

Dobosiewicz Anna Maria, Braun Daria, Kromrych Kamila, Puszcz Hubert, Ziółkowska Kalina, Kozłowska Maja. ADAPTIVE MECHANISMS OF HOMEOSTASIS DISORDERS. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(8):247-255. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.846458> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4722>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Authors 2017;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 01.08.2017. Revised: 02.08.2017. Accepted: 22.08.2017.

MECHANIZMY ADAPTACYJNE ZABURZEŃ HOMEOSTAZY

ADAPTIVE MECHANISMS OF HOMEOSTASIS DISORDERS

**Anna Maria Dobosiewicz¹, Daria Braun, Kamila Kromrych, Hubert Puszcz,
Kalina Ziółkowska, Maja Kozłowska²**

¹Koło Naukowe przy Zakładzie Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Collegium Medicum UMK, Toruń, Bydgoszcz, Polska/ Scientific Circle at Department of Hygiene, Epidemiology and Ergonomics. Division of Ergonomics and Exercise Physiology, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland

²SKN Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Collegium Medicum UMK, Toruń, Bydgoszcz, Polska

Streszczenie

Zdolnością do zachowania stałego środowiska wewnętrznego organizmu, wbrew czynnikom zewnętrznym jak i wewnętrznym, które tą stałość mogą naruszać, definiuje się jako homeostazę. Udowodnioną naukowo wpływ na homeostazę ma cykliczność procesów biologicznych, zwana inaczej rytmemi dobowymi. Organizm człowieka podlega rytmom dobowym. Znajduje to odzwierciedlenie w funkcjonowaniu autonomicznego układu nerwowego oraz sercowo – naczyniowego. Przykładem, jaki wpływ na homeostazę organizmu mogą mieć zaburzenia rytmów dobowych, jest stosowana przez wielu badaczy deprywacja snu.

Słowa kluczowe - homeostaza, autonomiczny układ nerwowy, układ sercowo – naczyniowy, rytmy dobowe, deprywacja snu

Abstract

The ability to preserve a permanent level of internal environment in a human organism, against internal and external factors, which could breach the consistency, can be define as homeostasis. Scientific proven influence on the homeostasis has the periodicity of biological processes, which is also called circadian rhythm. The effect of circadian rhythm is also to see in the functioning of autonomic nervous system and cardiovascular system. Sleep deprivation is an example of how the disorders in circadian rhythm could have the influence on the homeostasis.

Key words - homeostasis, autonomic nervous system, cardiovascular system, circadian rhythm, sleep deprivation

WSTĘP

Homeostazą organizmu nazywamy zdolność do zachowania stałego środowiska wewnętrznego mimo iż występuje działanie czynników zarówno zewnętrznych jak i wewnętrznych. Homeostaza uzależniona jest m.in. od sprawnego funkcjonowania mechanizmów regulacyjnych związanych z rytmicznością wielu procesów życiowych. Cykliczność procesów życiowych nazywana jest rytmami dobowymi i w zależności od długości trwania tych rytmów mogą zostać one podzielone na:

- rytmy ultradobowe (ultradialne), są to oscylacje o różnym czasie trwania.
- rytmy okołodobowe (circadianne), oscylacje trwające 24 godziny
- rytmy infradobowe (infradianne), oscylacje te są bardzo zróżnicowane pod względem długości trwania. Trwają dłużej niż 28 godzin. Możemy wyróżnić:
- rytmy okołotygodniowe np. społecznie uwarunkowane oscylacje dotyczące organizacji zawodowego, rodzinnego czy towarzyskiego życia człowieka
- rytmy okołomiesięczne np. cykl hormonalny u kobiet
- rytmy okołoroczne, sezonowe, są one związane z wpływem poszczególnych pór roku na cykliczność oraz zmienność zachowań i wielu funkcji fizjologicznych np. występowanie depresji sezonowej [1,2].

Prawidłowe funkcjonowanie organizmu człowieka jest uzależnione od okołodobowej zmienności parametrów fizjologicznych. Pozwala to na dostosowanie wielu procesów wewnętrznych do zmieniających się cyklicznie warunków środowiskowych, wynikających z ruchu obrotowego Ziemi. Najlepiej poznanymi rytmami okołodobowymi człowieka są:

- rytm sen–czuwanie
- okołodobowa zmienność temperatury głębokiej ciała
- zmiany ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości skurczów serca
- zmiany wydzielania hormonów: m.in. melatoniny, kortyzolu, hormonu wzrostu, prolaktyny [3].

Wewnętrzny oscylator, czyli tzw. „zegar biologiczny” generuje odpowiedź przez wzgląd na to, iż rytmy biologiczne charakteryzuje endogenne pochodzenie, co oznacza, że nie są one prostą odpowiedzią na cyklicznie występujące zmiany oświetlenia.

Model zegara biologicznego składa się z poniższych elementów:

1. Zegara właściwego:

- u człowieka rolę tę pełni parzyste jądro nadskrzyżowaniowe (*suprachiasmaticnuclei*- SCN), zlokalizowane bilateralnie w przedniej części podwzgórza nad skrzyżowaniem nerwów wzrokowych;
- w skład zegara wchodzi dwa sprzężone ze sobą systemy generowania rytmiczności – oscylatory, funkcjonujące w obrębie neuronu SCN.

2. Dróg przychodzących (afferentnych) do SCN (wejście INPUT):

- szlak siatkówkowo-podwzgórzowy, którym dociera informacja o fazie synchronizatora środowiskowego światło-ciemność,
- szlak kolankowo-podwzgórzowy, którym dociera informacja o fazie synchronizatorów pozawzrokowych,
- szlak łączący twór siatkowaty z SCN, który przekazuje przede wszystkim informacje sensoryczne,
- szlaki łączące przegrodę, hipokamp, podwzgórze i przedwzgórze z SCN, przekazujące informacje o środowisku wewnętrznym organizmu,
- szlaki łączące limbiczną część przodomózgowia z SCN, które dostarczają informacji o stanie pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego.

3. Dróg wychodzących (eferentnych) z SCN (wyjście OUTPUT):

- włókna nerwowe z SCN biegną do przodomózgowia i innych jąder podwzgórza (m.in. jądra przykomorowego, jądra nadwzrokowego, przedniego obszaru podwzgórza);
- w strukturach docelowych dochodzi do przetworzenia sygnału oscylatora w rytmiczny sygnał efektorowy w postaci różnych rytmów okołodobowych np. zmian stężenia hormonów we krwi, temperatury głębokiej ciała czy ciśnienia tętniczego krwi [4-7].

Synchronizatory zewnętrzne, czyli czynniki środowiskowe, regulują zegar biologiczny.

Najważniejszym synchronizatorem rytmu dobowego jest światło. Rolę dawców czasu mogą również pełnić zmiany temperatury i wilgotności.

Okolodobowa zmienność czynności autonomicznego układu nerwowego i układu sercowo-naczyniowego

Najnowsze doniesienia naukowe dostarczają informacji o istnieniu zegarów peryferyjnych w wielu narządach i tkankach, które są zależne od działania zegara biologicznego.

W kardiomiocytach i komórkach mięśni gładkich, które są komórkami należącymi do układu

sercowo-naczyniowego, właśnie te zegary peryferyjne możemy znaleźć. Rozwój chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z otyłością, cukrzycą czy bezdechem sennym, może być spowodowany zaburzoną synchronizacją pomiędzy zegarami obwodowymi a centralnym.

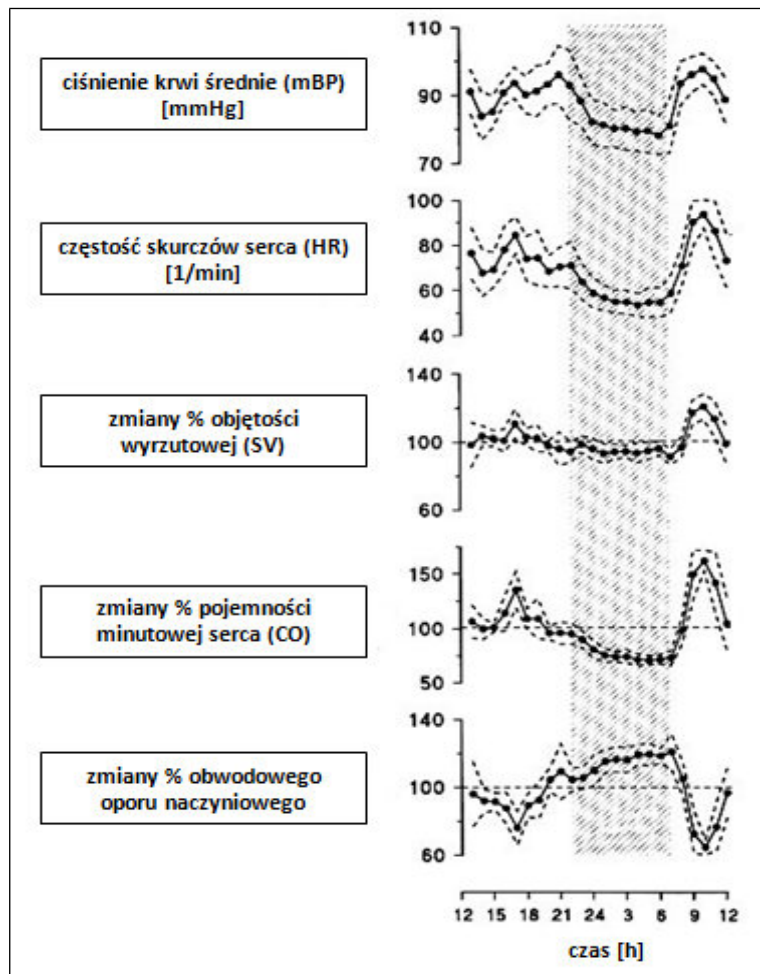
Równowaga współczulno-przywspółczulna autonomicznego układu nerwowego charakteryzuje się wyraźną rytmiką okołodobową. W okresie aktywności, w ciągu dnia, dominuje układ współczulny, nocą obserwuje się dominację układu przywspółczulnego, jednak dominacja AUN ulega zmianie w zależności od różnych stadiów snu. W czasie snu wolnofalowego, czyli NREM, dominuje układ przywspółczulny. Somers i wsp. wykazali, że aktywność układu współczulnego oceniana metodą mikroneurografii jest wyższa podczas fazy szybkich ruchów gałek ocznych (REM) niż podczas wszystkich stadiów NREM, a także istotnie przewyższa poziom aktywności układu współczulnego podczas zaszczuwania [8]. Bezpośrednio przed obudzeniem, czyli w drugiej części nocy, dominuje ilość snu REM, powoduje to powstanie wniosku, który mówi o tym, że istnieje związek między aktywacją układu współczulnego podczas snu REM a większą częstością epizodów sercowo-naczyniowych w godzinach porannych niż w pozostałych porach dnia [9]. Na potwierdzenie tego postulatu można przytoczyć wyniki badań wskazujące, że markery aktywności układu współczulnego, tj. adrenaliny, noradrenaliny czy kortyzolu, osiągają najwyższe wartości w godzinach porannych, co koreluje ze zwiększonym występowaniem incydentów niedokrwiennych serca lub mózgu właśnie w tej porze dnia.

Rytm dobowy determinuje wiele parametrów hemodynamicznych zarówno w spoczynku jak i np. podczas trwania wysiłku fizycznego.

Ciśnienie tętnicze krwi, jest jednym z parametrów hemodynamicznych, który podlega okołodobowej zmienności. Mechanizmy regulujące zmienność ciśnienia stanowią aktualny przedmiot rozważań naukowych. Zjawiskiem „morning surge” nazywamy wzrost ciśnienia o 20-25 mm Hg u młodych, zdrowych osób, zaraz po przebudzeniu. Dochodzi do pobudzenia receptorów alfa odpowiedzialnych za skurcz naczyń oraz niewielkiego wzrostu wydzielania adrenaliny i noradrenaliny, to z kolei powoduje wzmożoną aktywność układu współczulnego, która przyczynia się do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Poza wzmożoną aktywnością układu współczulnego, wpływ na wzrost ciśnienia tętniczego krwi ma również wzrost częstości skurczów serca czy obniżenie aktywności przywspółczulnej. Ciśnienie tętnicze krwi w czasie trwania snu ulega obniżeniu, najniższe wartości osiąga pomiędzy 3:00 a 6:00 rano. Profil „dippers” to fizjologiczne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi w czasie snu o 10%, nie więcej jednak niż o 20% wartości ciśnienia w ciągu dnia. Pacjenci, u których nie obserwuje się nocnego spadku ciśnienia o 10% wartości wyjściowej nazywani są „non - dippers”. Brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego krwi, obserwowany jest u osób, u których z różnych powodów dochodzi do zakłócenia naturalnego rytmu ciśnienia tętniczego krwi np. u pacjentów z pierwotnym jak i wtórnym nadciśnieniem tętniczym co może mieć związek ze wzmożoną aktywnością adrenergiczną podczas snu. Brak nocnego-fizjologicznego spadku wartości ciśnienia tętniczego krwi często jest powiązany z zwiększonym ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki badań wskazują, że pomiędzy godziną 6:00 a 12:00 obserwuje się 40% większe ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego, 29% nagłej śmierci sercowej, 49% udaru mózgu. Profil „extreme dippers”, który oznacza nocny spadek wartości ciśnienia przekraczający 20%, jest najrzadziej występującym. Obserwuje się go u osób ze zmianami niedokrwiennymi w obrębie istoty białej mózgu [10-15].

Okołodobowa zmienność ciśnienia tętniczego krwi determinowana jest przez czynniki zewnętrzne m.in: jakość i czas trwania snu, aktywność fizyczną, dietę oraz czynniki wewnętrzne: aktywność autonomicznego układu nerwowego czy układu renina-angiotensyna-aldosteron [16-19].

Jeszcze wiele innych parametrów opisujących stan czynnościowy układu sercowo-naczyniowego jest determinowanych przez okołodobową zmienność aktywności autonomicznego układu nerwowego. Mowa tu o np. częstości skurczów serca (HR), pojemności minutowej serca (CO), objętości wyrzutowej (SV) czy oporze naczyniowym.



Rycina 1. Dobowe zmiany wybranych parametrów układu sercowo-naczyniowego (źródło: Veerman [20], zmodyfikowana)

Badania skupiające się na rytmice dobowej częstości skurczów serca (HR) dostarczają informacji, że wzrasta ona rano zaraz po przebudzeniu osiągając wartość maksymalną między godziną 10 a 12. Inne doniesienia naukowe mówią o drugim wzroście HR, który pojawia się w godzinach popołudniowych. Następnie rytm serca stopniowo obniża się utrzymując niższy

poziom podczas snu. Z badań przeprowadzonych przez Veerman i wsp., którzy oceniali dobowy profil parametrów hemodynamicznych u 8 zdrowych osób, zaobserwowano, w godzinach nocnych, spadek pojemności minutowej serca (CO) o 29% i objętości wyrzutowej (SV) o 7% oraz wzrost całkowitego oporu naczyniowego o 22% w porównaniu do wartości uzyskanych w ciągu dnia. Autorzy stwierdzili również, że dobowe wahania CO i SV w znacznym stopniu zależą od dziennej aktywności fizycznej osób badanych [20, 21].

Wpływ deprivacji snu na układ sercowo-naczyniowy i autonomiczny układ nerwowy – aktualny stan wiedzy.

Można przypuszczać, że przez wzgląd na występowanie zegara biologicznego i jego istotną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu, zakłócenia w jego funkcjonowaniu mogą powodować negatywne skutki dla zdrowia człowieka. Okołodobowa czynność autonomicznego układu nerwowego (AUN) jest podstawą dla zachowania stałości środowiska wewnętrznego oraz odruchowej regulacji m.in. układu sercowo-naczyniowego. Głównym celem tej regulacji, jest dostosowanie pracy serca oraz wartości ciśnienia tętniczego krwi do zmieniających się warunków fizjologicznych i patofizjologicznych na drodze odruchowej, najczęściej za pośrednictwem ujemnych sprzężeń zwrotnych z udziałem ośrodkowych i obwodowych struktur AUN.

Analizę dostępnego piśmiennictwa dotyczącego wpływu deprivacji snu na układ sercowo-naczyniowy i autonomiczny układ nerwowy przeprowadzono przeszukując bazę PubMed używając następujących słów kluczowych: *sleepdeprivation, autonomicnervous system i cardiovascularmodulation*.

Informacje jakie można uzyskać z piśmiennictwa na temat funkcjonowania układu sercowo – naczyniowego oraz autonomicznego układu nerwowego, podczas deprivacji snu, są niejednoznaczne. Na odmienne wyniki, a czasem także przeciwstawne, może mieć wpływ zastosowany protokół badania, który uwzględnia m.in. takie czynniki jak: płeć osób badanych, czas trwania deprivacji, oraz prowadzenie eksperymentu w warunkach stresu.

Tobaldini i współautorzy doszli do wniosków, że zastosowana przez nich 26 godzinna deprivacja snu wzmacnia aktywność części współczulnej autonomicznego układu nerwowego oraz występuje zwiększone wydzielanie mediatorów stanu zapalnego – interferonu IFN- γ [22].

W badaniach przeprowadzonych przez Paganiego zostało dowiedzione, że deprivacja snu, która jest przeprowadzona w warunkach pozbawionych stresu, nie powoduje zmian w funkcjonowaniu AUN. W tym przypadku, deprivacja snu trwała 24 godziny i nie zaobserwowano również znamienych różnic w wartościach ciśnienia tętniczego krwi [23].

Podczas 60 godzinnej deprivacji snu zaobserwowano jej wpływ na czynność autonomicznego układu nerwowego w zakresie mechanizmów regulacyjnych układu sercowo - naczyniowego, co skutkowało obniżeniem wartości HR w skutek wzmożonej aktywności układu przywspółczulnego [24].

Zhong i współautorzy zbadali 18 zdrowych ochotników poddając ich uprzednio 36 godzinnej deprivacji snu. Uzyskali wyniki świadczące o tym, że deprivacja snu zaburza równowagę współczulno-przywspółczulną, co z kolei powoduje wzmożoną aktywność układu współczulnego. Zaobserwowano również obniżenie czułości odruchu z baroreceptorów tętnicznych [25].

Oprócz płci osób badanych oraz czasu trwania deprivacji snu, wpływ na wyniki badań mają również zastosowane metody oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego. Metody te można podzielić na pośrednie oraz bezpośrednie. Do metod bezpośrednich zaliczamy m.in.

- oznaczanie stężeń amin katecholowych w dobowej zbiorce moczu
- oznaczanie noradrenaliny w osoczu krwi żyłnej (duża zmienność pomiarów, więc niezbędne jest kilkukrotne dokonywanie pomiarów)
- dożylnie podanie noradrenaliny znakowanej izotopem [26,27].

Metody pośrednie są nieinwazyjne oraz występuje powtarzalność wyników zarówno podczas kilkukrotnego wykonywania badań w ciągu dnia, jak i w przeciągu dłuższego czasu. Do tego rodzaju metod zaliczamy m.in. zestaw testów Ewinga oraz test pionizacji biernej (tilt-test). Za pomocą metod pośrednich możemy ocenić odruchową regulację układu sercowo-naczyniowego [26,27].

PODSUMOWANIE

Przytoczone badania wskazują, że deprivacja snu wpływa na homeostazę organizmu. Może powodować jej zaburzenia np. pod postacią wzrostu wartości ciśnienia tętniczego krwi poprzez zwiększone wydzielanie mediatorów stanu zapalnego. Dodatkowo obserwuje się osłabienie czułości odruchu z baroreceptorów zatokowych, które pełnią kluczową rolę w krótkotrwałej regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Istotne jest również zauważenie faktu, że deprivacja snu wpływa na równowagę współczulno – przywspółczulną, wzmagając aktywność części współczulnej autonomicznego układu nerwowego.

BIBLIOGRAFIA

1. Cugini P.: Chronobiology: principles and methods. Ann Inst Super Sanita 1993; 29, 4: 483-500
2. Andrys-Wawrzyniak I., Jabłecka A.: Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce w medycynie (Część II). Farmacja Współczesna 2008; 1: 156- 168
3. Morris Ch. J., Aeschbach D., Scheer F.: Circadian System, Sleep and Endocrinology. Mol Cell Endocrinol. 2012; 5, 349(1): 91–104
4. Pevet P., Pitrosky B., Vuillez P., Jacob N., Teclemariam-Mesbah R., Kirsch R. et al: The suprachiasmatic nucleus: the biological clock of all seasons. Prog Brain Res 1996; 111: 369- 384

5. Toh K. L.: Basic Science Review on Circadian Rhythm Biology and Circadian Sleep Disorders. *Ann AcadMedSingapore* 2008; 37: 662- 668
6. Andrys-Wawrzyniak I., Jabłeczka A.: Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce w medycynie (Część I). *Farmacja Współczesna* 2008; 1: 94- 108
7. Tafil-Klawe M., Klawe J. J.: Wykłady z fizjologii człowieka. Wydawnictwo PZWL 2009
8. Somers V.K., Dyken M.E., Mark A.L., Abboud F.M. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 303–307.
9. Prejbisz A., Kabat M., Kluk M., Januszewicz A.: Zaburzenia snu a nadciśnienie tętnicze. *Arterial Hypertension* 2010, vol. 14, no 5: 411–419.
10. [O'Brien E.](#), [Sheridan J.](#), [O'Malley K.](#): Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 13: 397
11. Abramczyk P., Gaciong Z.: Od chronobiologii do chronofarmakoterapii nadciśnienia tętniczego. *ChorobySercaINaczyń* 2005; 2 (4): 194- 199
12. Okutucu S., Karakulak U. N., Kabakci G.: Circadian blood pressure pattern and cardiac autonomic functions: different aspects of same pathophysiology. *AnadoluKardiyolDerg* 2011; 1: 168- 173
13. Kario K., Shimada K.: Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *ClinExpHypertens* 2004; 26: 177–189.
14. Cohen M.C., Rohtla K.M., Lavery C.E. et al.: Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1512–1516
15. Elliott W.J.: Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992–996
16. Goch A., Ogórek M., Goch J. H.: Wartość kliniczna oceny dobowego rytmu ciśnienia tętniczego. *Pol. Merk. Lek.* 2008, 24 (143): 381- 384
17. Cuspidi C., Meani S., Salerno M., Valerio C., Fusi V., Severgnini B., Lonati L., Magrini F., Zanchetti A. : Reproducibility of nocturnal blood pressure fall in early phases of untreated essential hypertension a prospective observation study. *J. Hum. Hypertens.* 2004, 18 (7): 503-509
18. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W., Dassi S., Tinelli M., Baselli G., Cerutti S., Lombardi F., Pagani M. Malliani A.: Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation.* 1990;81:537-547
19. [Portaluppi F.](#), [Tiseo R.](#), [Smolensky M.H.](#), [Hermida R.C.](#), [Ayala D.E.](#), [Fabbian F.](#): Circadian rhythms and cardiovascular health. [Sleep Med Rev.](#) 2012, 16(2): 151-166

20. Veerman D.P., Imholz B.P.M., Wieling W., Wesseling K.H., Montfrans G.A.: Circadian profile of systemic hemodynamics. *Hypertension* 1995; 26: 55-59
21. [Guo Y.F.](#), [Stein P.K.](#): Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. [Am Heart J.](#) 2003 May;145(5): 779-86.
22. [Tobaldini E](#), [Cogliati C](#), [Fiorelli EM](#), [Nunziata V](#), [Wu MA](#), [Prado M](#), [Bevilacqua M](#), [Trabattoni D](#), [Porta A](#), [Montano N.](#): One night on-call: sleep deprivation affects cardiac autonomic control and inflammation in physicians. *Eur J Intern Med.* 2013 October; 24 (7): 664-70
23. Pagani M¹, Pizzinelli P, Traon AP, Ferreri C, Beltrami S, Bareille MP, Costes-Salon MC, Bérourd S, Blin O, Lucini D, Philip P.: Hemodynamic, autonomic and baroreflex changes after one night sleep deprivation in healthy volunteers. *AutonNeurosci.* 2009 January 28; 145 (1-2): 76 – 80
24. Vaara J¹, Kyröläinen H, Koivu M, Tulppo M, Finni T.: The effect of 60-h sleep deprivation on cardiovascular regulation and body temperature. *Eur J Appl Physiol.* 2009 February; 105 (3): 439 – 444
25. Zhong X¹, Hilton HJ, Gates GJ, Jelic S, Stern Y, Bartels MN, Demeersman RE, Basner RC.: Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J ApplPhysiol* 2005 June; 98 (6): 2024-32
26. Low P.A., Tomalia V.A., Park K.: Autonomic Function Tests: Some Clinical Applications. *J. Clin. Neurol.*; 2013; 9: 1-8
27. Weimer L.H.: Autonomic testing: common techniques and clinical applications. [Neurologist.](#) 2010 16(4): 215-22