

Научная статья

УДК 616-092.12

Патогенез галлюцинаций при сонном параличе

Рада Сергеевна Дмитриева, Ольга Владиславовна Левакова,
Максим Александрович Домарев,
Михаил Владимирович Попугайло[✉]

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ pathophis@yandex.ru

Аннотация. Сонный паралич — это состояние непроизвольной неподвижности, возникающее во время быстрого сна, который сопровождается «призрачными» галлюцинациями и сильными реакциями страха и тревоги. В данной статье описываются нейрофармакологические механизмы этих галлюцинаторных переживаний. Обращается внимание на роль рецептора серотонина 5-HT_{2A}R в их реализации. Исследования показали, что активация 5-HT_{2A}R может вызывать зрительные галлюцинации, мистические, субъективные состояния и внетелесные переживания. Галлюцинаторные переживания, вызванные серотонином, имеют тенденцию быть «снопоподобными», когда у переживающего появляется понимание, что он галлюцинирует. Предположительно существует механизм, посредством которого серотонин может быть функционально вовлечен в создание галлюцинаций сонного паралича и реакций страха посредством активации 5-HT_{2A}R. Кроме того, в данной статье приводятся рассуждения о влиянии орбитофронтальной коры, богатой рецепторами 5-HT_{2A}, на зрительные пути во время сонного паралича, по сути, на формирование галлюцинаций. Также приводится информация о том, как данный процесс может стать порочным кругом, посредством формирования обратных связей «страх — серотонинергическая система».

Ключевые слова: сонный паралич, галлюцинации, серотонин, дофамин, порочный круг, фаза быстрого сна, орбитофронтальная кора, миндалевидное тело, лимбическая система, рецепторы

Для цитирования: Патогенез галлюцинаций при сонном параличе / Р. С. Дмитриева, О. В. Левакова, М. А. Домарев, М. В. Попугайло // Вестник УГМУ. 2022. № 3–4. С. 23–30.

Original article

Pathogenesis of Hallucinations in Sleep Paralysis

Rada S. Dmitrieva, Olga V. Levakova, Maksim A. Domarev,
Mikhail V. Popugailo [✉]

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

[✉] pathophis@yandex.ru

Abstract. Sleep paralysis is a state of involuntary immobility that occurs during REM sleep, which is accompanied by “ghostly” hallucinations and strong reactions of fear and anxiety. This article presents the neuropharmacological mechanisms of these hallucinatory experiences. Attention is drawn to the role of the serotonin 5HT_{2A} R receptor in their implementation. Studies have shown that activation of 5-HT_{2A}R can cause visual hallucinations, mystical, subjective states and out-of-body experiences. Hallucinatory experiences caused by serotonin tend to be “dreamlike” when the experiencer has an understanding that he is hallucinating. Presumably, there is a mechanism by which serotonin can be functionally involved in the creation of hallucinations of sleep paralysis and fear reactions through the activation of 5-HT_{2A}R. In addition, this article discusses the influence of the orbitofrontal cortex, rich in 5-HT_{2A} receptors, on the visual pathways during sleep paralysis, in fact, on the formation of hallucinations. Also information is provided on how this process can become a vicious circle, through the formation of feedback “fear — serotonergic system”.

Keywords: sleep paralysis, hallucinations, serotonin, dopamine, vicious circle, REM sleep phase, orbitofrontal cortex, amygdala, limbic system, receptors

For citation: Dmitrieva RS, Levakova OV, Domarev MA, Popugaylo MV. Pathogenesis of hallucinations in sleep paralysis. *Bulletin of USMU*. 2022; (3–4):23–30. Russian.

Антигон:

Бедная малютка.

Слыхал я, хоть не верил, что являться

Нам могут мертвецы. Коль это так,

Я видел мать твою прошедшей ночью, —

Сон никогда так не был с жизнью схож!

Шекспир. Зимняя сказка, акт III, сцена III

(пер. Т. Щепкиной-Куперник)

Введение. Во время сна с быстрым движением глаз (REM) люди видят яркие, запоминающиеся сны. Если бы человек разыгрывал эти сны, он бы рисковал навредить себе. У мозга есть гениальное решение — на фоне акти-

вирования коры больших полушарий (КБП), блокируются ее эфферентные влияния на мышцы, что оставляет тело человека временно парализованным. В этом участвуют варолиев мост и гипоталамус, которые подавляют тонус скелетных мышц через интернейроны спинного мозга, через тормозные нейротрансмиттеры гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и глицин. Однако есть и исключение — глазные мышцы, активация которых приводит к быстрой двигательной активности глаз (REM sleep) [1]. Тем не менее чувственные восприятия и двигательные аспекты быстрого сна могут иногда разделяться, так что спящий начинает просыпаться до того, как мышечный паралич ослабевает. Результатом является состояние, называемое сонным параличом, при котором человек временно парализован, но при этом бодрствует. Другими словами, сонный паралич — это уникальное диссоциированное состояние с одновременными элементами как быстрого сна, так и бодрствования, когда спящий обездвижен, но перцептивно бодрствует [2]. Необходимо отметить, что в механизмах сонного паралича много неясного и спорного, вплоть до того, как оценивать это явление — признавать его физиологическим или проявлением патологии. По данному вопросу существует множество различных точек зрения.

Цель — на основе анализа литературных источников о сонном параличе описать современные представления о его происхождении, патогенезе, особенностях нейрофармакологии. Проанализировать, насколько обоснованы заявления о том, что данные галлюцинации являются патологией или их следует отнести к вариантам нормы.

Материалы и методы. Анализ научных статей, их сравнение и обсуждение проводились с помощью поисково-информационных баз данных (PubMed, eLibrary) методом поиска. Проанализировано 20 источников, в которых была освещена данная тема.

Результаты и обсуждение. В различных исследованиях было показано, что во время сонного паралича возникает десинхронизация между двигательным и сенсорным восприятием, что приводит к нарушению проведения возбуждения от органа или ткани в центральную нервную систему (ЦНС) [3]. Это может привести к искажению образа тела, вызывая функциональное нарушение мультисенсорной обработки тела и себя в височно-теменном соединении (ВТС) и правой верхней теменной доле — структурах, имеющих решающее значение для построения нервной системой представления о теле [4]. Вполне вероятно, что галлюцинации сонного паралича возникают в результате взаимодействия нескольких систем мозга и синергетического влияния нескольких механизмов. Активация рецептора серотонина 2A (5-HT_{2A}R) может играть важную роль в создании этих галлюцинаций [5].

Нейропептид циркадной системы орексин, образующийся клетками латерального гипоталамуса, стимулирует OX1 рецепторы, тем самым активируя инозитол-3-фосфатную систему, что приводит к возбуждению клетки

и усилению экспрессии в нейроне возбуждающих N-метил-D-аспартатных рецепторов глутаминовой кислоты, что играет важную роль в поддержании бодрствования [6]. Орексиновые нейроны активируются, когда повышается уровень света и инактивируются, когда уровень света снижается [7]. Нейродегенеративная потеря этих нейронов бодрствования приводит к изнурительному расстройству сна — нарколепсии. Орексиновые нейроны также проецируются в дорсальное ядро шва, чтобы возбуждать серотониновые (5-НТ) нейроны [8]. Одной из особенностей серотониновых нейронов в ядре шва является то, что они перестают возбуждаться во время REM-сна, что позволяет предположить, что ядро шва функционирует как тормозная зона REM-сна [9].

Активация рецепторов серотонина 2 А и их роль в возникновении галлюцинаций. В зрительной коре имеется большое количество 5-НТ_{2А}-серотониновых рецепторов, активация которых вызывает зрительные галлюцинации за счет повышения возбудимости коры, и другие зрительные реакции коры [10].

Рецепторы серотонина 2 А также находятся и в лимбической системе, в которой работают через Gq белок, активируя инозитол-3-фосфатную систему, которая обеспечивает активацию протеинкиназ и фосфорилирование внутриклеточных структурных белков и ферментов. Это приводит к возбуждению нейронов, тем самым вызывая эмоцию тревоги [11]. Люди с более высокой активностью серотонина, как правило, более боязливы. Исследования показали, что рецепторы 5-НТ_{2А} оказывают влияние на медиальные префронтальные области, которые регулируют активность миндалевидного тела во время реакции «бей или беги». Обобщая вышесказанное, 5-НТ_{2А}-рецепторы управляют как зрительными галлюцинациями, так и эмоциональным окрашиванием вроде бы «бессмысленных» сигналов (таких как страх) [12].

При пробуждении активируются нейроны, которые продуцируют орексин, рецепторы которого находятся как в гипоталамусе, так и в ядрах шва (в так называемой зоне торможения быстрого сна); в ядрах шва орексиновые нейроны возбуждают нейроны, продуцирующие серотонин, которые способствуют возбуждению коры. Таким образом, активируется серотонинергическая система (фазовое повышение уровня серотонина) [13]. Серотонин сам по себе не является галлюциногенным. Его метаболиты воздействуют на 5 НТ_{2А}-рецепторы, чрезмерная активация которых во время REM-сна может привести к значительному повышению возбудимости коры, что сопровождается галлюцинациями. Это сопровождается повышенным высвобождением глутамата в неокортексе. Тем самым стимулируются лобно-стриатумные глутаматергические пути, что еще больше активирует лимбическую систему [14]. К тому же усиленное высвобождение глутамата повышает пре-синаптическую активность по сравнению с постсинаптической, что обуславливает атонию.

Серотонинергические галлюцинации и перцептивные состояния сонного паралича. Серотонинергическая и дофаминергическая передачи находятся

в реципрокных отношениях, следовательно, стимуляция 5-НТ₂ рецепторов, стимулируя серотонинергическую систему, приводит к снижению эффектов дофамина. При этом снижается дофаминергическая передача по мезокортикальному пути, что приводит к тому, что галлюцинации приобретают нереалистичную картину подобно сновидениям [15].

Галлюцинации сонного паралича имеют тенденцию быть «подобными снам», причем до такой степени, что само событие иногда интерпретируется как сон, особенно в культурах, в которых нет объяснения или социально-когнитивной основы для переживаний [16]. Более того, во время сонного паралича больной может полностью осознавать, что он на самом деле галлюцинирует.

Сонный паралич включает в себя ряд симптомов, связанных с активацией серотонинергической системы, которые проявляются повышенной бдительностью, чувством беспомощности и страха. Страх, в свою очередь, по обратным связям усиливает выброс серотонина, следовательно, процесс приобретает характер порочного круга [5].

С одной стороны, серотонин действует как блокирующая система чувства тревоги (или система «пока не паникуйте»), в которой дистальные угрозы вызывают тревогу через миндалевидное тело и лобную кору, в то же время сдерживая преждевременную активацию (PAG) реакций «бей или беги» через серотониновые 5 НТ₂ А-рецепторы в ядрах шва. С другой стороны, когда угрозы являются проксимальными (например, вера в неизбежную смерть или гипоксия) серотонин активирует PAG («бей или беги»), что приводит к паническим реакциям [17].

Миндалевидное тело, богатое рецепторами 5-НТ₂А, связано с орбитофронтальной корой и может служить важным источником информации для нее об афферентной ценности стимулов. Орбитофронтальная кора представляет собой тесно связанный ассоциативный центр, который получает информацию от различных сенсорных модальностей, включая лимбические центры [18]. Рецепторы 5-НТ₂А плотно сконцентрированы в орбитофронтальной коре и во время сонного паралича 5-НТ₂А-индуцированная цепь страха через орбитофронтальную кору, напрямую влияет на зрительные пути и, следовательно, на развитие галлюцинаций и придает им эмоциональную окраску в зависимости от эмоционального состояния человека (депрессия, усталость) [19]. Эта активация мозговой системы позволяет интерпретировать внутренние ощущения и неоднозначные сигналы как угрожающие и внешне обусловленные.

Также существует теория, что люди с повышенной плотностью 5-НТ₂А-рецепторов более склонны к галлюцинациям во время сонного паралича. Эти галлюцинации могут быть связаны с экспрессией гена НТ₂А на длинном плече хромосомы 13, который обеспечивает более высокую плотность рецепторов [20].

Выводы. Таким образом, на основании анализа литературных источников можно говорить о том, что в патогенезе сонного паралича важную роль играет целый комплекс нейрогуморальных структур, которые представляют собой систему взаимодействий, включая прямые и обратные связи, а также характеризуют десинхронизацию мозговой и мышечной активности во время фазы быстрого сна. Сонный паралич хоть и вызывает сильный страх и тревогу, однако многие авторы считают, что подавляющее большинство эпизодов носят доброкачественный характер и не связаны с серьезной патологией. Признается, что часто нет необходимости в лечении сонного паралича, за исключением случаев повторяющихся эпизодов страха. Кроме того, сонный паралич можно научиться контролировать, ведь стресс и нарушенный режим сна — это основные факторы, которые вызывают данное состояние, с которыми можно бороться, не прибегая к помощи специалистов.

Список источников

1. Jalal B., Ramachandran V. S. Sleep paralysis and the bedroom intruder: the role of the right superior parietal, phantom pain and body image projection // *Med Hypotheses*. 2014. No 83. P. 755–757.
2. Comparative Prevalence of Isolated Sleep Paralysis in Kuwaiti, Sudanese, and American College Students / A. Awadalla, G. Al-Fayez, M. Harville [et al.] // *Psychological Reports*. 2004. Vol. 95, Iss. 1. P. 317–322.
3. Neurodegenerative disease status and postmortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study / A. Iranzo, E. Tolosa, E. Gelpi [et al.] // *Lancet Neurol*. 2013. Vol. 12. P. 443–453.
4. Evarts E. V. Temporal patterns of discharge of pyramidal tract neurons during sleep and waking in the monkey // *J Neurophysiol*. 1964. Vol. 27. P. 152–171.
5. Peever J., Luppi P. H., Montplaisir J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder // *Trends Neurosci*. 2014. Vol. 37. P. 279–288.
6. Exclusive postsynaptic action of hypocretin-orexin on sublayer 6b cortical neurons / L. Bayer, M. Serafin, E. Eggermann [et al.] // *J Neurosci*. 2004. Vol. 24. P. 6760–6764.
7. Pessoa L., Adolphs R. Emotion processing and the amygdala: from a ‘low road’ to ‘many roads’ of evaluating biological significance // *Nat Rev Neurosci*. 2010. Vol. 11. P. 773–783.
8. Sleep Paralysis, a Medical Condition with a Diverse Cultural Interpretation / E. Olunu, R. Kimo, E. Olufunmbi Onigbinde // *Int J Appl Basic Med Res*. 2018. Vol. 8, Iss. 4. P. 272.
9. Gaebel W., Zielasek J. Future classification of psychotic disorders // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009. Vol. 259. P. 213–218.

10. A twin and molecular genetics study of sleep paralysis and associated factors / D. Denis, C. C. French, R. Rowe [et al.] // *J Sleep Res.* 2015. Vol. 24. P. 438—446.
11. LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala // *Cell Mol Neurobiol.* 2003. Vol. 23. P. 727—738.
12. Brooks P. L., Peever J. H. Identification of the transmitter and receptor mechanisms responsible for REM sleep paralysis // *J Neurosci.* 2012. Vol. 32. P. 9785—9795.
13. Mechanisms of REM sleep in health and disease / J. J. Fraigne, K. P. Grace, R. L. Horner // *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2014. Vol. 20, Iss. 6. P. 527—532.
14. Baland J. The neuropharmacology of sleep paralysis hallucinations: serotonin 2A activation and a novel therapeutic drug // *Psychopharmacology.* 2018. Vol. 235. P. 3083—3091.
15. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy / R. B. Kornum, M. Kawashima, J. Faraco [et al.] // *Nat Genet.* 2015. Vol. 43. P. 66—71.
16. Multimodal imaging of human early visual cortex by combining functional and molecular measurements with fMRI and PET / F. Gerstl, C. Windischberger, M. Mitterhauser // *Neuroimage.* 2008. Vol. 41. P. 204—211.
17. Rosen J. B., Schulkin J. From normal fear to pathological anxiety // *Psychol Rev.* 1998. Vol. 105. P. 325—350.
18. Wirth K. J., Steinmeyer K., Ruetten H. Sensitization of upper airway mechanoreceptors as a new pharmacologic principle to treat obstructive sleep apnea: investigations with AVE0118 in anesthetized pigs // *Sleep.* 2013. Vol. 36. P. 699—708.
19. Fukuda K., Ogilvie R. D., Takeuchi T. Recognition of sleep paralysis among normal adults in Canada and in Japan // *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000. Vol. 54. P. 292—293.
20. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study / R. Boissard, D. Gervasoni, M. H. Schmidt [et al.] // *Eur J Neurosci.* 2002. Vol. 16. P. 1959—1973.

Сведения об авторах

Рада Сергеевна Дмитриева — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Ольга Владиславовна Левакова — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Максим Александрович Домарев — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Михаил Владимирович Попугайло — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: pathophis@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4820-5964>.

Information about the authors

Rada S. Dmitrieva — Student of the Medical and Preventive Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Olga V. Levakova — Student of the Medical and Preventive Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Maksim A. Domarev — Student of the Medical and Preventive Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Mikhail V. Popugaylo — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of Department of Pathological physiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: pathophis@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4820-5964>.