים סרטונורגיים במוח החולדה**

מיקומי קבוצות הניורונים הסרטונורגיים החשובים ביותר ושלוחות האקסונים והכפתורים הסופיים שלהם. (Adapted from Consolazione, A. and Cuello, A. C. CNS serotonin pathways. In *Biology of Serotonergic Transmission*, edited by N. N. Osborne. Chichester: England Wiley & Sons, 1982.)

התא של הניורונים הפולטים או מפרישים אותו (*secrete*) נמצאים כולם בהיפותלמוס הצידי (*hypothalamus*). השם "אורקסין" מקורו בתפקידו של הפפטיד הזה בשליטה על אכילה וחילוף חומרים, שיתואר בפירוט בפרק 12. אורקסין חיוני גם בקשר להשפעות הפיזיולוגיות וההתנהגותיות של כמה סמים, ואלה יידונו בפרק 18.

היזכרו בתיאור המקרה של מיכאל בתחילת הפרק. הגורם לנרקולפסיה בבני אדם הוא התנוונות ניורונים אורקסינרגיים ובכלבים – חסר תורשתי בסוג אחד של קולטני אורקסין. במוח האדם יש בסך הכל כ-7000 ניורונים אורקסינרגיים אבל האקסונים שלהם מגיעים כמעט לכל אזורי המוח לרבות הקורטקס וכל האזורים המשתתפים בעירור ובערות ובכללם האתר התכול, גרעיני התפר, גרעין הפקעת הדדי וניורונים אצטיל-כולינרגיים בחלק הגבי של הגשר ובמסד המוח הקדמי (Sakurai, 2007). לאורקסין יש השפעה מעוררת בכל האזורים האלה. חוקרים (Mileykovskiy et al., 2005) רשמו פעילות של ניורונים אורקסינרגיים יחידים בחולדות ערות ומצאו שהניורונים ירו בתדר גבוה במהלך ערות דרוכה או פעילה ובתדר נמוך במהלך ערות שקטה, שנת גלים איטים ושנת REM. תדר הירי הגבוה ביותר נרשם כשהחולדות חקרו סביבה חדשה (ראו איור 9.17).

הקדמי של חולדות מאריך את ערותן ומפחית את שנת לא-REM (Ramesh et al., 2004).

ברור אפוא שהיסטמין ממלא תפקיד חשוב בערות ובעוררות. ואולם, ממצאים אחרים מעידים שהשליטה על הערות משותפת לו ולניורוטנסמיטרים האחרים שנידונו בחלק זה של הפרק. לדוגמה, נמצא (Parmentier et al., 2002) שעכברים שנגרמה להם מוטציה מכוונת החוסמת ייצור של היסטמין לא נבדלו מעכברים רגילים במשך הערות הספונטנית שלהם. עם זאת, החיות היו פחות ערניות בתגובתן לגירויים סביבתיים. למשל, כשמניחים עכברים רגילים בסביבה חדשה, הם נשארים ערים למשך שעתיים-שלוש, ואילו העכברים חסוכי ההיסטמין (כלומר, עם אותה מוטציה) נרדמו בתוך דקות ספורות. חוקרים אחרים (Takahashi et al., 2006) מצאו שניורונים היסטמינרגיים לא הגיבו לגירויים סביבתיים אלא אם כן אותם גירויים הביאו את החיות למצב של דריכות גלויה. על סמך כל הממצאים האלה משערים שכל מערכות העירור שבמוח מאפשרות ערות בזמנים ובמצבים שונים ולאף אחת מהן אין חשיבות מכרעת בכל התנאים (Gerashchenko et al., 2004).

## אורקסין

בחלק הזה נתאר את חשיבות הניורוטנסמיטר הפפטידי **אורקסין** לשליטה העצבית בערות. ההיסטוריה של הניורוטנסמיטר הזה מעניינת: יש חוקרים המכנים אותו היפוקרטין (*hypocretin*) ואחרים – אורקסין (*orexin*). הסיבה לכך היא ששתי מעבדות נפרדות גילו את הפפטיד הזה באופן בלתי תלוי. השם "היפוקרטין" ניתן לו מפני שגופי

### אורקסין (*orexin*)

פפטיד המכונה גם היפוקרטין; נוצר בניורונים שגופי התאים שלהם נמצאים בהיפותלמוס הצידי; הרס התאים האלה גורם לנרקולפסיה.

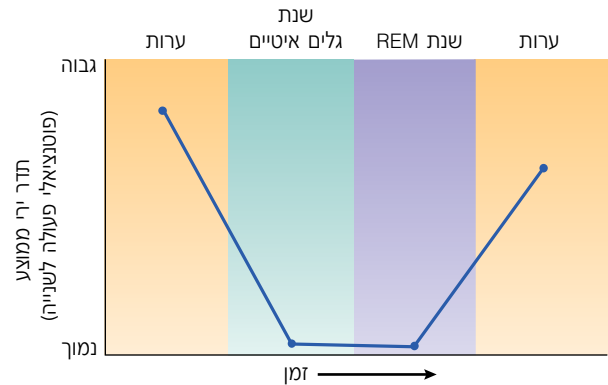
## בקרה עצבית על המעברים בין שינה וערות

9.8 לסכם את תפקידיהם של גורמים הומאוסטטיים, אלוסטטיים ויממיים, של אזורים במוח, של מעגלי "פליפ-פלופ" ושל מערכות ניוטרנסמיטרים בוויסות המעברים בין שינה וערות.

בסעיפים הבאים נסקור את תפקידיהם של גורמים הומאוסטטיים, אלוסטטיים ויממיים, של האזור הקדם-אופטי ואזורים אחרים ושל אדנוזין ואורקסין, בשליטה על המעברים בין שינה וערות.

### גורמים הומאוסטטיים, אלוסטטיים ויממיים

אם נימנע משינה לאורך זמן, בסופו של דבר ניעשה ישנוניים, וכשנירדם סביר שנישן יותר מהרגיל כדי לפצות על חלק מחסך השינה לפחות. הוויסות הזו של השינה הוא הומאוסטטי במהותו (homeostatic) ופועל על-פי אותם עקרונות המווסתים את האכילה והשתייה שלנו, שידונו בפרק 12. ואולם, בתנאים מסוימים חשוב שנישאר ערים – למשל כשאנו נתונים באיום או בסכנה או כשאנו מיובשים ומחפשים מים. ויסות כזה של השינה הוא אלוסטטי במהותו (allostatic), והכוונה לתגובתינו לאירועי עקה שמקורם בסביבה (סכנה, מחסור במים וכדומה), תגובות שנועדו לגבור על הוויסות ההומאוסטטי. לבסוף, מחזור היממה (circadian rhythm), כלומר המועד ביום, נוטה להגביל את שנתנו לחלק מסוים במחזור היום והלילה. (השליטה על מחזורי היממה תתואר בחלק האחרון של הפרק.)



איור 9.17 אורקסין ומחזור השינה והערות

פעילות בניורונים אורקסינרגיים יחידים במהלך שלבים שונים של שינה וערות.

(Based on Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko, L. I., and Siegel, J. M., *Neuron*, 2005, 46, 787-798.)

חוקרים (Adamantidis et al., 2010) החדירו את הגן המקודד לחלבון ChR2 לתוך ניורונים אורקסינרגיים בהיפותלמוס הצידי של עכברים. הם מצאו שהפעלה אופטוגנטית של הניורונים האלה באמצעות אור בצבע כחול העירה את החיות הן משנת REM והן משנת לא-REM.

נרקולפסיה מטופלת לעיתים קרובות בסם מוֹדְפִינִיל המדכא את התשישות המאפיינת אותה. חוקרים (Ishizuka et al., 2010) מצאו שההשפעות המעוררות של מודפיניל נובעות מהגברת הפליטה של אורקסין ב-TMN, שם הוא מפעיל את הניורונים ההיסטמינרגיים.

טבלה 9.3 מסכמת את השפעותיהם של הניורטרנסמיטרים על מחזור השינה והערות.

טבלה 9.3 סיכום של רמות הניורטרנסמיטרים המשתתפים בוויסות מחזור השינה והערות

החומר	האזור במוח שמכיל את גופי התאים	רמות במצב ערות	רמות ב-SWS	רמות ב-REM
אדנוזין	-	עולות ככל שמשך הערות מתארך	יורדות	-
אצטילכולין	גשר, מסד המוח הקדמי, ספטום מדיאלי	גבוהות	נמוכות	גבוהות
נוראפינפרין	אתר תכול	גבוהות	נמוכות	נמוכות
סרוטונין	גרעיני התפר	גבוהות	פוחתות	נמוכות
היסטמין	גרעין הפקעת הדדי (TMN)	גבוהות	נמוכות	נמוכות
אורקסין	היפותלמוס צידי	גבוהות	נמוכות	נמוכות



נמצא שהרס האזור הזה אצל חולדות גרם להן אובדן מוחלט של היכולת לישון. בסופו של דבר איבדו החיות את הכרתן ומתו; הן שרדו בממוצע שלושה ימים בלבד (Nauta, 1946). ההשפעות של גרייה חשמלית באזור הקדם-אופטי הפוכות בדיוק: היא גורמת לישונויות ולהירדמות (Sterman & Clemente, 1962a; 1962b).

מרבית נוירוני השינה מצויים באזור הקדם-אופטי הגחוני-צידי (ventrolateral preoptic area; vlPOA). נוסף עליהם יש גם נוירוני שינה באזור סמוך – הגרעין הקדם-אופטי המדיאני (median preoptic nucleus, MnPN). הרס הנוירונים ב-vlPOA מדכא שינה (Lu et al., 2000) ופעילותם מתגברת במהלך השינה (כפי שנמצא במדידות של החלבון פוס). מחקרים הראו שנוירוני השינה פולטים את הנוירורטרנסמיטר המעכב גאבא ושהם שולחים אקסונים אל חמשת אזורי המוח המעורבים בעירור שתוארו בחלק הקודם (Gvilia et al., 2006; Sherin et al., 2007; Suntsova et al., 1998). כפי שנוכחנו, פעילות הנוירונים בחמשת האזורים הללו מפעילה את הקורטקס וגורמת לעירור התנהגותי. עיכוב האזורים האלה הוא אפוא תנאי הכרחי לשינה.

מעגלי פליפ-פלוף לשם מעברים בין שינה לערות נוירוני השינה באזור הקדם-אופטי מקבלים קלט מעכב מחלק מהאזורים שהם עצמם מעכבים ובכללם גרעין הפקעת הדדי, גרעיני התפר והאתר התכול (Chou et al., 2002); מכאן נובע שהיסטמין, סרוטונין ונוראפינפרין מעכבים אותם. חוקרים שיערו שהעיכוב ההדדי הזה יכול לשמש בסיס לכינון תקופות של שינה וערות (Saper et al., 2001); הם ציינו שעיכוב הדדי מאפיין גם מעגל חשמלי המכונה פליפ-פלוף (flip-flop). מעגל פליפ-פלוף יכול להימצא באחד משני מצבים: מופעל (פתוח) או כבוי (סגור) (מצבים אלה מכונים גם on או off וביישומי מחשב – 0 או 1). אם כן, כשנוירוני השינה פעילים הם מעכבים את נוירוני הערות, וכשנוירוני הערות פעילים הם מעכבים את נוירוני השינה. מכיוון ששני האזורים האלה

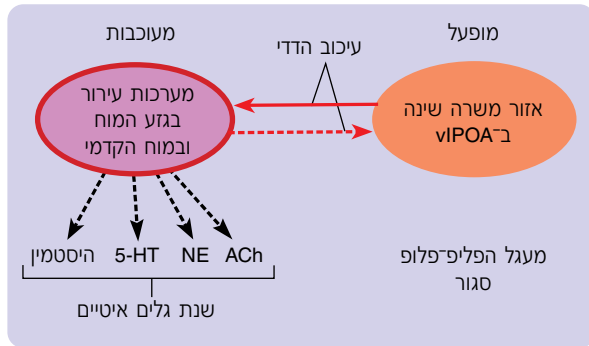
כפי שראינו מוקדם יותר בפרק, הגורם ההומאוסטטי העיקרי השולט על שינה הוא הימצאותו או חסרונו של אדנוזין, הנוירורטרנסמיטר שמצטבר במוח במהלך שעות הערות ומתפרק במהלך שנת הגלים האיטיים. הוויסות האלוסטטי מתרחש בעיקר דרך תגובות הורמונליות ועצביות למצבי עקה (שמתוארות בפרק 11) ועל-ידי נוירופפטידים (כמו אורקסין) השולטים על רעב וצמא. בסעיף זה נתאר את המעגלים העצביים השולטים על המעבר בין שינה וערות ואת הדרכים שבהן אדנוזין מפעיל את השפעותיו ההומאוסטטיות. כשאנו ערים וקשובים, רוב הנוירונים במוחנו – ובמיוחד אלה שבמוח הקדמי – פעילים. עובדה זו מאפשרת לנו לשים לב למידע סנסורי ולעבד אותו, לחשוב על מה שאנו תופסים בחושינו, לאחזר זיכרונות ולחשוב עליהם ולעסוק במגוון פעולות שאנו נדרשים לבצע במהלך היום. רמת הפעילות המוחית נשלטת בעיקר על-ידי חמש המערכות של נוירוני הערות שתוארו בחלק הקודם. כשפעילותם נמרצת אנו נשארים ערים, וכשהיא פוחתת אנו נרדמים.

### האזור הקדם-אופטי

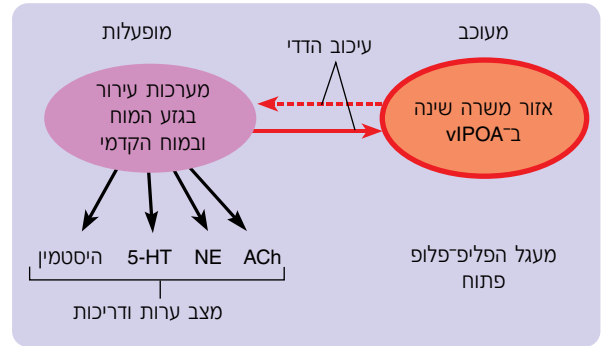
ואולם, כיצד נקבעת רמת הפעילות בנוירוני הערות? מה גורם לה לרדת ולאפשר לנו לישון? בתחילת המאה ה-20 הצביעו תצפיות מדוקדקות של נוירולוג וינאי (Constantin von-Economo) על רמז ראשון לתשובה לשאלה זו. הוא שם לב שחולים באירופה ובצפון אמריקה, שלקו בדלקת מוח מסוג חדש, סובלים מהפרעות חמורות של שינה וערות (Triarhou, 2006). רובם בילו את רוב זמנם בשינה וקמו רק כדי לשתות ולאכול. (כיום היינו אומרים שהם התעוררו בגלל גורמים אלוסטטיים.) פון אקונומו סבר שלחולים האלה נגרם נזק מוחי בצומת שבין גזע המוח והמוח הקדמי, המקום שדרכו נכנסים האקסונים של נוירוני הערות אל המוח הקדמי, ולכן הם נהרסו. ואולם, כמה מהחולים הראו תסמינים הפוכים בדיוק: הם ישנו שעות אחדות בלבד במהלך היממה. על אף עייפותם הם התקשו להירדם ובדרך כלל התעוררו כעבור זמן קצר. פון אקונומו סבר שהחולים שסבלו מנדודי שינה נפגעו באזור של ההיפותלמוס הקדמי. היום כבר ידוע שאותו אזור, המכונה קדם-אופטי (preoptic area), הוא האזור החשוב ביותר בוויסות שינה. יש בו נוירונים שהאקסונים שלהם יוצרים סינפסות מעכבות עם נוירוני הערות. כשהנוירונים הקדם-אופטיים שלנו (נכנה אותם נוירוני שינה) נעשים פעילים, הם מדכאים את הפעילות בנוירוני הערות ואנו נרדמים (Saper et al., 2005).

**אזור קדם-אופטי גחוני-צידי** (ventrolateral preoptic area, vlPOA)

קבוצת נוירונים גאבא-ארגיים באזור הקדם-אופטי שפעילותם מדכאת דריכות ועירור התנהגותי ומאפשרת שינה.



(ב)



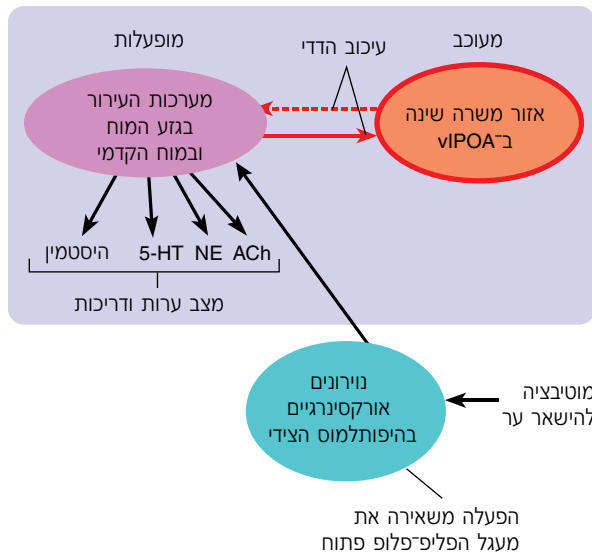
(א)

**איור 9.18 מעגל הפליפ-פלופ הקובע שינה וערות**

לפי סאפר ועמיתיו (Saper et al., 2001) יש קשר הדדי, באמצעות נירונים גאבא-ארגיים מעכבים, בין האזור העיקרי המשרה שינה (vlPOA) לבין האזורים העיקריים המשרים ערות (מסד המוח הקדמי ואזורים בגשר ובהם נירונים אצטיל-כולינרגיים; האתר התכול ובו נירונים נוראדרנרגיים; גרעיני התפר ובהם נירונים סרטונרגיים; וגרעין הפקעת הדדי של ההיפותלמוס המכיל נירונים היסטמינרגיים). (א) כשהמעגל במצב "ערות" (פתוח, on), מערכות העירור פעילות וה-vlPOA מעוכב, ובמצב זה החיה ערה. (ב) כשהמעגל במצב "שינה" (סגור, off), מערכות העירור מעוכבות וה-vlPOA פעיל, ובמצב זה החיה ישנה. באיור זה ובאיורים הדומים הבאים חיצים שחורים מציינים עירור, חיצים אדומים – עיכוב.

להתמיד בקצב ירי גבוה המחזיק את הפליפ-פלופ במצב ערות (ראו איור 9.19). מודל מתמטי אישש את תפקיד הנירונים האורקסינרגיים בייצוב מעגל הפליפ-פלופ של ערות ושינה (Rampe et al., 2010).

מקיימים עיכוב הדדי, לא ייתכן שהנירונים בשניהם יהיו פעילים בו בזמן. ואכן, נירוני השינה ב-vlPOA אינם פעילים עד שהחיה עוברת מערות לשינה (Takahashi et al., 2009) (ראו איור 9.18).

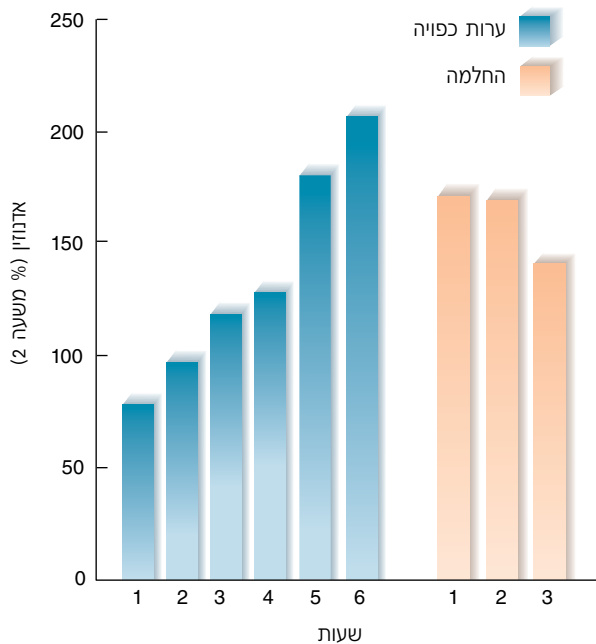


**איור 9.19 תפקיד הנירונים האורקסינרגיים בשינה**

השפעת הפעלה של מערכת הנירונים האורקסינרגיים שבהיפותלמוס הצדי על מעגל הפליפ-פלופ הקובע שינה וערות. הנירונים האורקסינרגיים מופעלים כשאנו משתדלים להישאר ערים או כאשר שנתנו מופרעת.

יציבות במעגלי פליפ-פלופ "פליפ-פלופ" יש יתרון חשוב: כשהוא מתחלף ממצב אחד לאחר, זה קורה בבת אחת. ברור שעדיף להיות ער או ישן; מצב ביניים – עם כמה ממאפייני השינה וכמה ממאפייני הערות – עלול להזיק לבעל החיים. עם זאת, מעגל "פליפ-פלופ" עלול להיות בלתי יציב. ואכן, זה בדיוק מה שקורה לבני אדם נרקולפטטיים ולחיות הלוקות במערכת האורקסינרגית. אלה כן אלה מתקשים להישאר ערים כשלא מתרחש שום דבר מעניין ומתקשים באותה מידה להמשיך לישון כעבור פרק זמן ממושך. (כמו כן מאפיינים של שנת REM פולשים בזמנים לא הולמים. נדון בתופעה זו בסעיף הבא בפרק).

סאפר ועמיתיו סבורים שאחד התפקידים החשובים של נירונים אורקסינרגיים הוא לייצב את ה"פליפ-פלופ" בין שינה לערות באמצעות קשריהם המעוררים עם נירוני הערות (Saper et al., 2001, 2010). הפעילות של מערכת הנירונים הזאת מטה את פעילות הפליפ-פלופ לעבר מצב הערות ובכך היא מקדמת ערות ומעכבת שינה. ייתכן שהצלחתכם להישאר ערים במהלך הרצאה משעממת תלויה ביכולתם של הנירונים האורקסינרגיים שלכם



**איור 9.20** אדנוזין ושינה

אדנוזין חוץ-תאי באזור מסד המוח הקדמי של חתול במהלך 6 שעות ערות כפויה ו-3 שעות שינה מפצה, כפי שנמדד בשיטת המיקרודיאליזה. (From Porkka-Heiskanen, T., Stecker, R. E., Thakkar, M., et al., Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness, *Science*, 1997, 276, 1265-1268. Copyright 1997 by the American Association for the Advancement of Science.)

מכוונת הפוגעת בגן לקולטני אורקסין לא יגיבו כד. (Yamanaka et al., 2003; Sakurai, 2007). לבסוף, נויורונים אורקסינרגיים מקבלים קלט מעכב מה-vIPOA. משמעות הדבר היא שאיתותי שינה הנגרמים מהצטברות אדנוזין עשויים להתגבר בסופו של דבר על הקלט המעורר המגיע אל הנוירונים האורקסינרגיים, ולגרום לשינה. אם כן, הנוירונים האורקסינרגיים מעורבים בכל שלושת גורמי הבקרה של שינה וערות: הומאוסטטיים, אלוסטטיים ויממיים.

## בקרה עצבית על המעבר לשנת REM

לתאר את תפקיד מעגלי הפליפ-פלוף בשליטה העצבית על המעבר לשנת REM. **9.9**

בחלק קודם בפרק זה ראינו ששנת REM כוללת פעילות EEG אי-סינכרונית, שיתוק שרירים, תנועות עיניים מהירות ופעילות מוגברת של איברי המין. קצב חילוף

במחקר התומך בהשערה זו (Mochizuki et al., 2004) נמצא שעכברים עם מוטציה מכוונת הפוגעת בגן לאורקסין בילו פרקי זמן מצטברים רגילים בשינה ובערות, אבל תקופות הערות או שנת הגלים האיטיים שלהן היו קצרות מאוד, ופירוש הדבר שחלו אצלן חילופים רבים מהרגיל בין שינה לערות. ממצא זה עולה בקנה אחד עם הסברה שאורקסין נועד לייצב את מעגל הפליפ-פלוף של שינה וערות.

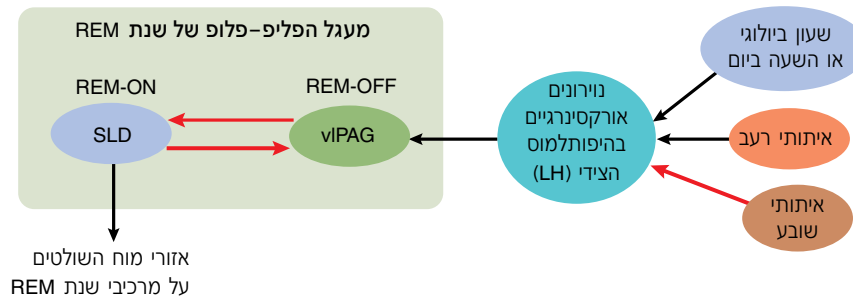
## תפקיד האדנוזין במעבר בין שינה וערות

כפי שראינו קודם בפרק, אדנוזין נפלט מהאסטרואיטים כאשר נויורונים נעשים פעילים במיוחד מבחינה מטבולית (ומאגרי הגליקוגן שלהם מידלדלים), והצטברותו משרה ישנוניות ושינה. במחקר נמדדה רמת האדנוזין בכמה אזורים במוח בשיטת המיקרודיאליזה (Porkka-Heiskanen et al., 2000). נמצא שרמת האדנוזין עלתה במצב ערות ודעכה לאט במהלך השינה, במיוחד במסד המוח הקדמי. (ראו איור 9.20)

במחקר אחר נמצא שהזרקה מקומית של אגוניסט לאדנוזין הפעילה נויורונים ב-vIPOA, הפחיתה את פעילות הנוירונים ההיסטמינרגיים בגרעין הפקעת הדדי והגבירה את שנת הגלים האיטיים (Scammell et al., 2001). ואולם, קולטני אדנוזין מצויים בנוירונים באזורי מוח רבים, כולל בנוירונים האורקסינרגיים שבהיפותלמוס הצידי (Thakkar et al., 2002). לכן לא סביר שכל ההשפעות המיישנות של אדנוזין קורות באמצעות הנוירונים ב-vIPOA.

## תפקיד האורקסין במעבר בין שינה וערות

לאור הממצא שנוירונים אורקסינרגיים מסייעים להחזיק את מעגל הפליפ-פלוף במצב ערות, נשאלת השאלה: אילו גורמים מבקרים את פעילות הנוירונים האורקסינרגיים? במהלך פרקי הערות של מחזור היממה הנוירונים האורקסינרגיים מקבלים קלט מעורר מהשעון הביולוגי השולט על מקצבי השינה והערות. כמו כן הם מקבלים קלט מהמנגנונים המוחיים המנטרים את תזונת החיה: אותות של רעב מפעילים נויורונים אורקסינרגיים ואותות של שובע מעכבים אותם. בדרך זו הנוירונים האורקסינרגיים משמרים את ערנות החיה בזמנים שעליה לחפש מזון. ואכן, אם נותנים לעכברים רגילים פחות מזון ממה שהם רגילים לצרוך, זמן הערות שלהם מתארך בכל יום. (לעומת זאת, עכברים עם מוטציה



איור 9.21 מעגל הפליפ-פלוף של שנת REM

כולל נוירונים המדכאים שנת REM (נוירונים מסוג REM-OFF). למען הפשטות נקרא להם אזורי REM-OFF ו-REM-OFF. אזורי ה-REM-OFF וה-REM-OFF מעכבים זה את זה באמצעות נוירונים גאבא-ארגיים המחברים ביניהם. כשמגרים את אזור ה-REM-OFF על-ידי הזרקת אגוניסטים לגלוטמט, מתקבלים רוב המאפיינים של שנת REM, ואילו כשמעכבים את האזור הזה על-ידי אגוניסטים לגאבא, שנת REM מופרעת. לעומת זאת, גירוי אזור ה-REM-OFF מדכא שנת REM ואילו נזק שחל באזור זה או הזרקת אגוניסטים לגאבא לתוכו מגבירים שנת REM במידה דרמטית. (ראו איור 9.21).

העיכוב ההדדי בין שני האזורים הללו משמעו שהם פועלים כמעגל פליפ-פלוף: בכל רגע נתון רק אזור אחד יכול להיות פעיל. בזמן ערות מקבל אזור ה-REM-OFF קלט מעורר מנוירונים אורקסינרגיים שבהיפותלמוס הצידי (LH), וההפעלה הזו מטה את הפליפ-פלוף למצב "סגור". (קלט מעורר נוסף מגיע לאזור ה-REM-OFF משתי קבוצות של נוירוני ערות: הנוירונים הנוראדרנגיים של האתר התכול והנוירונים הסרוטונרגיים של גרעיני התפר). כשמעגל הפליפ-פלוף של השינה והערות עובר לשלב השינה, מתחילה שנת הגלים האיטיים. הפעילות של הנוירונים האורקסינרגיים, הנוראדרנגיים והסרוטונרגיים ששולחים קלט מעורר לאזורי ה-REM-OFF מתחילה להיחלש. בסופו של דבר הפליפ-פלוף של שנת REM עובר למצב "פתוח" ומתחילה שנת REM. באיור 9.22 מוצג מעגל הפליפ-פלוף של שינה וערות והשפעתו על מעגל הפליפ-פלוף של שנת REM.

כשהשינה מתחילה פעילות הנוירונים האורקסינרגיים דועכת וכך מסולק מאזור ה-REM-OFF מקור אחד של קלט מעורר. ראינו כבר באיור 9.14 ובאיור 9.15 שככל שהשינה מתקדמת, הפעילות בנוירונים הנוראדרנגיים והסרוטונרגיים פוחתת בהדרגה. עקב כך מסולק עוד קלט

החומרים במוח גבוה כמו בזמן ערות (Maquet et al., 1990), ולולא שרר מצב של שיתוק הייתה רמת הפעילות הגופנית גבוהה גם היא.

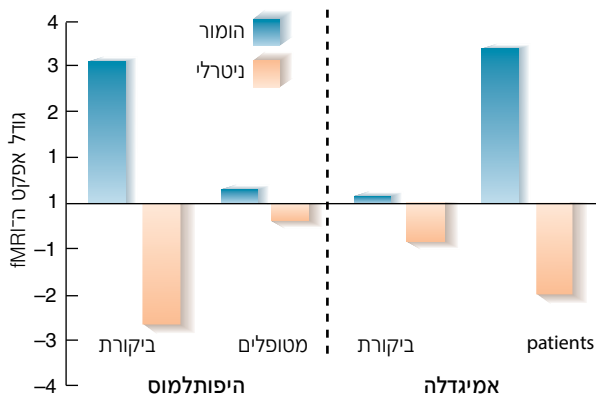
### מעגלי פליפ-פלוף לשם מעבר לשנת REM

שנת REM נשלטת על-ידי מעגל פליפ-פלוף הדומה לזה ששולט על מחזורי השינה והערות. הפליפ-פלוף של שינה וערות קובע מתי אנו ערים ומתי ישנים; מרגע שנרדמנו הפליפ-פלוף של REM שולט על מחזורי שנת REM ושנת הגלים האיטיים.

במאמרי סקירה סוכם הממצאים בנוגע למעגל פליפ-פלוף לשנת REM (Fort et al., 2009; Saper et al., 2010). באזור בגשר הגבי, ממש גחונית לאתר התכול, יש נוירונים שיורים בתדר גבוה רק במהלך שנת REM (נוירונים מסוג REM-OFF). בחולדות מכונה האזור הזה **גרעין תת-צידי-גבי** (sublaterodorsal nucleus, SLD). אזור במוח האמצעי הגבי, המכונה **חומר אפור מרכזי גחוני-צידי** (ventrolateral periaqueductal gray matter; vIPAG),

**גרעין תת-צידי-גבי (SLD)** (sublaterodorsal nucleus) אזור בגשר הגבי, ממש גחונית לאתר התכול, המכיל נוירונים מסוג REM-OFF. שייך למעגל הפליפ-פלוף של REM.

**חומר אפור מרכזי גחוני-צידי** (ventrolateral periaqueductal gray matter; vIPAG) אזור במוח האמצעי הגבי המכיל נוירונים מסוג REM-OFF. שייך למעגל הפליפ-פלוף של REM.

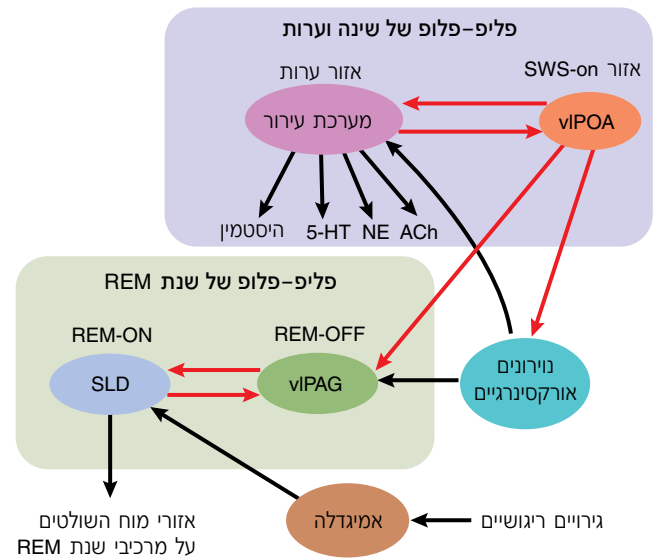


איור 9.23 הומור ונרקולפסיה

פעילותם של ההיפותלמוס והאמיגדלה אצל משתתפים בריאים ואצל חולי נרקולפסיה המביטים בסדרת תמונות ניטרליות והומוריסטיות. (From Schwartz, S., Ponz, A., Poryazova, R., et al., Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy, *Brain*, 2008, 131, 514-522. Reprinted with permission.)

חלקית את הפעילות המוגברת של נירוני REM-ON, שחלה אצל אנשים עם קטפלקסיה גם בשעות הערות (ראו איור 9.23).

מעגלי פליפ-פלוף שולטים על שיתוק השרירים בשנת REM כבר נוכחנו שיש כמה מרכיבים התנהגותיים המאפיינים את שנת REM ובכללם תנועות עיניים מהירות, פעילות מוגברת של איברי המין ושיתוק השרירים. התופעה האחרונה, שיתוק השרירים, מעניינת במיוחד. כפי שנלמד בהמשך, אנשים עם הפרעת התנהגות בשנת REM אינם נעשים משותקים במהלך שנת REM אלא מוציאים לפועל את חלומותיהם. אותה תופעה מתרחשת אצל חתולים כשהורסים אזור מסוים של המוח האמצעי האחראי לשיתוק השרירים של שנת REM (Jouvet, 1972). החתולים התנועעו תוך כדי שינה כאילו שיחקו עם עכבר בלתי נראה. הנירונים הפגועים נמצאו ממש גחונית לאזור השייך ל-REM-ON, כפי שידוע היום (Lai et al., 2010). חלק מהאקסונים היוצאים מהאזור הזה מגיעים אל מוח השדרה ומעוררים שם אינטרונירונים מעכבים היוצרים סינפסות עם נירונים מוטוריים. פירוש הדבר שכאשר מעגל הפליפ-פלוף של שנת REM עובר למצב "פתוח", הנירונים המוטוריים במוח השדרה מעוכבים ואינם יכולים להגיב לאותות המגיעים מהקורטקס המוטורי

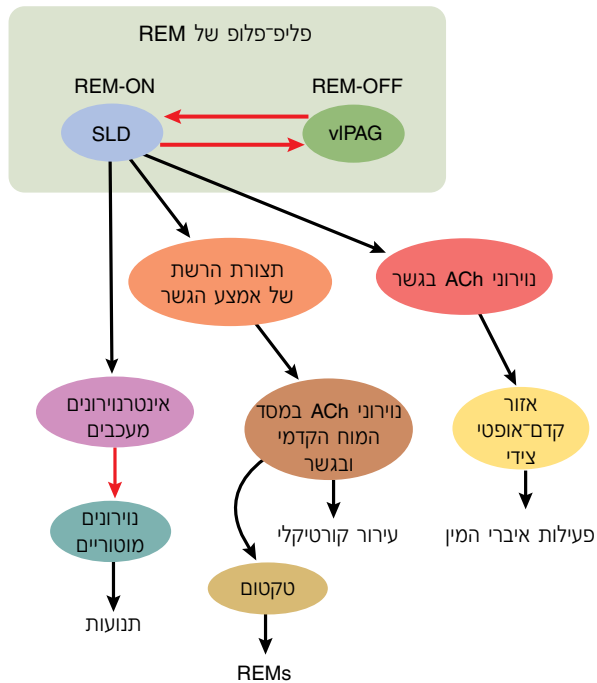


איור 9.22 שילוב של מעגלי הפליפ-פלוף

בתרשים מוצג השילוב בין מעגל הפליפ-פלוף האחראי על יסות שנת REM לבין מעגל הפליפ-פלוף האחראי על המעבר בין ערות ושינה.

מעורר מאזור ה-REM-OFF. הפליפ-פלוף של שנת REM נוטה כעת למצב "פתוח" ושנת REM מתחילה.

ליקוי במעגל הפליפ-פלוף בנרקולפסיה כעת נוכל להבין מדוע הרס של נירונים אורקסינרגיים גורם לנרקולפסיה. (נדון בה ובהפרעות שינה אחרות בחלק האחרון בפרק.) הישנוניות במהלך היום והשינה המקוטעת בלילה קורות מפני שבהיעדר השפעת האורקסין נעשה מעגל הפליפ-פלוף של השינה והערות בלתי יציב. פליטת האורקסין באזור ה-REM-OFF בדרך כלל מחזיקה את מעגל הפליפ-פלוף של REM במצב "סגור". בגלל אובדן הנירונים האורקסינרגיים, מצבים ריגושיים המפעילים את האמיגדלה, כמו צחוק או כעס, מטים את הפליפ-פלוף של REM למצב "פתוח" - גם במהלך הערות - והתוצאה היא התקף קטפלקסיה (חולשת שרירים עד כדי שיתוק, אחד התסמינים של נרקולפסיה) (עיינו שוב באיור 9.22). במחקר הדמיה תפקודית (Schwartz et al., 2008) נמצא שכאשר אנשים עם קטפלקסיה מתבוננים בסדרת תמונות הומוריסטיות, ההיפותלמוס שלהם פעיל פחות ואילו האמיגדלה פעילה יותר לעומת נבדקי ביקורת. החוקרים סברו שאובדן הנירונים האורקסינרגיים הסיר את ההשפעה המעכבת של ההיפותלמוס על האמיגדלה. הפעילות המוגברת באמיגדלה יכולה להסביר לפחות



איור 9.24 אזור REM-ON ושליטתו על מרכיבי שנת REM

## סיכום ביניים

### מנגנונים פיזיולוגיים של שינה וערות

#### 9.6 להסביר את תרומת האדנוזין לוויסות השינה.

אדנוזין נפלט כשניורונים משתמשים בגליקוגן ומקשר בין העלייה במטבוליזם של המוח לצורך בשינה. כשהניורונים פעילים, מאגרי הגליקוגן מתרוקנים והאדנוזין מצטבר. הצטברות האדנוזין היא אות לשינה. במהלך שנת גלים איטיים מאגרי הגליקוגן מתחדשים ורמות האדנוזין פוחתות.

#### 9.7 לתאר כיצד אצטילכולין, נוראפינפרין, סרוטונין, היסטמין ואורקסין תורמים לוויסות הערנות.

חמש מערכות עצביות נחוצות לערות פעילה וקשובה. המערכת האצטיל-כולינרגית של הגשר ושל מסד המוח הקדמי קשורה לעירור קורטיקלי. המערכת הנוראדרגית של האתר התכול עוסקת בדריכות. המערכת הסרוטונירגית של גרעיני התפר מעורבת בהפעלת דפוסי התנהגות אוטומטיים כגון צעידה וטיפוח הפרווה. הניורונים

במהלך חלום. נזק שחל באזור ה-REM-ON מסיר את העיכוב הזה, והאדם (או אחד החתולים של החוקר Jouvett) מבצעים בפועל את חלומותיהם. (ראו איור 9.24.) מוחנו מכיל אפוא מנגנון משוכלל שכל תפקידו לשתק אותנו כשאנו חולמים – כלומר למנוע מאיתנו לבצע בפועל את חלומותינו, ומכאן שהרכיבים המוטוריים של החלום חשובים לא פחות מרכיביו הסנסוריים. ייתכן שהמערכת המוטורית זוכה בשנת REM לתרגול המסייע לה לשפר את ביצוע ההתנהגויות שלמדנו במשך היום. עיכוב הניורונים המוטוריים שבמוח השדרה מונע מהתנועות המתורגלות להתבצע בפועל פרט לכמה עוויתות לא מזיקות של הידיים ושל כפות הרגליים.

מעגלי פליפ-פלוף בעירור קורטיקלי, תנועות עיניים מהירות ופעילות איברי המין במהלך שנת REM ניורונים באזור ה-REM-ON שולחים אקסונים גם לאזורים בתלמוס הקשורים לשליטה על עירור הקורטקס, וייתכן שזהו הסבר חלקי לפחות לדפוס גלי ה-EEG הפעיל שמופיע במהלך שנת REM. מלבד זאת הם שולחים אקסונים גם לניורונים גלוטמטרגיים<sup>8</sup> בתצורת הרשת של אמצע הגשר, ואלה מצידם שולחים אקסונים לניורונים אצטיל-כולינרגיים שבמסד המוח הקדמי. גירוי הניורונים שבמוח הקדמי גורר עירור ואי-סינכרוניות בקורטקס. על תנועות העיניים המהירות שולטות כנראה השלכות אצטיל-כולינרגיות מהגשר הגבי אל הטקטום (Webster & Jones, 1988).

לא ידוע מהו תפקידה של פעילות איברי המין המתרחשת במהלך שנת REM ואילו מנגנונים עצביים שולטים עליה. במחקר נמצא שהרס של האזור הקדם-אופטי הצידי של חולדות גרם לדיכוי זקפת הפין במהלך שנת REM אך לא השפיע על הזקפה בזמן ערות (Schmidt et al., 2000). במחקר אחר (Salas et al., 2007) נמצא שזקפת הפין יכולה להופיע בעקבות גרייה חשמלית של ניורונים אצטיל-כולינרגיים בגשר, אותם ניורונים שנעשים פעילים במהלך שנת REM. החוקרים מציינים שלפי הממצאים ניורוני הגשר האלה יוצרים כנראה קשרים ישירים עם ניורונים באזור הקדם-אופטי הצידי ובדרך זו גורמים לזקפה. (חזרו לאיור 9.24.)

8 ניורונים גלוטמטרגיים: ניורונים שהטרנסמיטר שלהם הוא גלוטמט.

את הקורטקס המוחי שלכם. מהו לדעתכם מקור ההפעלה הזו? מה הפעיל את מערכות הערנות? כיצד תוכלו לענות על שאלה זו? באילו שיטות מחקר מאלה שתוארו בפרק 5 תוכלו להיעזר?

ההיסטמינרגיים של גרעין הפקעת הדדי והמערכת האורקסינרגית של ההיפותלמוס הצידי מופקדים על שמירת הערנות.

9.8 לסכם את תפקידיהם של גורמים הומאוסטטיים, אלוסטטיים ויממיים, של אזורים במוח, של מעגלי "פליפ-פלופ" ושל מערכות הנוירוטרנסמיטרים בוויסות המעברים בין שינה וערות.

## הפרעות שינה

מכיוון שאנו מבליים כשליש מחיינו בשינה, יש להפרעות השינה השפעה ניכרת על איכות חיינו; והן יכולות להשפיע גם על הרגשתנו כשאנו ערים.

האיזון המיטבי בין שינה וערות נשמר הודות לשליטה ההומאוסטטית על השינה. גם השליטה האלוסטטית תורמת לוויסות השינה על-ידי תגובתה לגורמי עקה סביבתיים הגוברת על השליטה ההומאוסטטית בעת הצורך. מחזור היממה אחראי להופעת זמני השינה במועדים מסוימים של מחזור האור והחושך. שנת גלים איטיים מתרחשת כשנוירוניים המצויים באזור הקדם-אופטי הגחוני-צידי (vlPOA) נעשים פעילים. הנוירוניים האלה מעכבים את מערכות הנוירוניים המשרות ערות. ולהפך, אזורי המוח המשרים ערות מעכבים את ה-vlPOA וכך נוצר מעגל "פליפ-פלופ" של פתיחה וסגירה הגורם לנו לישון או להיות ערים. הצטברות אדנוזין משרה שינה באמצעות עיכוב אזורים מקדמי ערות והפעלת הנוירוניים המיישנים ב-vlPOA. פעילות הנוירוניים האורקסינרגיים שבהיפותלמוס הצידי מחזיקה את מעגל ה"פליפ-פלופ" השולט על שינה וערות במצב מופעל, וכך נשמרת הערנות.

### נדודי שינה

9.10 לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של נדודי שינה.

נדודי שינה (insomnia) עלולים לפגוע בשלב כלשהו בכ-25 אחוזים מהאוכלוסייה, וכ-9 אחוזים נפגעים באופן קבוע (Ancoli-Israel & Roth, 1999). נדודי שינה ראשוניים (primary insomnia) מאופיינים בקושי להירדם אחרי שהולכים לישון או אחרי שמתעוררים במהלך הלילה. נדודי שינה משניים (secondary insomnia) הם אי-יכולת לישון בגלל גורם פיזי או מנטלי כמו כאב, צריכת סמים, מצב פסיכולוגי או מצב נוירולוגי.

9.9 לתאר את תפקיד מעגלי הפליפ-פלופ בשליטה העצבית על המעבר לשנת REM.

בעיה גדולה באבחון נדודי שינה היא חוסר האמינות של דיווח עצמי. בדרך כלל אנשים מקבלים מרשמים לתרופות שינה על סמך התיאורים שהם עצמם נותנים למצבם; כלומר, הם מספרים לרופאם ששנתם נודדת בלילה והתרופה נרשמת על סמך עדותם. למטופלים מעטים בלבד נערכת בדיקה במשך לילה שלם כשהם ישנים במעבדת שינה; נדודי שינה נמנים אפוא עם הבעיות הרפואיות המעטות שרופאים מטפלים בהן בהיעדר עדות קלינית ישירה לעצם קיומן. ואולם, מחקרים על שנתם של בני אדם המתלוננים על נדודי שינה מוכיחים שרובם נוטים להעריך בחסר את הזמן שבאמת ישנו. חוקרים בדקו במעבדת שינה אנשים שהתלוננו על נדודי שינה וכאלה שלא התלוננו, ולא מצאו הבדלים בין שתי הקבוצות במשך השינה (Rosa & Bonnet, 2000). מה שכן נמצא הוא הבדלים במאפייני האישיות של הנבדקים בשתי הקבוצות, ובהם היה טמון ההסבר לתלונות בקבוצת הניסוי.

מעגל פליפ-פלופ אחר שולט על שנת REM. הגרעין התת-צידי-הגבי (sublaterodorsal nucleus, SLD) פועל כאזור ה-REM-ON ואילו החומר האפור המרכזי הגחוני-צידי (vlPAG) פועל כאזור ה-REM-OFF. מעגל הפליפ-פלופ הזה מווסת על-ידי מעגל הפליפ-פלופ של שינה וערות; רק כאשר הפליפ-פלופ של שינה וערות נמצא במצב "שינה" יכול הפליפ-פלופ של REM להיכנס למצב "REM". שיתוק השרירים המונע מאיתנו לבצע את חלומותנו בפועל נגרם על-ידי קשרים עצביים מעוררים בין הנוירוניים ב-SLD לבין אינטרנוירוניים מעכבים במוח השדרה.

שאלה למחשבה

האם קרה לכם ששכבתם במיטה וכמעט נרדמתם, ולפתע נזכרתם ששכחתם לעשות משהו חשוב? האם נעשיתם פתאום ערניים ומרוכזים לגמרי? אם כן, סביר שנוירוניים במערכות הערנות במוחכם נעשו פעילים ופעילותם עוררה

## דום נשימה בשינה

צורה מיוחדת של נדודי שינה נגרמת מאי־יכולת לישון ולנשום בעת ובעונה אחת. אנשים הסובלים מהפרעה זאת, הנקראת **דום נשימה בשינה** (sleep apnea), מפסיקים לנשום כשהם נרדמים. כמעט כל אדם, ובייחוד מי שנוחר, סובל מפעם לפעם מאירועי דום נשימה בשינה אך לא במידה המשבשת את שנתו. כשמתרחש דום נשימה עולה רמת הפחמן הדו־חמצני ( $CO_2$ ) בדם, והיא מגרה קולטנים כימיים (chemoreceptors, ניורונים המבחינים בחומרים כימיים מסוימים); האדם מתעורר ושואף אוויר אל קרבו. רמת החמצן בדם חוזרת לתקנה, האיש (או האישה) נרדמים, וחוזר חלילה. מכיוון שהשינה מופרעת, אנשים הסובלים מההפרעה הזאת בדרך כלל מרגישים ישנוניים ומטושטשים במהלך היום. רוב המקרים של דום נשימה בשינה נגרמים מחסימת מעבר האוויר, ולמזלנו אפשר לתקן חסימות כאלה בניחות או להתגבר עליהן בעזרת מתקן הצמוד לפני הישן; המתקן מספק אוויר דחוס המחזיק את מעברי האוויר פתוחים (Piccirillo et al., 2000; Sher, 1990).

## נרקולפסיה

לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של נרקולפסיה. 9.11

**נרקולפסיה** (narke פירושו "קהות חושים" ו־lepis הוא "התקף") היא הפרעה נוירולוגית הניכרת בשינה (או בכמה מִקְיִבִיָּה) הנופלת בזמנים לא הולמים (Nishino, 2007). אפשר לתאר את התסמינים של נרקולפסיה לפי מה שאנו יודעים על תופעות השינה.

## התקפי שינה

התסמין העיקרי בנרקולפסיה הוא **התקף שינה** (sleep attack). התקף השינה הנרקולפטי הוא דחף עצום לישון המתעורר בשעה כלשהי אבל בעיקר בתנאים חדגוניים ומשעממים. השינה (הנראית תקינה לחלוטין) נמשכת בדרך כלל בין 2 ל-5 דקות, והיקיצה מלווה בתחושת התרעננות.

אנשים רבים סובלים מחסך שינה בחלק גדול מזמנם, אבל לא בגלל נדודי שינה אלא בגלל לוח זמנים תובעני המחייב אותם להישאר ערים עד מאוחר או להתעורר מוקדם (או שניהם), ולפיכך לישון פחות מהזמן הנחוץ להם. חסך שינה כרוני עלול לגרום לבעיות בריאות חמורות ובכללן סיכון יתר להשמנה, סוכרת ומחלות לב (Orzel-Gryglewska, 2010).

## טיפול

אפשר לטפל ביעילות בנדודי שינה באמצעים תרופתיים ולא תרופתיים. התערבויות לא תרופתיות כוללות טיפול קוגניטיבי-התנהגותי (cognitive-behavioral therapy; CBT), שיטות הרגעה מדורגות ושינויים בהרגלי השינה. באשר להרגלי השינה מומלץ לדבוק בלוח זמנים קבוע של שינה (כלומר ללכת לישון ולהתעורר באותה שעה בכל יום) ולדאוג שחדר השינה יהיה חשוך, שקט ובטמפרטורה נוחה. אמצעים תרופתיים כוללים קבוצת תרופות המכונות היפנוטיות; עימן נמנים זולפידם (zolpidem, שם מסחרי Ambien) וזֶלְפֶלֶון (zaleplon, שם מסחרי Sonata) – שניהם אגוניסטים לקולטן  $GABA_A$ . גם בנוודיאזפינים ותרופות אנטי־היסטמיניות ללא מרשם כמו דיפנהידרמין (diphenhydramine) משמשים לטיפול בנדודי שינה (Benca, 2014). כל התרופות האלה עלולות לגרום למטופלים תופעות לוואי כמו ישנוניות או קשיי ריכוז במהלך היום העוקב. שימוש כרוני בתרופות שינה עלול לגרום לסבילות ולתגובת נגד של נדודי שינה (rebound insomnia, חזרת נדודי השינה והחמרתם) כשמפסיקים ליטול אותם.

### דום נשימה בשינה (sleep apnea)

עצירת הנשימה בעת שינה.

### נרקולפסיה (narcolepsy)

הפרעת שינה המאופיינת בתקופות של שינה לא נשלטת, בהתקפי קטפלקסיה, בשיתוק הירדמות ובחזיונות שווא היפנוגויים.

### התקף שינה (sleep attack)

תסמין של נרקולפסיה; דחף שאין לעמוד בפניו לישון באמצע היום; האדם מתעורר מההתקף בתחושת רעננות.



כזה דימה מיכאל (המוזכר בראשית הפרק) כי שותפו לחדר לשעבר מנסה לתקוף אותו בפטיש.

### הבסיס הפיזיולוגי של נרקולפסיה

למרבה המזל, נרקולפסיה נדירה יחסית בבני אדם ושכיחותה נאמדת בכאחד לאלפיים. גן שנמצא בכרומוזום 6 מעורב כנראה בהפרעה התורשתית הזאת, אך היא מושפעת במידה רבה גם מגורמים סביבתיים שאינם ידועים (Mahowald & Schenck, 2005; Mignot, 2007; Nishino, 1998). בסוף המאה ה-20 החלו חוקרים בתוכנית לטיפול גזעים של כלבים הלוקים בנרקולפסיה, בתקווה שגילוי גורמי הנרקולפסיה אצל הכלבים יקדם את הבנת גורמיה באדם. מחקר זה השתלם בסופו של דבר. החוקרים גילו מוטציה בגן מסוים שאחראית לנרקולפסיה אצל כלבים (Lin et al., 1999). הגן הזה מקודד לקולטן לאורקסין. ידועים שני קולטנים לאורקסין, A ו-B, והתברר שהמוטציה הגורמת לנרקולפסיה אצל כלבים חלה בקולטן B.

חוקרים גרמו מוטציה מכוונת נגד הגן לאורקסין אצל עכברים, וגילו תסמינים של נרקולפסיה באותן חיות (Chemelli et al., 1999). העכברים - כמו בני אדם נרקולפטיים - עברו מערות היישר לשנת REM ולקו בהתקפי קטפלקסיה כשהיו ערים. קבוצת חוקרים שלישית הכינה רעל הפוגע בנוירונים אורקסינרגיים בלבד והזריקה אותו לחולדות (Gerashchenko et al., 2001). ההרס שנגרם למערכת האורקסינרגית גרם לאותם עכברים תסמינים של נרקולפסיה.

### קטפלקסיה

תסמין נוסף של נרקולפסיה - בעצם, המדהים מכולם - הוא **קטפלקסיה**. כשהתקף קטפלקטי מתרחש, הנפגע חווה חולשת שרירים בדרגות שונות. בחלק מהמקרים הוא נעשה משותק לחלוטין, מתמוטט ונופל כשק של קמח. הוא שוכב כמה שניות או כמה דקות כשהכרתו צלולה לחלוטין. מסתבר שאחת מתופעות שנת REM - שיתוק שרירים - חלה כאן בעיתוי לא הולם. כמוסבר לעיל, אובדן זה של מתח השרירים נגרם מעכבה כבדה היורדת על הנוירונים המוטוריים במוח השדרה. כשה קורה בזמן ערות, האדם מאבד שליטה על השרירים. ממש כמו בשנת REM, הוא ממשיך לנשום ומסוגל לשלוט על תנועות העיניים שלו.

יש הבדל רב בין התקף קטפלקטי להתקף שינה נרקולפטי; קטפלקסיה פורצת בדרך כלל בעקבות ריגוש עז או מאמץ גופני פתאומי, בייחוד כשהמטופל - או המטופלת - נתפסים בהיסח דעת. צחוק, כעס או ניסיון לתפוס חפץ שהוטל פתאום עשויים לעורר התקף קטפלקטי. בעצם, גם אצל אנשים שאינם סובלים מקטפלקסיה יש לעיתים התרופפות שרירים בעקבות צחוק גדול (Guilleminault et al., 1974). מיכאל, האדם שתואר בפתיחת הפרק, לקה בהתקף הקטפלקטי הראשון שלו כשפנה אל הוועד המנהל בחברה שעבד בה. מטופלים הסובלים מנרקולפסיה בדרך כלל ינסו להימנע ממחשבות או ממצבים העלולים לעורר בהם רגשות עזים מכיוון שידוע להם כי הרגשות הללו יכולים לגרום להם התקפים קטפלקטיים (Wise, 2004).

### שיתוק הירדמות

שיתוק שנת REM פולש לעיתים למצבי ערות אך במועד שאין בו משום סיכון גופני - בדמדומי השינה, ממש לפני השינה או מייד לאחריה, כשהאדם שוכב. תסמין זה של נרקולפסיה נקרא **שיתוק הירדמות** (sleep paralysis), אי-יכולת לזוז ממש לפני שנרדמים או בשעת היקיצה בבוקר. אפשר לטלטל את הישן (או את הישנה) משיתוק ההירדמות כשנוגעים בהם או כשקוראים להם בשמם. לעיתים מתערבים גם הרכיבים המנטליים של שנת REM בשיתוק ההירדמות; כלומר, האדם חולם בהקיץ כשהוא שוכב משותק. אירועים אלה נקראים **חזיונות שווא היפנוגוגיים** (hypnagogic hallucinations) והם לרוב מדאיגים ואף מעוררי אימה. במהלך חזיון שווא היפנוגוגי

#### קטפלקסיה (cataplexy)

תסמין של נרקולפסיה; חולשת שרירים בדרגות שונות או שיתוק מוחלט המתרחשים בזמן ערות.

#### שיתוק הירדמות (sleep paralysis)

תסמין של נרקולפסיה; שיתוק המתרחש ממש לפני שנרדמים.

#### חזיון שווא היפנוגוגי (hypnagogic hallucination)

תסמין של נרקולפסיה; חלומות דמויי מציאות המתרחשים רגע לפני ההירדמות או אחרי היקיצה ומלווים בשיתוק הירדמות.

נמצא שהזרקה מודפניל הגבירה את ביטוי החלבון פוס בנוירוניס אורקסינרגיים, ומשמעות הדבר שהם הופעלו (Scammell et al., 2000). ואולם, הסם פועל בהכרח באתר פעולה אחר שכן שהוא מקל את התסמינים של אנשים נרקולפטיים, שהנוירוניס האלה חסרים במוחם. הקשרים של נוירוניס אורקסינרגיים עם אזורים אחרים במוח המעורבים בשינה וערות תוארו בחלק הקודם של הפרק.

## הפרעה התנהגותית בשנת REM

9.12 לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של הפרעה התנהגותית בשנת REM.

כידוע לכם כבר, שנת REM מלווה בשיתוק. אף שהקורטקס המוטורי והמערכות המוטוריות התת-קורטיקליות פעילים ביותר (McCarley & Hobson, 1979), אנשים אינם מסוגלים לנוע בזמן הזה. (התכווצויות אקראיות של השרירים, שנראות מדי פעם במהלך שנת REM, הן כנראה סימן לפעילות אינטנסיבית של הנוירוניס המוטוריים שאיננה מעוכבת דיה.) מכיוון שהם שרויים בחלום, מתבקשת המסקנה שלולא היו משותקים, היו עשויים לממש את חלומותיהם. ואכן, כך הדבר. התנהגותם של אנשים הלוקים בהפרעה התנהגותית בשנת REM (REM sleep behavior disorder) מתאימה לתכנים של חלומותיהם. הבה נעיין במקרה הבא:

**תיאור מקרה**  
אני הייתי חלוץ אחורי (halfback) במשחק פוטבול, ואחרי שהקורטרבק (שחקן מרכזי בקבוצת ההתקפה) קיבל את הכדור מהקנטר, הוא העביר אותו אלי, הצידה, ואני הייתי אמור להקיף את הקצה ולחלוף על פני הבלימה (tackle), מהלך שבו השחקן שאוחז בכדור הושלך לקרקע) ואז – זה היה כל כך חי – כשאני עובר על פני הבלימה, עומד שם בלם (tackle) – איזה 130 קילו – וממתין לי, ולפי חוקי המשחק אני צריך להפנות אליו כתף ולהעיף אותו מדרכי... כשהבנתי מה קורה עמדתי לפני שולחן הלילה [קמתי כבר מהמיטה ורצתי, וכבר] הפלתי מנורות, מראות והכול משולחן הלילה, חבטתי את הראש בקיר ואת הברך בשולחן. (Schenck et al., 1986, p. 294)

גם נרקולפסיה בבני אדם נגרמת ברוב המקרים משיבושים במערכת האורקסין. בבדיקת נוזל המוח והשדרה של נבדקים בריאים ושל חולי נרקולפסיה נמצא היעדר מוחלט של אורקסין בשבעה מתשעת המטופלים הנרקולפטיים (Nishino et al., 2000). החוקרים שיערו שהגורם לנרקולפסיה באותם שבעה מטופלים היה הפרעה תורשתית שגרמה למערכת החיסון שלהם לתקוף ולהרוס נוירוניס פולטי אורקסין (תקיפה אוטו-אימונית). רוב החולים הנרקולפטיים נולדים עם נוירוניס אורקסינרגיים אך מערכת החיסון שלהם תוקפת את הנוירוניס האלה במהלך ההתבגרות ואז מופיעים התסמינים של נרקולפסיה (Fontana et al., 2010). הנרקולפסיה שנצפתה בשני המטופלים בעלי רמות האורקסין הגבוהות ביותר נגרמה כנראה ממוטציה בגן המקודד לקולטן B לאורקסין – אותה מוטציה שגרמה לנרקולפסיה בכלבים. קבוצת חוקרים דיווחה על מטופל שהתפרצות הנרקולפסיה חלה אצלו בגיל צעיר במיוחד (פחות משנתיים); לאותו מטופל היה ליקוי גנטי אחר: מוטציה בגן המקודד לאורקסין (Peyron et al., 2002). בתסמינים של נרקולפסיה אפשר לטפל בהצלחה בעזרת תרופות. אפשר להפחית את התקפי השינה באמצעות חומרים מעוררים כגון מתילפנידט (ריטלין), שהוא אגוניסט קטכול-אמינרגי (Vgontzas & Kales, 1999). בתופעות של שנת REM (קטפלקסיה, שיתוק הירדמות וחזיונות שווא היפנוגויים) אפשר לטפל בתרופות נוגדות דיכאון הממריצות פעילות סרוטונרגית ופעילות נוראדרנגית גם יחד (Hublin, 1996; Mivtler, 1994). כפי שנראה בפרק 16, שיבושים בדפוסים של שנת REM חלים גם אצל אנשים הסובלים מדיכאון. אין זה מקרה שתרופות המפחיתות דיכאון מדכאות גם את התופעות של שנת REM.

כמו כן נעשה שימוש במוֹדֶפִּינִיל (modafinil), סם מעורר שאתר פעולתו המדויק טרם נקבע, לטיפול בנרקולפסיה (Fry, 1998; Nishino, 2007). (מיכאל, שתואר בפתח של הפרק, מטופל עתה בסם זה.) במחקר אחד

### הפרעה התנהגותית בשנת REM (REM sleep behavior disorder)

הפרעה נוירולוגית שהלוקים בה אינם נעשים משותקים בשנת REM ולפיכך הם מבצעים בפועל את חלומותיהם.

לעיתים עוסקים אנשים בהתנהגויות מורכבות בזמן ההליכה הסהרורית. עיינו במקרים שלפניכם.

#### תיאור מקרה

ערב אחד התעורר אד נָּר מתנומה על הספה, חיסל קילו של גלידת שוקולד וחזר לנמנם שוב. הוא התעורר כעבור שעה וחפש את הגלידה. הוא קרא לאשתו לבוא למטבח, והתעקש – לתדהמתה – שמישהו אחר אכל אותה.

תוכנית אירוח בטלוויזיה אירחה את מונטל ויליאמס. הוא סיפר לצופים שסילק את כל האוכל הלא-מבושל מהמקרר שבביתו מכיוון ש"אני מתעורר בבוקר ורואה במקרר מגש של נתחי עוף וחסרה בו נגיסה אחת... אני יכול לחסל חצי קילו פסטרמה או סלמי... ואז להתעורר בבוקר ולא להבין שאני בעצמי זלתי הכול, ולשאול 'מי אכל את ארוחת הצהריים שלי?'" (Boodman, 2004)

קבוצת חוקרים דיווחה על 19 מקרים של אנשים שנהגו לאכול במהלך הלילה תוך כדי שינה (Schenck et al., 1991). הם קראו לתופעה **הפרעת אכילה הקשורה לשינה** (sleep related eating disorder). יותר ממחצית הנבדקים סבלו מעודף משקל בגלל האכילה בלילות. ברגע שהמטופלים מבינים שהם אוכלים מתוך שנתם, הם בדרך כלל נוקטים תוכניות פעולה כגון נעילת המזון מאחורי מנעול ובריה או התקנת שעון מעורר המעיר אותם בכל פעם שהם מנסים לפתוח את המקרר.

הפרעת האכילה הקשורה לשינה משתפרת בדרך כלל בהשפעת אגוניסטים דופמינרגיים או טופיקָמט (topiramate) שהוא חומר נוגד עווית. זולפידֶם (zolpidem), אגוניסט בנזודיאזפיני המשמש לטיפול בנדודי שינה, עלול לגרום להופעתה (Howell & Schenck, 2009). התורשה כנראה ממלאת תפקיד בהפרעה זו שכן נמצאה שכחות

#### הפרעת אכילה הקשורה לשינה (sleep-related eating disorder)

הפרעה שבה האדם קם ממיטתו, מחפש אוכל תוך כדי הלילה מתוך שינה ואוכל אותו. בדרך כלל האירוע נשכח בבוקר שלמחרת.

בדומה לנרקולפסיה, גם הפרעה התנהגותית בשנת REM היא כנראה הפרעה עצבית ניוונית עם מרכיב תורשתי חלקי לפחות (Schenck et al., 1993). לעיתים קרובות מקשרים אותה להפרעות עצביות ניוויות ידועות יותר כמו מחלת פרקינסון (Boeve et al., 2007). הפרעות אלה נקראות  $\alpha$ -synucleinopathies מכיוון שבנוירוניים המתנוונים מוצאים את החלבון אלפא-סינוקלאין ( $\alpha$ -synuclein). הפרעה התנהגותית בשנת REM יכולה להיגרם כנראה גם מנזק מוחי – במקרים מסוימים הפגיעה חלה במעגלים העצביים בגזע המוח השולטים על התופעות של שנת REM (Culebras & Moore, 1989). התסמינים של ההפרעה ההתנהגותית בשנת REM הם היפוכם של אלה המופיעים בקטפלקסיה; כלומר, מטופלים הלוקים בהפרעת התנהגות בשנת REM אינם נקלעים למצבי שיתוק כשאינם ישנים שנת REM אלא סובלים מהיעדר שיתוק דווקא כשהם שרויים בשנת REM. כצפוי, תרופות המשמשות להקלת התסמינים של קטפלקסיה יחמירו את התסמינים של הפרעה התנהגותית בשנת REM (Schenck & Mahowald, 1992). בדרך כלל מטפלים בהפרעה זו באמצעות הסם קלונָזֶפָם (clonazepam) השייך לבנזודיאזפינים (Aurora et al., 2010; Frenette, 2010).

## בעיות בשנת גלים איטיים

9.13 לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של הרטבת לילה, הליכה מתוך שינה וסיטום.

יש כמה אופני התנהגות מזיקים המתרחשים בשנת גלים איטיים. עם אלה נמנים הרטבה (nocturnal enuresis), הליכה סהרורית (somnambulism) וביעותי לילה (pavor nocturnus). שלושת סוגי האירועים האלה מתרחשים בעיקר אצל ילדים. במקרים רבים אפשר לרפא הרטבה בשיטות אימון כגון בעזרת מעגל חשמלי המשמיע צלצול פעמון כשטיפות השתן הראשונות מתגלות בסדיני המיטה (טפטוף קל מקדים בדרך כלל את השטף הזורם). ביעותי לילה מתבטאים בזעקות מיוסרות, רעד, דופק מהיר, ועל-פירוב – היעדר זיכרון של הגורם לאימה. ביעותי לילה והליכה סהרורית נרפאים בדרך כלל מעצמם כשהילד (או הילדה) גדלים. אף אחת מהתופעות שתוארו אינה קשורה לשנת REM; כשאדם הולך בשנתו אין הוא מבצע את תוכן החלום. להליכה סהרורית יש כנראה מרכיב גנטי, במיוחד כשהיא מופיעה בבגרות (Hubkin et al., 1997).

לשיתוק של שנת REM. עקב כך האדם מוציא לפועל את חלומותיו. אפשר לטפל בהפרעה התנהגותית בשנת REM באמצעות בנוזיאזפינים.

9.13 לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של הרטבת לילה, הליכה מתוך שינה וסייטים.

יש אנשים שסובלים מהרטבה (nocturnal enuresis) מהליכה סהרורית (somnambulism) או מסייטי לילה (pavor nocturnes) במהלך שנת הגלים האיטיים. התופעות האלה שכיחות במיוחד אצל ילדים ובדרך כלל נעלמות עם הגיל. אנשים עם הפרעת אכילה בשינה מחפשים מזון ואוכלים אותו תוך כדי ההליכה הסהרורית. הטיפולים כוללים אימון להרטבת לילה, אגוניסטים דופמינרגיים או טופירמט במקרה של אכילה מתוך שינה.

שאלה למחשבה

ניח שאתם ישנים אצל חבר או חברה ולפתע שומעים רעש מוזר. אתם יוצאים מהמיטה ורואים שחברכם מסתובב בבית מתוך שינה. כיצד תוכלו לדעת אם הוא סובל מהליכה סהרורית או מהפרעה התנהגותית בשנת REM?

## שעונים ביולוגיים

שיעור ניכר מהתנהגותנו מתנהל לפי מקצבים סדורים. לדוגמה, ראינו ששלבי השינה מאורגנים במחזורי בני 90 דקות של שנת REM ושנת גלים איטיים. הדגם היומי של שינה וערות מתנהל במחזור של 24 שעות. לבסוף, יש בבעלי חיים רבים מקצבים עונתיים של פוריות, ואלה קובעים את התנודות השנתיות בהתנהגות הרבייה וברמת הורמוני המין שלהם. בעשרות השנים האחרונות למדו אנשי המדע רבות על המנגנונים העצביים האחראים למקצבים האלה.

## מקצבי יממה וסמני שעה

9.14 למנות דוגמאות של מחזורי יממה וסמני שעה.

מקצבים יומיים של התנהגות ושל תהליכים פיזיולוגיים מצויים בכל עולם החי והצומח. המקצבים האלה

גבוהה של אכילת לילה אצל קרובי משפחה של אנשים הלוקים בה (De Ocampo et al., 2002). הליכה סהרורית שימשה טיעון מטעם ההגנה בכמה מקרי רצח שבהם טען הנאשם שעשה את מעשה האלימות תוך כדי הליכה סהרורית בשנת הגלים האיטיים. ראו דוגמה מעניינת למקרה כזה (Cartwright, 2004).

## סיכום ביניים

### הפרעות שינה

9.10 לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של נדודי שינה.

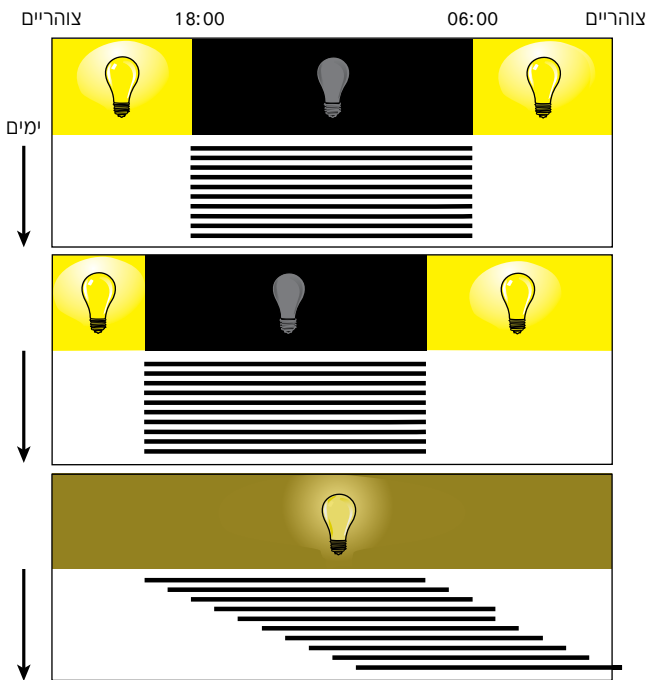
נדודי שינה ראשוניים מאופיינים בקושי להירדם אחרי שהולכים לישון או אחרי שמתעוררים במהלך הלילה. נדודי שינה משניים הם אייכולת לישון בגלל גורם פיזי או מנטלי כמו כאב, צריכת סמים, מצב פסיכולוגי או מצב נוירולוגי. הטיפול בנדודי שינה כולל טיפול קוגניטיבי התנהגותי (CBT), שיטות הרגעה מדורגות, שינויים בהרגלי השינה וגם שימוש בתרופות היפנוטיות ובתרופות ממשפחת הבנוזיאזפינים או האנטי-היסטמינים. במחקרים לא נמצאו הבדלים במשך השינה של אנשים הסובלים מנדודי שינה לעומת אלה שאינם סובלים מהם. נדודי שינה יכולים להיגרם גם מדום נשימה בשינה, ובמקרה כזה יטופלו בניתוח או בעזרת מכשור רפואי המחזיק את נתיב האוויר פתוח.

9.11 לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של נרקולפסיה.

נרקולפסיה מאופיינת בשינה (או בחלק ממרכיביה) בזמן הלא-נכון. תסמיני הנרקולפסיה כוללים התקפי שינה, קטפלקסיה, שיתוק הירדמות וחזיונות שווא היפנוגוגיים. נרקולפסיה קשורה למוטציות בגן בכרומוזום 6 המקודד לקולטן לאורקסין, או למחסור באורקסין. יש חולים המפתחים נרקולפסיה בעקבות תקיפה אוטו-אימונית של נוירוני האורקסין. נרקולפסיה מטופלת באמצעות חומרים מעוררים, נוגדי דיכאון או הסם מודפיניל.

9.12 לתאר את התסמינים, הטיפול והבסיס הביולוגי של הפרעה התנהגותית בשנת REM.

הפרעה התנהגותית בשנת REM נגרמת ממחלה ניוונית עצבית שהורסת את המנגנונים המוחיים האחראים



### איור 9.25 פעילות של חולדה בגלגל מירוץ

למעלה: פעילות החיה חלה בשעות ה"לילה" (כלומר, ב־12 השעות שבהן האור מכובה); מרכז: פעילות החיה מותאמת לתקופת החושך החדשה כאשר משנים את זמני הופעת האור; למטה: כשהחיה נתונה בתאורה עמומה היא מקיימת מחזור פעילות פנימי שנמשך כ־25 שעות, כלומר תקופת הערות שלה מתחילה כשעה מאוחר יותר בכל יום. הקווים האופקיים מייצגים את החלק במחזור האור והחושך שבו החיה פעילה.

הפעילות מתקרבת לסיומו, יוזז השעון הביולוגי קדימה לשעה מאוחרת יותר, כאילו עלה כבר השחר. באמצעות סמני שעה כגון שעונים ורמזים אחרים לשעה ביום, אנשים עיוורים או אנשים שחיים באזורי הקוטב שבהן תקופות האור או החושך ממושכות, מסתגלים בקלות לסביבה המתנהלת על־פי מחזור של 24 שעות.

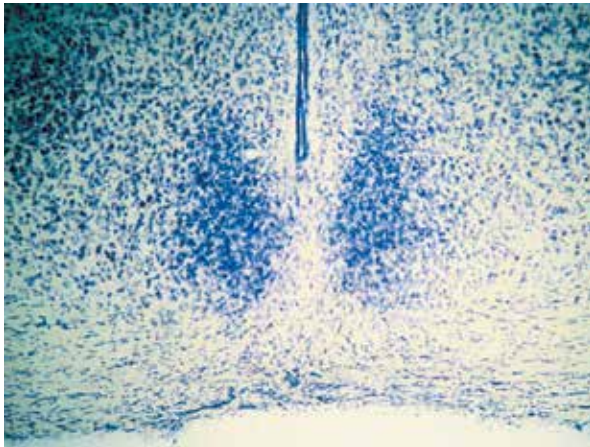
**מחזור יממה, מקצב יממה** (circadian rhythm)  
שינויים יומיים וסדירים בהתנהגות או בתהליך פיזיולוגי.

**סמן שעה** (zeitgeber; "צִיִּיטְגֵבֶר")  
גירוי (בדרך כלל אור הזריחה) המכוון את השעון הביולוגי המופקד על מחזור היממה.

נקראים **מחזורי יממה** או **מקצבי יממה** (circadian rhythms; circa פירושו "סביב" ו־dies – "יום"; המונח מציין תהליך המשתנה במחזור של 24 שעות בקירוב). יש ביניהם מחזורים שאינם אלא תגובות פסיביות לשינויים בתאורה. אבל יש גם מקצבים הנתונים לבקרה באמצעות מנגנונים פנימיים של האורגניזם, מעין "שעונים פנימיים". לדוגמה, באיור 9.25 מוצגים רישומי הפעילות של חולדה בתנאי תאורה שונים; כל קו אופקי מייצג 24 שעות. הקווים השחורים מציינים את הזמנים שבהם החיה ערה. זכרו שחולדות הן חיות לילות ופעילות בלילה. רישומים ממשיים מחולדה יראו שונות רבה יותר מהסקמה המוצגת כאן וכן כמה פרקי ערנות קצרים במהלך היום ואולי מעט נמנמים במהלך הלילה. בחלקו העליון של האיור מוצגת פעילות החולדה במחזור יממה רגיל, כשתקופות אור וחושך בנות 12 שעות באות לסירוגין.

בשלב הבא הוזז מחזור התאורה; זמני החושך הוקדמו בארבע שעות. מחזור הפעילות של החיה הותאם במהרה לתנאים החדשים. (ראו חלק אמצעי באיור 9.25.) בשלב האחרון הושאר אור קלוש ברציפות לאורך כל היממה. הפעילות המחזורית של החיה נותרה בעינה. מכיוון שלא היה מחזור של אור וחושך בסביבת החיה, עלינו להסיק שמקור המחזוריות היה בתוך החיה עצמה; ומכאן שיש לחיה שעון פנימי, ביולוגי. תוכלו לראות שהשעון הפנימי של החולדה לא היה מכוון ל־24 שעות בדיוק; כשנקבעה תאורה רצופה, פיגר השעון במקצת. החיה החלה את יום הפעילות שלה באיחור של כשעה בכל יום. (ראו חלק תחתון באיור 9.25.)

התופעה המתוארת באיור 9.25 אופיינית למחזורי יממה הפועלים במינים רבים של חיות. שעון עצמאי, בעל מחזור של 25 שעות לערך, שולט על תפקודים ביולוגיים מסוימים – במקרה שלנו על שינה וערות. שינויים יומיים סדירים ברמת התאורה (כלומר, אור השמש וחשכת הלילה) משמרים את התאמת השעון למחזור של 24 שעות. האור משמש אפוא כ**סמן השעה** (zeitgeber, בגרמנית: "הנותן את אות הזמן"); הוא מתאים את המקצב הפנימי לזמן הופעתו. במחקרים שנערכו במינים רבים של חיות נמצא שאם החיות מוחזקות באפלה ממושכת (או באור עמום קבוע), תגרום תקופה קצרה של אור בהיר לכיוון מחדש (reset) של השעון הפנימי קדימה או אחורה, לפי הזמן שבו חל הבזק האור (Aschoff, 1979). לדוגמה, כשחיה נחשפת לאור בהיר זמן קצר אחרי תחילת שלב הפעילות, יכוון השעון הביולוגי אחורה, לזמן מוקדם יותר – כאילו טרם הגיע הלילה. לעומת זאת, אם יופיע האור כששלב



איור 9.26 ה-SCN

חתך רוחב דרך מוח של חולדה ובו נראים מקום הגרעינים העל-כיזמטיים וצורתם. הצביעה בסגול קרסיל.  
(Courtesy of Geert DeVries, University of Massachusetts.)

מחזורי היממה. הגרעין העל-כיזמטי חולש גם על עיתוי מחזורי השינה. חולדות הן חיות ליליות; הן ישנות במשך היום ואת מזונן הן מלקטות ואוכלות בלילה. פגיעה בגרעין העל-כיזמטי משבשת את הדגם הזה לחלוטין וגורמת לחיות לישון בפרקי זמן הפזורים במקריות על פני היום והלילה כאחד (Ibuka & Kawamura, 1975; Stephan & Nuñez, 1977). עם זאת, זמן השינה הכללי של חולדות ה-SCN שלהן נפגע אינו פחות מזה של חיות תקינות. ההרס מוחק את דגם המחזוריות היומית של השינה אך אינו משפיע על משך השינה, כלומר, על הוויסות ההומאוסטטי שלה.

**באיור 9.26** מוצגים הגרעינים העל-כיזמטיים בחתך רוחב העובר דרך ההיפותלמוס של חולדה; הגרעינים נראים כשני גושי נוירונים הנצבעים בצבע כהה והמצויים בתחתית המוח, ממש מעל תצלובת הראייה (optic chiasm). הגרעינים העל-כיזמטיים של החולדה מכילים בערך 8,600 נוירונים קטנים הנדחקים בצפיפות לנפח של 0.036 מילימטרים מעוקבים (Moore, et al., 2002).

מכיוון שהאור הוא סמן השעה העיקרי במחזורי הפעילות של רוב היונקים, סביר להניח שקיימים סיבים המגיעים אל ה-SCN ממערכת הראייה. ואכן, מחקרים אנטומיים גילו השלכה ישירה של סיבים מרשתית העין אל הגרעין העל-כיזמטי: המסילה הרטינוהיפותרלמית (retinohypothalamic pathway) (Aronson et al., 1993; Hendrickson, et al., 1972). (ראו איור 9.27.)

גם באדם, כמו ביצורים אחרים, יש מחזור יממה. תקופת המנוחה הטבעית שלנו מתחילה שעות אחדות אחרי תחילת השלב החשוך של היממה ונמשכת פרק זמן משתנה אחרי תחילת השלב המואר. נראה שלולא יתרונותיה של הציוויליזציה המודרנית היינו מקדימים לשכב לישון וגם קמים מוקדם יותר ממה שאנו נוהגים בפועל. אנו נעזרים בתאורה מלאכותית כדי לדחות את זמן שוכבנו לישון, ובתריסים או בוילונות כדי להאריך את זמן השינה. בתנאים של תאורה קבועה יתקדם השעון הביולוגי שלנו באופן חופשי כשהוא מאריך או מקצר את הזמן, כשעון מפגר או כשעון ממהר. אנשים נבדלים זה מזה באורך המחזור היומי שלהם אבל רובם יעברו במצב כזה ל"יממה" בת 25 שעות בערך. קצב פנימי כזה פועל היטב מכיוון שבתנאים רגילים אור הבוקר פועל כסמן השעה ומכוון את השעון מחדש בכל פעם.

## הגרעין העל-כיזמטי

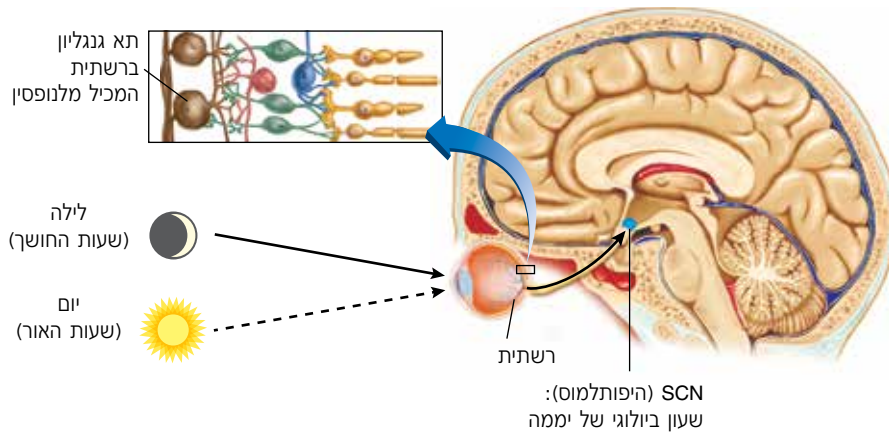
9.15 להגדיר את תפקיד הגרעין העל-כיזמטי בוויסות מחזורי היממה ולהסביר את פעולת מנגנון השעון.

אילו אזורים במוח עשויים להשתתף בשמירת המקצב המחזורי? אזור מסוים בהיפותלמוס, הנקרא גרעין על-כיזמטי מקבל מידע על האור מהסביבה ומשתמש בו לוויסות התנהגויות על-פי מחזור האור והחושך של 24 שעות.

### תפקידו במחזורי היממה

חוקרים שפעלו באופן בלתי תלוי בשתי מעבדות נפרדות (Moore & Eichler, 1972; Stephan & Zucker, 1972) גילו שאצל החולדה מצוי השעון הביולוגי העיקרי **בגרעין העל-כיזמטי** (suprachiasmatic nucleus; SCN) שבהיפותלמוס. הם מצאו שהרס הגרעין הזה שיבש את המחזוריות היומית של ריצה בגלגל מרוץ, של שתייה ושל הפרשות הורמונליות, ואישרו בכך את תפקידו בשמירת

**גרעין על-כיזמטי** (suprachiasmatic nucleus, SCN) גרעין הנמצא מעל תצלובת הראייה (optic chiasm) ובו מצוי שעון ביולוגי המופקד על ארגון מקצבים יומיים רבים בגוף.



איור 9.27 המסילה הרטינו-היפותלמית

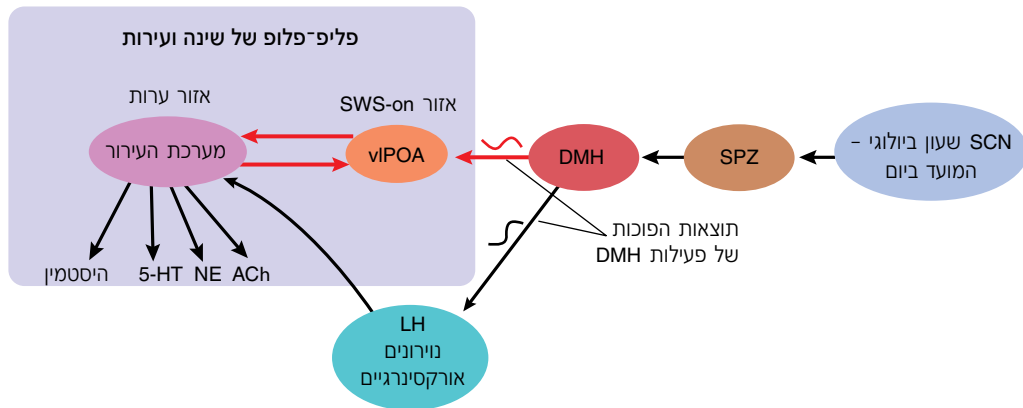
בקרת הגרעין העל-כיאזמטי על שינה וערות כיצד שולט ה-SCN על מחזורי השינה והערות: אקסונים מוציאים של ה-SCN, האחראים לארגון מחזורי השינה והערות, מסתיימים באזור התת-פֶּרְוֹנְטְרִיקוּלָרִי (subparaventricular zone, SPZ) הממוקם ממש גבית ל-SCN (Deurveilher & Semba, 2005). במחקר נמצא שהרס אקסיטוטוקסי של החלק הגחוני ב-SPZ שיבש את מחזור היממה של שינה וערות (Lu et al., 2001). ה-SPZ הגחוני שולח אקסונים (השלכות) אל הגרעין ההיפותלמי הגבי-מדיאלי (dorsomedial nucleus of the hypothalamus; DMH), וזה בתורו שולח אקסונים לכמה אזורים מוחיים, ובכללם שניים שפעילותם חיונית לשליטה על שינה וערות: ה-vIPOA והנוירונים האורקסינרגיים של ההיפותלמוס הצידי. ההשלכות אל ה-vIPOA הן מעכבות ועל כן מדכאות שינה, ואילו ההשלכות אל הנוירונים האורקסינרגיים הן מעוררות ולכן מקדמות ערות (Saper et al., 2005). פעילות הקשרים העצביים האלה משתנה לאורך מחזור היום והלילה. אצל חיות יום (כמונו בני האדם) הפעילות גבוהה במשך היום ונמוכה במשך הלילה. (ראו איור 9.28).

קולטני האור המצויים ברשתית ומעבירים לגרעין העל-כיאזמטי מידע על התאורה אינם קנים ואף לא מדוכים – אותם תאים המספקים לנו מידע המשמש אותנו לראייה. חוקרים מצאו שמוטציות מכוונות נגד הגנים הנחוצים להיווצרות מדוכים וקנים כאחד אינן משבשות את ההשפעה המסנכרנת של האור (Freedman et al., 1999). לעומת זאת, השפעה זו משתבשת כשמסירים את עיני החולדה. מהממצאים האלה עולה שיש קולטן אור מיוחד שמספק מידע לגבי עוצמת האור בסביבה ואחראי לסנכרון מחזור היממה. קבוצת חוקרים נוספת מצאה את החומר האחראי להשפעות הללו וקראה לו **מלנופסין** (Provencio et al., 2000).

שלא כמו צבעני הראייה האחרים ברשתית, המצויים בתוך הקנים והמדוכים, מלנופסין נמצא בתאי גנגליון – הנוירונים שהאקסונים שלהם מעבירים מידע מהרשתית אל שאר חלקי המוח. תאי גנגליון המכילים מלנופסין רגישים לאור והאקסונים שלהם מגיעים אל ה-SCN. הם מגיעים גם לאזור במוח האמצעי המשתתף בתגובת האישונים לשינויים בעוצמת האור (Berson et al., 2002; Gooley et al., 2003; Hattar et al., 2002). מסתבר אפוא שבתגובה זו מעורבים תאי גנגליון המכילים מלנופסין – ולא קנים ומדוכים.

מאחר שהאור משפיע על הגרעין העל-כיאזמטי באמצעות תאי גנגליון מיוחדים ולא באמצעות הקנים והמדוכים, אנשים שאיבדו את הפוטורצפטורים האלה והתעוורו עדיין מקיימים מחזורי יממה תקינים. אף-על-פי שאינם מסוגלים לראות, תאי הגנגליון עם המלנופסין ברשתיות שלהם עדיין מסוגלים להבחין בשינויים ברמות התאורה ולסנכרן לפיהן את פעילות ה-SCN.

**מלנופסין (melanopsin)**  
צבען ראייה המצוי בתאי גנגליון מסוימים ברשתית שהאקסונים שלהם מעבירים מידע אל ה-SCN ואל אזור במוח האחראי לתגובת האישונים לשינויים בעוצמת האור.



**איור 9.28** בקרת ה-SCN על מחזורי היממה של שינה וערות

בשעות היום ה-DMH מעכב את ה-vIPOA ומעורר את מערכות העירור שבגזע המוח ובמסד המוח הקדמי (באמצעות עירור ההיפופתלמוס הצידי), ובדרך זו מקדם ערות.

השתלים האלה הצליחו לכוון מחדש מחזורי יממה בחיות המקבלות. ממחקרים עולה שהאות הכימי הוא כנראה פרוקינטיצין 2 (prokineticin 2; PK2), חלבון שמצוי בתת-קבוצה של ניורונים ב-SCN (Zhang et al., 2009). ייתכן שהחומרים הנפלטים מהניורונים ב-SCN מפעפעים לתוך ה-SPZ ונקשרים לקולטנים שם ובדרך זו משפיעים על מחזורי השינה והערות. ואכן, חוקרים (Hu et al., 2007) מצאו שאצל עכברים עם מוטציה מכוונת לגן המייצר PK2 מחזורי היממה משובשים.

**טיבו של השעון**

כל שעון זקוק לבסיס של זמן. בשעונים מכניים משמשים גלגלי תנופה או מטוטלות לצורך זה, ובשעונים אלקטרוניים – גבישי קוורץ. גם בגרעין העל-כימאיטי צריך שיהיה מנגנון פיזיולוגי המחלק את הזמן ליחידות. אחרי שנות מחקר רבות נחשף טיבו של השעון הביולוגי שב-SCN.

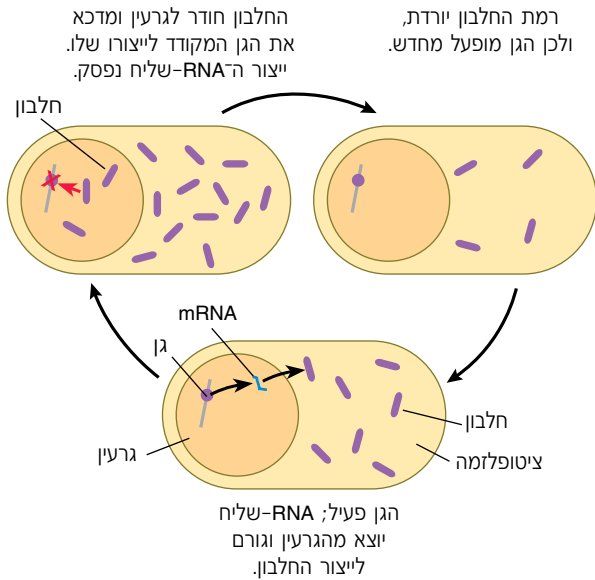
בכמה מחקרים הוכח בעליל שפעילות הגרעין העל-כימאיטי משתנה לפי מחזור יומי, ומשמעות הדבר ששעון היממה אכן מצוי שם. הוכחה נאה לקיומן של עליות וירידות בפעילות ה-SCN לפי היום והלילה נמצאה במחקר שבו הזריקו לחולדות 2-DG (2-DG) דאוקסי-גלוקוז (2-DG) רדיואקטיבי (Schwartz & Gainer, 1977). החוקרים הזריקו לקבוצה אחת של חולדות 2-DG רדיואקטיבי בשעות היום, ולקבוצה אחרת – בלילה. לאחר מכן הומתו החיות והוכנו אוטורדיוגרפים של חתכי רוחב דרך המוח.

קשריהם של הניורונים ב-SCN עם ה-SPZ חיוניים אפוא לשליטה על מחזור היממה של שינה וערות. ואולם, מכמה ניסויים עולה שה-SCN יכול לשלוט על המחזוריים האלה גם באמצעות פליטת חומרים העוברים בדיפוזיה דרך הנוזל החוץ-תאי של המוח. במחקר אחד (Lehman et al., 1987) הרסו החוקרים את הגרעינים העל-כימאיטיים ואחר כך השתילו במקומם גרעינים חדשים שנלקחו מחיה תורמת. השתלים הצליחו לכוון מחדש את מחזורי היממה אף-על-פי שנוצרו רק קשרים סינפטיים מועטים בין השתלים לבין מוח החיה המקבלת.

ההוכחה המשכנעת ביותר שהתקשורת בין ה-SCN לשאר אזורי המוח היא כימית באה ממחקר השתלה של סילבר ועמיתיה (Silver et al., 1996). החוקרים הרסו את הגרעינים העל-כימאיטיים אצל קבוצת אוגרים וכך שיבשו את מחזור היממה שלהם. שבועות אחדים לאחר מכן הם הוציאו רקמת SCN מחיות תורמות והכניסו אותה לכמוסות שדופנותיהן חדירות למחצה. את הכמוסות השתילו לחיות הניסוי אל תוך חלל החדר השלישי במוחן. מזון וחומרים חיוניים אחרים יכלו לעבור דרך דופנות הכמוסות וכך נשארה הרקמה המושתלת בחיים, אבל הניורונים שבתוך הכמוסה לא יכלו בשום אופן ליצור קשרים סינפטיים עם הרקמה שסביבן. אף-על-פי-כן

9 תורם (donor) הוא בעל חיים שמגופו נלקח איבר זה או אחר לשם השתלה בבעל חיים אחר. היצור המקבל את האיבר המושתל מכונה "מקבל" (recipient) והרקמה המועברת – "שֶׁטֶל" (graft, או transplant).





**איור 9.29** מחזורי יממה ב-SCN

הסבר סכמתי ומפושט של המנגנון המולקולרי השולט על ה"תקתוק" היומי של הניורונים ב-SCN.

משפיעים אחרת על ייצור אותם חלבונים. כפי שראינו קודם, חשיפה לאור בזמנים שונים במהלך היום משפיעה באופן שונה על התנהגות החיות ומכילת את השעון הביולוגי שלהן קדימה או אחורה (Aschoff, 1979). מחקרים גנטיים מצאו עדויות לדמיון בין ה-SCN האנושי לבין זה של חיות מעבדה. קבוצת חוקרים (Toh et al., 2001) מצאה שמוטציה בכרומוזום 2, בגן המקודד את אחד החלבונים השייכים למעגל המשוב שהזכרנו קודם לכן (*per2*), גורמת למחלה המכונה **תסמונת תקופת שינה מוקדמת** (advanced sleep phase syndrome). התסמונת הזאת מאיצה את מחזור השינה בארבע שעות. אנשים הלוקים בה נרדמים בסביבות 19:30 ומתעוררים בסביבות 04:30. כפי הנראה, המוטציה משנה את היחס

**תסמונת תקופת שינה מוקדמת** (advanced sleep phase syndrome) האצה בת 4 שעות במחזור השינה הנגרמת כנראה ממוטציה בגן (*per2*) המעורב במקצבים המחזוריים של ניורונים ב-SCN.

(האוטורדיוגרפיה של 2-DG תוארה בפרק 5). בחתכים שנלקחו מהקבוצה שהוזרק לה 2-DG במשך היום נמצאה רדיואקטיביות ב-SCN (המעידה על שיעור גבוה של חילוף חומרים); לא נמצאה רדיואקטיביות בחתכים של קבוצת ההזרקה הלילית.

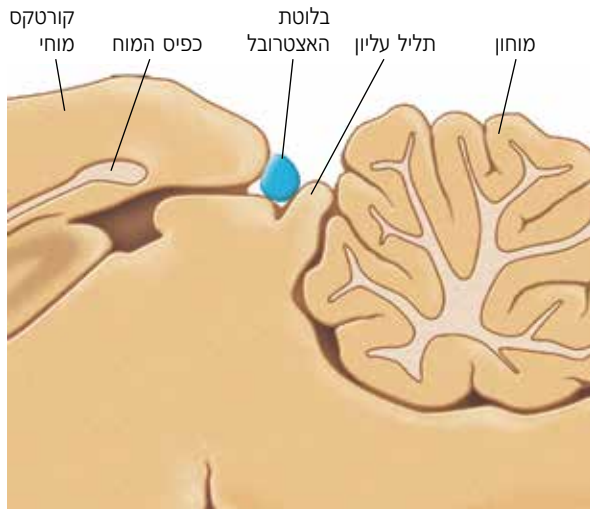
"תקתוק" השעון הביולוגי שב-SCN גלום בפעילות של כל נירון ונירון כשלעצמו. בכמה מחקרים הצליחו החוקרים להחזיק תאי SCN יחידים בחיים בתרבית רקמה. לדוגמה, חוקרים מקבוצה אחת (Welsh et al., 1995) הסירו רקמה מהגרעינים העל-כימאזמיים של חולדה ומוססו את החיבור שבין התאים בעזרת פפאין, שהוא אנזים המשמש לעיתים כמרכז בשר. התאים הונחו על גבי מערך של מיקרו-אלקטרודות כדי שיהיה אפשר לרשום את פעילותם החשמלית. שלא כמו הניורונים ב-SCN תקין, שהמחזוריות שלהם סינכרונית, הניורונים בתרבית הציגו בפעילותם מחזורי יממה אינדיווידואליים ובלתי תלויים.

### תוצרי גנים

מה יוצר את התקתוק התוך-תאי? מחזורי היממה נוצרים ב-SCN כאשר ייצור החלבונים בתוך התאים מגיע לרמה מסוימת. כשהרמה הגבוהה הזו מושגת, הריכוז הגבוה של החלבון בתא מדכא את ייצורו שלו באמצעות מעגל משוב שלילי (בפרק 12 יש הסבר על מעגלי משוב שלילי והומואוסטזה). אז מתחילה רמת החלבון לרדת והתא משתחרר מהעיכוב ומתחיל במחזור חדש של ייצור החלבון. (ראו איור 9.29).

המנגנון הזה התגלה לראשונה בזבוב התסיסה הנפוץ, *Drosophila melanogaster*, ובמחקרים מאוחרים יותר נמצאה מערכת דומה ביונקים (ראו סקירה אצל Golombek & Rosenstein, 2010). במערכת הזאת משתתפים לפחות שבעה גנים והחלבונים שלהם ושני מעגלי משוב שיש ביניהם קשרי גומלין. כשאחד החלבונים המיוצרים במעגל הראשון מגיע לרמה מספקת, הוא מפעיל את המעגל השני. המעגל השני מעכב בסופו של דבר את ייצור החלבונים במעגל הראשון, ואז מתחיל מחזור חדש. התקתוק התוך-תאי תלוי אפוא בזמן הנחוץ לייצור סדרת חלבונים ולפירוקה.

חוקרים מצאו (Yan & Silver, 2004) שאם חושפים חיות השוהות בחושך לתקופה קצרה של אור בהיר, חל שינוי ברמות החלבונים האלה. מלבד זאת, הבזקי אור המוצגים לחיה בשלבים שונים של מחזור היממה שלה



איור 9.30 בלוטת האצטרובל

(Adapted from Paxinos, G., & Watson, C. *The Rat Brain in Stereotaxic coordinates*. Sydney: Academic Press, 1982. Redrawn with permission.)

זהו מבנה היושב על גג המוח האמצעי, בדיוק לפני המוחון. (ראו איור 9.30). בלוטת האצטרובל מפרישה הורמון בשם **מֵלַטוֹנִין**. שם זה ניתן לו מכיוון שביצורים מסוימים (בעיקר בדגים, בזוחלים ובדו-חיים) הוא מסוגל לגרום להשחרה זמנית של העור. (הצבע הכהה נוצר בעור באמצעות חומר ששמו קֵלֶנִין).<sup>10</sup> ביונקים שולט המלטונין על מחזורי עונתיים. הנוירוניים בגרעין העל-כיאזמטי יוצרים קשרים לא ישירים עם נוירונים בגרעין הפְּרֶנְוֵנטְרִיקוּלָרִי (paraventricular nucleus; ובצינונו המקוצר: PVN) שבהיפותלמוס. האקסונים של הנוירוניים האלה נשלחים הרחק אל מוח השדרה ויוצרים שם סינפסות עם נוירונים פְּרֶה-גנגליוניים של המערכת הסימפתית. הנוירוניים הפוסט-גנגליוניים מעצבים את בלוטת האצטרובל ושולטים על הפרשת מלטונין.

### מלטונין

בלוטת האצטרובל מפרישה מלטונין במשך הלילה בתגובה לקלט שהיא מקבלת מהגרעין העל-כיאזמטי. המלטונין המופרש שב ופועל על מבנים שונים במוח (ובהם ה-SCN,

<sup>10</sup> תופעה זו קיימת גם באדם והיא גורמת לשיזוף העור. המלנין בולע קרינה באורכי גל קצרים (בעיקר קרינה על-סגולה) ובכך מגן על הגוף מפני נזקיה.

שבין סמן השעה של אור הבוקר לבין השלב שבו מצוי השעון המפעיל את התאים ב-SCN. קבוצת חוקרים אחרת (Ebisawa et al., 2001) בדקה את ההפרעה ההפוכה – **תסמונת תקופת שינה מאוחרת** (delayed sleep phase syndrome). נמצא שהפרעה זו נגרמת כנראה ממוטציה בגן *per3*, הנמצא בכרומוזום 1. בתסמונת הזאת יש איחור בן 4 שעות במחזורי השינה והערות. אנשים הלוקים בו בדרך כלל אינם מסוגלים להירדם לפני השעה 02:00 בלילה ומתקשים מאוד להתעורר לפני שעות הבוקר המאוחרות. נוסף על כך נמצאה (בגן השעון) עוד סדרת וריאנטים המשפיעה על משך השינה של בני אדם (Allebrandt et al., 2010).

## בקרה על מחזורי עונתיים: בלוטת האצטרובל ומלטונין

9.16 לתאר את הקשר בין בלוטת האצטרובל ומלטונין.

אף-כי המקבץ הפנימי של הגרעין העל-כיאזמטי הוא בן 24 שעות לערך, הגרעין הזה ממלא תפקיד גם במחזורי ארוכים יותר. (אפשר לומר שהוא קשור לא רק לשעון ביולוגי אלא גם ללוח שנה ביולוגי.)

### בלוטת האצטרובל

בבקרת המקצבים העונתיים משתתף עוד חלק במוח: **בלוטת האצטרובל** (pineal gland) (Bartness et al., 1993).

**תסמונת תקופת שינה מאוחרת** (delayed sleep phase syndrome)

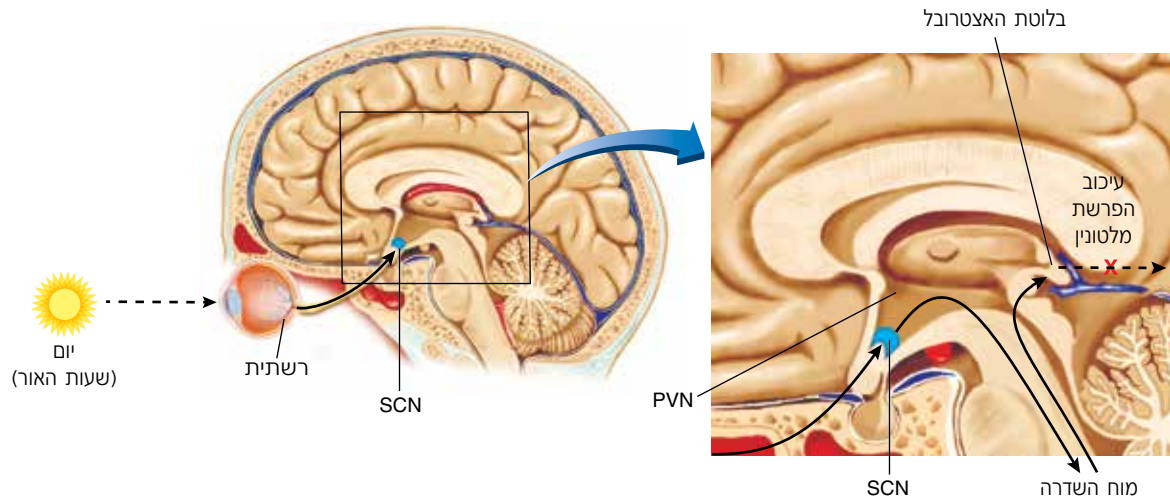
איחור בן 4 שעות במחזור השינה הנגרם כנראה ממוטציה בגן (*per3*) המעורב במקצבים המחזוריים של נוירונים ב-SCN.

**בלוטת האצטרובל** (pineal gland)

בלוטה המחוברת לחלק הגבי של הטקטום; מייצרת מלטונין וממלאת תפקיד במקצבי יממה ובמקצבים עונתיים.

**מֵלַטוֹנִין** (melatonin)

הורמון המופרש במשך הלילה מבלוטת האצטרובל; ממלא תפקיד במחזורי יממה ובמחזורי עונתיים.



איור 9.31 SCN<sup>-</sup> ובלוטת האצטרובל

מלטונין מופרש מבלוטת האצטרובל בחלק החשוך של היממה. מידע על האור מועבר מהרשתית אל ה-SCN וה-PVN ומדכא את הפרשת המלטונין מבלוטת האצטרובל. כל הפרעה למסלול הזה תשבש את המחזוריים העונתיים המותנים באורך היום.

שלו, הנשלט באמצעות ה-SCN, ובין סדרי הזמנים של סביבתו החיצונית. לדוגמה, כשאנשים העובדים בדרך כלל במשמרת היום עוברים לעבוד במשמרת לילה, או כשאנשים נוסעים מערבה או מזרחה על פני כמה אזורי זמן, עשוי הגרעין העל-כיאזמטי שלהם לאותת לשאר המוח שהגיעה העת לישון באמצע משמרת העבודה או (במקרה של טיסת סילון) באמצע היום. הפער בין השעון הפנימי לסביבה החיצונית גורם להם הפרעות שינה, שינויים במצב הרוח ושיבוש היכולת לתפקד בשעות הערות. בעיות כגון אולקוס, דיכאון, ותאונות בגלל ישנוניות נפוצות יותר בקרב אנשים שזמני המשמרות שלהם משתנים תדיר (Drake et al., 2004).

יעֶפֶת<sup>11</sup> (jet lag) היא תופעה חולפת; אנשים שחצו כמה אזורי זמן מרגישים כעבור ימים אחדים שנעשה שוב קל יותר להירדם בשעה הנכונה, וביום הם ערניים כמקודם. עבודה במשמרות עשויה להיות בעיה ממושכת יותר למי שנדרש לשנות את מועד המשמרת לעיתים קרובות. הפתרון ליעפת ולקשיים הנובעים מעבודה במשמרות

שתאיו מכילים קולטני מלטונין) ושולט על הורמונים, על תהליכים פיזיולוגיים ועל צורות התנהגות המשתנות לפי העונה. כשהלילה ארוך מופרשת כמות גדולה של מלטונין והחיות נכנסות לשלב החורפי במחזור. פגעים מוחיים החלים בגרעין העל-כיאזמטי, ב-PVN או בבלוטת האצטרובל משבשים את המחזוריים העונתיים המותנים באורך היום. חיתוך סכין המנתק את הקשר העצבי בין הגרעין העל-כיאזמטי ובין ה-PVN גורם גם הוא לאותה תוצאה, ומכאן שהתפקוד הזה הוא אחד מתפקודי ה-SCN היוצאים אל הפועל בסיוע קשריו של הגרעין הזה עם מבנים אחרים. יתר על כן, שתל של גרעין על-כיאזמטי עוברי יכול אומנם להחזיר על כנו את מחזור היממה אך לא את המחזור העונתי, מכיוון שהרקמה המושטלת אינה יוצרת קשרים סינפטיים עם ה-PVN (Ralph & Lehman, 1991). (ראו איור 9.31)

## שינויים במחזור היממה: עבודה במשמרות ויעֶפֶת

לשער מדוע עבודה במשמרות ויעֶפֶת משנים את מחזורי היממה.

9.17

11 חידוש זה של האקדמיה ללשון מחזיק במילה אחת את המשמעות של עייפות (נֶעֶף הוא צורה מליצית של עֶנֶף) ושל טיסה – נֶעֶף, והמילה היא במשקל של שמות מחלות (אדמת, חצבת וכו').

כשאדם משנה באופן פתאומי את סדרי פעילותו היומית, משתבשת ההתאמה בין מחזור היממה הפנימי

## סיכום ביניים

### שעונים ביולוגיים

9.14 למנות דוגמאות של מחזורי יממה וסמני שעה.

דוגמאות למחזורי יממה כוללות את מחזור השינה והערות ומחזוריים של פעילות גופנית. דוגמאות לסמני שעה כוללות נוכחות של תאורה, שעונים או רמזים אחרים לשעה ביום.

9.15 להגדיר את תפקיד הגרעין העל-כיאזמטי בוויסות מחזורי יממה ולהסביר את פעולת מנגנון השעון.

ה-SCN (suprachiasmatic nucleus) אחראי לוויסות מחזור השינה אך לא לוויסות הומאוסטטי. מידע על אור מגיע מהעיניים אל ה-SCN ומשם מועבר אל אזורי המוח המשתתפים בשינה וערות דרך ה-SPZ (subparaventricular zone) וה-DMH (dorsomedial nucleus of the hypothalamus). ל"תקתוק" השעון אחראים נוירונים יחידים ולא מעגלי נוירונים. כל תקתוק הנמשך כ-24 שעות מורכב מייצור ופירוק של סדרת חלבונים בשני מעגלים הקשורים ביניהם. החלבונים האלה משמשים משוב לגנים האחראים לייצורם.

9.16 לתאר את הקשר בין בלוטת האצטרובל ומלטונין.

ה-SCN ובלוטת האצטרובל שולטים על מחזוריים עונתיים. במהלך הלילה ה-SCN מורה לבלוטת האצטרובל להפריש מלטונין. הפרשת מלטונין ממושכת המתרחשת בחורף גורמת לחיות להתנהג על-פי השלב החורפי במחזור השנתי. נראה שמלטונין משתתף גם בסנכרון מחזורי היממה: ההורמון הזה יכול לסייע לאנשים להסתגל להשפעות של עבודה במשמרות או ליעפת, ואפילו לתאם את מחזורי היממה של עיוורים שהאור אינו יכול לשמש להם סמן שעה.

9.17 לשער מדוע עבודה במשמרות ויעפת משנים את מחזורי היממה.

עבודה במשמרות ויעפת גורמים לשינויים במחזורי היממה בגלל חוסר הסינכרון בין ה-SCN לבין סמני השעה המצויים בסביבה החיצונית.

הוא להתאים את השעון הפנימי לסביבה החיצונית מהר ככל האפשר. אחת הדרכים לעשות זאת היא לנסות ולהציג סמני שעה רבי-עוצמה במועד הנכון. כשחושפים אדם לאור בהיר לפני שמגיעה שעת השפל במחזור היומי של טמפרטורת הגוף (כלומר, שעה או שעתיים לפני המועד הרגיל של יקיצה), מתעכב מחזור היממה האישי; כשהחשיפה לאור מתרחשת אחרי נקודת השפל, מחזור היממה זו קדימה (Dijk et al., 1995). במחקרים אחדים נמצא שחשיפה לאור בשעה הנכונה עוזרת להקל את המעבר לדפוסי יממה חדשים (Boulos et al., 1995). בדומה לכך, אנשים מסתגלים לעבודה במשמרות ביתר מהירות אם התאורה המלאכותית במקום העבודה חזקה יותר ואם בחדר השינה שלהם שורר חושך גמור (Horowitz et al., 2001).

בסעיף הקודם ראינו שיש ראיות ברורות לחשיבותו של ההורמון מלטונין בקביעת מחזוריים עונתיים. ממחקרים עולה שמלטונין קשור גם להסדרת מחזורי היממה. כזכור, מלטונין מופרש בלילה, בשלב שליונקים יומיים כמותו הוא שלב השינה. ואף שמין האדם אינו מצטיין במחזוריים עונתיים ברורים, נשמר אצלנו מחזור היממה של הפרשת מלטונין. ברור אפוא שיש למלטונין תפקיד כלשהו מלבד הסדרה של מחזוריים עונתיים.

נמצא שמלטונין מסוגל להשפיע – באמצעות פעולתו על קולטנים בגרעין העל-כיאזמטי – על הרגישות של נוירוני SCN לסמני שעה, וכן לשנות בעצמו את מקצבי היממה (Gillette & McArthur, 1995; Starkey et al., 1995). החוקרים אינם מבינים לפי שעה מהו התפקיד המדויק שמלטונין ממלא בהסדרת מקצבי יממה, אך הם גילו כבר יישומים מעשיים. הפרשת מלטונין מגיעה לשיאה בדרך כלל בשעה מוקדמת של הלילה, בסמוך למועד שבו הולכים לישון. התברר שמתן מלטונין במועד המתאים (בדרך כלל ממש לפני השינה) מפחית במידה משמעותית את ההשפעות השליליות של יעפת ושל שינויים בשעות העבודה (Arendt et al., 1995; Deacon & Arendt, 1996). בני אדם שהתעוורו כי איבדו את עיניהם או עקב נזק ברשתית שהקיף, מלבד הקנים והמדוכים, גם את תאי הגנגליון מכילי המלנופסין, מחזורי היממה שלהם אינם מסונכרנים. במקרים כאלה מתן מלטונין לפני השינה מסייע בסנכרון מחזורי היממה ובשיפור מחזורי השינה (Skene, et al., 1999).

## שאלות לסיכום הפרק

1. תארו את מהלך שנת הלילה, כלומר את שלבי השינה ומאפייניהם.
2. בחנו את ההשערה שהשינה משמשת לשיקום המוח על-ידי דיון בהשפעות של חסך שינה, פעילות גופנית ופעילות מנטלית. הסבירו מהם תפקידי שנת REM.
3. העריכו את הממצאים התומכים בבקרה הכימית על הירדמות ועל משך השינה ותארו את הבקרה העצבית על ערות.
4. דונו בבקרה העצבית על שנת הגלים האיטיים ועל שנת REM.
5. הסבירו מהם נודדי שינה, אילו תרופות משמשות לטיפול בהם ומהו דום נשימה בשינה.
6. דונו בנקולפסיה ובבעיות הקשורות לשנת REM ולשנת הגלים האיטיים.
7. תארו את מחזורי היממה ודונו במחקר על תפקיד הגרעין העל-כיאזמטי בשליטה על מחזורים אלה.
8. דונו בבסיס הזמן של השעון הפנימי, בבקרה על מקצבים עונתיים ובשינויים הנגרמים במחזורי היממה בעקבות נסיעה לאזור זמן אחר ועבודה במשמרות.

## שאלה למחשבה

עד לא מזמן (במונחים של אבולוציית המין האנושי) נטו אבות אבותינו לשכב לישון עם שקיעת השמש ולהתעורר עם הזריחה. משלמדו להבעיר אש, הם נשארו ערים מאוחר יותר, ללא ספק, וישבו מסביב למדורה. אבל רק משהתפתחו שיטות תאורה זולות ויעילות, אימצו רבים מבני מיננו את ההרגל להישאר ערים עד מאוחר ולהתעורר כמה שעות אחרי הזריחה. בהתחשב בעובדה שהשעון הביולוגי שלנו והמנגנונים העצביים שהוא שולט עליהם התפתחו לפני מיליוני שנים, האם השינויים במחזורי היממה שלנו פוגעים לדעתכם ביכולותינו הגופניות או השכליות?

# רשימת בעלי זכויות היוצרים

אנו מודים לבעלי זכויות היוצרים על הרשות להשתמש בפריטים המופיעים בספר זה ובחומרים הדיגיטליים הנלווים לו.  
We are grateful to the copyright holders who granted their permission to use the items and digital material that appear in, or are associated with, this book.

## תמונת העטיפה

Shutterstock / Martin\_Stuard; Shutterstock / Mriman

עמוד 379

תמונת מבוא פרק 9

Shutterstock / Kateryna Kon

עמוד 383

איור 9.1

איורי קריאייטיב / RioPatuca / Alamy Stock Photo

עמוד 399

איור 9.14

Republished with permission of The Society for Neuroscience, from Aston-Jones, G., and Bloom, F. E., Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle, *The Journal of Neuroscience*, 1981, 1, 876-886. Copyright 1981, The Society for Neuroscience. Permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

עמוד 405

איור 9.20

Reprinted with permission from: Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M., et al., Adenosine: A mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness, *Science*, 1997, 276, 1265-1268. © 1997 The American Association for the Advancement of Science.

עמוד 407

איור 9.23

Sophie Schwartz, Aurélie Ponz, Rositsa Poryazova, Esther Werth, Peter Boesiger, Ramin Khatami, Claudio L. Bassetti; Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain* 2008; 131 (2): 514-522. © 2017 Oxford University Press.

עמוד 416

איור 9.26

Courtesy of Geert DeVries, University of Massachusetts