

Neurofizjologiczne uwarunkowania procesów snu, czuwania, świadomości i przytomności. Część 2

Neurophysiological foundations of sleep, arousal, awareness and consciousness phenomena. Part 2

Waldemar Iwańczuk^{1,2}, Piotr Guźniczak¹

¹Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kaliszu

²Wydział Medyczny Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Kaliszu

Abstract

Second section of the paper contains description of hypothalamic centres involved in regulation of circadian rhythms. Connections between these neurons and activating reticular system are described. Transition from arousal to sleep, promoted by substances called somnogens, is discussed. Lastly, function of suprachiasmatic nucleus as circadian oscillator is presented.

Key words: consciousness, awareness, sleep, arousal, reticular system, thalamus, hypothalamus

Słowa kluczowe: przytomność, świadomość, sen, czuwanie, układ siatkowaty, wzgórze, podwzgórze

Anestezjologia Intensywna Terapia 2015, tom XLVII, nr 2, 174–180

PODWZGÓRZE — REGULACJA RYTMÓW DOBOWYCH

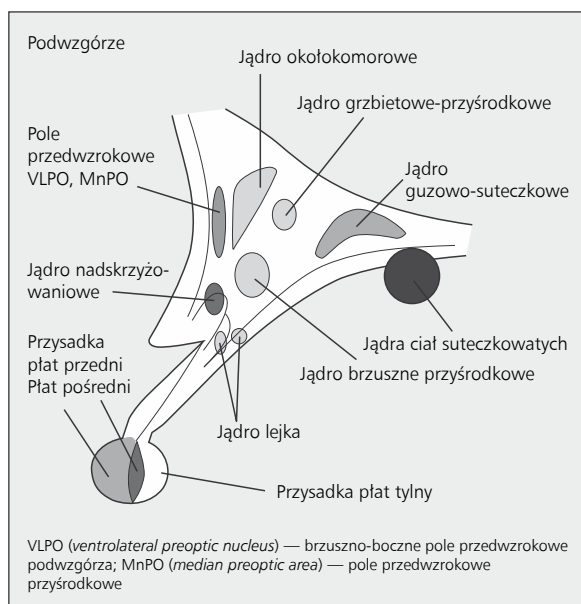
Panuje zgodność, że podwzgórze jest główną strukturą odpowiedzialną za regulację faz snu i czuwania [1]. Pierwsze obserwacje dotyczące roli podwzgorza w kształtowaniu rytmu dobowego pochodzą z lat trzydziestych ubiegłego wieku. Austriacki uczoney Constantin von Economo podczas autopsji mózgow zmarłych w wyniku epidemii wirusowego zapalenia mózgu (*encephalitis lethargica*) zauważył, że warunkiem wystąpienia śpiączki było uszkodzenie tylnej części podwzgorza i przedniej części śródmózgowia. U części chorych, u których lokalizacja procesu chorobowego obejmowała przednią część podwzgorza, symptomatolo-

gia choroby była odwrotna, pozostawali oni w stanie permanentnego czuwania. Zasugerował on, że w przedniej części podwzgorza znajdują się neurony odpowiedzialne za zasypianie, a w jego tylnej części neurony generujące stan czuwania. Swoje obserwacje von Economo opublikował w 1931 roku [2].

W latach pięćdziesiątych dwudziestego wieku Moruzzi i Mogoun [3] przedstawili koncepcję siatkowatego układu aktywującego pnia mózgu, a w latach sześćdziesiątych dostrzeżono rolę podwzgorza i podstawnego przodomózgowia w kształtowaniu procesów świadomości. Dalsze „kroki milowe” neurofizjologii świadomości to powstanie koncepcji wzgórzowego układu modulującego informację

Należy cytować anglojęzyczną wersję:

Iwańczuk W, Guźniczak P: Neurophysiological foundations of sleep, alertness, awareness and consciousness phenomena. Part 2. Anaesthesiol Intensive Ther 2015; 47: 168–174.



Rycina 1. Podwzgórze — schematyczny przekrój w płaszczyźnie strzałkowej

zmysłową, odkrycie systemu wzajemnych powiązań pomiędzy poszczególnymi układami neuronalnymi pozostających w stanie dynamicznej równowagi oraz zidentyfikowanie stabilizatora regulującego wzajemne oscylacje sieci neuronalnych o przeciwstawnym działaniu na stan świadomości.

Podstawowe ośrodki neuronalne zaangażowane w kształtowanie faz snu i czuwania to:

- podstawne przodomózgowie (BF, *basal forbrain*);
- twór siatkowaty mostu i śródmózgowia (FR, *reticular formation*);
- jądra konarowo mostowe i grzbietowe boczne nakrywki mostu (PPT, *pedunculopontine tegmental nucleus of pons and midbrain*; LDT, *laterodorsal tegmental nucleus of pons and midbrain*);
- brzuszno-boczne pole przedwzrokowe podwzgórza (VLPO, *ventrolateral preoptic nucleus*)
- pole przedwzrokowe przyśrodkowe (MnPO, *median preoptic area*);
- jądro guzowo-suteczkowe podwzgórza (TMN, *tubero-mammillary nucleus*);
- grzbietowe i pośrodkowe jądra szwu pnia mózgu (DR, *dorsal nucleus raphe*);
- miejsce sinawe mostu i śródmózgowia (LC, *locus coeruleus*);
- część boczna podwzgórza zawierają neurony oreksynergiczne (ORXN, *orexineric lateral part of hypothalamus*);
- jądro nadskrzyżowaniowe (SCN, *suprachiasmatic nucleus*) (ryc. 1).

Synaptycznymi przekaźnikami uczestniczącymi w generowaniu faz snu i czuwania są: noradrenalina, serotonina, acetylocholina, histamina, *melanin-concentrating hormone*

(MCH), dopamina, a także kwas γ -aminomasłowy (GABA, *γ -aminobutyric acid*), glutamina, glicyna oraz oreksyny.

Regulacja homeostatyczna tego systemu zależy od stopnia globalnego metabolizmu organizmu. W przybliżeniu jej odpowiednikiem jest koncentracja mózgowej adenylozyny będącej produktem rozpadu substancji wysoko energetycznych, który narasta w czasie aktywności [4, 5]. Przekroczenie krytycznego poziomu powoduje aktywację neuronów brzuszno-bocznego i przyśrodkowego pola przedwzrokowego (VLPO, MnPO) podwzgórza, odpowiedzialnych za przejście w stan snu [6–8]. Substancja ta jest głównym somnogenem organizmu. Wśród innych wymienia się czynniki prozapalne TNF- α , IL-1 β , a także stymulujące ich powstawanie produkty rozpadu bakterii: lipopolisacharydy i kwas muraminowy [7–9]. Ich obecność reguluje ilość i jakość snu, co z kolei modyfikuje sprawność układu immunologicznego. Jest to zgodne z powszechnie znanym faktem, że brak snu znacząco zwiększa częstość infekcji. Kolejnym znanym somnogenem jest prostaglandyna PGD-2 [10]. Jej wzrastające stężenie obserwowano u chorych w fazie neurologicznej śpiączki afrykańskiej [11].

W podwzgórzu w procesie regulacji faz snu i czuwania uczestniczą dwie główne struktury o przeciwstawnej czynności: jądro guzowo-suteczkowe oraz brzuszno-boczne pole przedwzrokowe podwzgórza [12–14]. Niewielka, ale niezwykle istotna populacja neuronów jądra guzowo-suteczkowego, będąca głównym źródłem mózgowej histaminy, odgrywa ważną rolę w generowaniu stanu czuwania. W pewnym przybliżeniu skupisko tych neuronów możemy określić jako podwzgórzowy „ośrodek czuwania”. Aksony tych neuronów, łącząc się z aksonami komórek umiejscowionych w jądrach szwu, jądrze miejsca sinawego oraz substancji czarnej, wspólnie tworzą brzuszną drogę siatkowatego układu aktywującego. Wysyłają one także rozliczne połączenia do kory mózgu. Stłumienie ich aktywności powoduje sen [12, 13].

Z kolei neurony podwzgórza umiejscowione w jego brzuszno-bocznej i przyśrodkowej części pola przedwzrokowego określa się często jako podwzgórzowy „ośrodek snu”. Neurony te są aktywne przede wszystkim podczas fazy NREM i także w mniejszym stopniu podczas fazy REM. Jądro brzuszno-boczne pola przedwzrokowego (VLPO) jest niezbędne do podtrzymywania snu NREM, podczas gdy jądro pośrodkowe przedwzrokowe (MnPO) ma największą aktywność tuż przed tą fazą i zawiaduje jej inicjacją [12, 13].

Aksony neuronów brzuszno-bocznego jądra przedwzrokowego tworzą liczne połączenia synaptyczne z jądrami układu wzbudzającego. Szczególnie silna projekcja dotyczy wzmiankowanych powyżej komórek histaminergicznych jądra guzowo-suteczkowego. Neurony te zawierają dwa neuroprzekaźniki hamujące: GABA i peptyd galaninę [13]. Za ich pośrednictwem neurony brzuszno-bocznego jądra

przedwzrokowego podwzórza, stymulowane za pośrednictwem receptorów A1 przez adenozyne, hamują grupę komórek histaminergicznych, co powoduje przejście stanu czuwania w fazę snu NREM. Proces ten jest wzmagany przez równoczesne wygaszenie czynności innych ośrodków aktywnych podczas stanu czuwania, takich jak: jądra miejsca sinawego (LC), szwu (DR), boczne nakrywki i konarowo-mostowe (LDT/PPT), jądra oreksynergiczne oraz zgrupowania neuronów, tworzących jądro Meynerta tak zwane jądro Meynerta [5, 6].

Neurony VLPO i MnPO posiadają także receptory dla podwzórzowego hormonu uwalniającego hormon wzrostu i dzięki temu ich aktywność jest skorelowana z jego zmiennym stężeniem okołodobowym. Leki używane w terapii bezsenności wspomagają aktywność GABAergiczną. Benzodwiazepiny, barbiturany i leki niebenzodiazepinowe (np. zolpidem) są agonistami receptorów GABA-ergicznego typu A. [5].

Cały przedstawiony system działa na zasadzie wzajemnego ujemnego sprzężenia zwrotnego. Część aktywująca tego systemu to przede wszystkim projekcja cholinergiczna, monoergiczna i histaminergiczna, a także w mniejszym stopniu dopaminergiczna, część hamująca to projekcja GABA i galaninoergiczna. Aktywne podczas snu neurony VLPO hamują pobudzające układ nerwowy neurony monoaminergiczne (TMN, NC, DR) i cholinergiczne (PPT, LTD). Z czasem, po przekroczeniu punktu krytycznego przewaga stymulacji monoaminergicznej i cholinergicznej doprowadza do gwałtownego wygaszenia czynności neuronów VLPO, generując stan czuwania. Powyższy mechanizm pętli wzajemnego sprzężenia zwrotnego działa na zasadzie „wszystko albo nic”. Często dla takich układów używa się określenia zapożyczono z opisu układów cybernetycznych „flip-flop” [14–17]. Model podwzórzowego układu przełącznikowego zakłada więc istnienie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy działającym pobudzającym układem cholinergicznym i monoaminergicznym, a hamującymi neuronami pola przysrodkowego i bocznego pola przedwzrokowego podwzórza. Aktywne podczas snu neurony VLPO hamują neurony monoaminergiczne, wyzwalając się jednocześnie z ich hamującego wpływu, co stopniowo wzmacnia ich własną aktywność.

Przejście snu NREM w sen REM reguluje z kolei system sprzężenia zwrotnego pomiędzy neuronami cholinergicznymi (*REM-on*) oraz noradrenergicznymi i serotoninergicznymi (*REM-off*). Neurony cholinergiczne leżą w jądrach konarowo-mostowym i bocznym nakrywki (Ach 5 i Ach 6), a neurony serotoninergiczne i noradrenergiczne, odpowiednio w jądrach szwu i miejsca sinawego [18–20].

Ostatnie obserwacje wskazują, że regulacja przejścia pomiędzy fazami NREM i REM może być jednak dużo bardziej złożona, niż początkowo zakładano. Postuluje się, że rolę

neuronów *REM-on* może także pełnić grupa neuronów położonych pod jądrem grzbietowo-bocznym nakrywki (SLD, *sublaterodorsal nucleus*), a neuronów *REM-off* jądra okolicy brzuszno-bocznej substancji szarej okołowodociągowej śródmózgowia (vlPAG, *ventrolateral periaqueductal grey*) oraz bocznej części nakrywki (LPT, *lateral pontine tegmentum*) [21, 22]. Podczas fazy REM jądra vlPAG/LPT ulegałyby hamowaniu poprzez GABA i glicynergiczne neurony pobudzone przez jądro SLD. Podobne zwrotne hamowanie jąder SLD odbywałoby się podczas fazy NREM poprzez wzrost stężenia melatoniny oraz hormonów produkowanych przez jądra vlPAG/LPT — głównie dopaminy [23]. Hipoteza ta jest obecnie przedmiotem intensywnych badań. Dowodzi się ponadto, że neurony jądra grzbietowo-bocznego nakrywki są odpowiedzialne pośrednio poprzez neurony wstawkowe rdzenia za atonię mięśni poprzecznie prążkowanych tułowia i kończyn podczas fazy REM [21].

W stanie czuwania maksymalną aktywność wykazują neurony cholinergiczne, noradrenergiczne, serotoninergiczne i histaminergiczne, w czasie snu NREM ich aktywność maleje. Z kolei w czasie snu REM, czynność neuronów noradrenergicznych, serotoninergicznych i histaminergicznych zostaje zawieszona, natomiast aktywność neuronów cholinergicznych wzrasta, podobnie jak w stanie czuwania [5, 6, 22].

Stabilizatorem całego systemu odpowiedzialnym za przejście i zapewniającym równowagę pomiędzy różnymi stanami świadomości jest układ hipokretyn (oreksyn). Peptydy te zostały odkryte w 1998 roku niezależnie przez dwa zespoły badawcze [23, 24]. Pierwszy z nich, ze względu na wykrycie tych peptydów w podwzórzu i ich podobieństwo do sekretyny nadał im nazwę hipokretyn, drugi z kolei, ze względu na ich działanie pobudzające łaknienie nadał im nazwę oreksyn [24, 25]. Wyizolowano dwa peptydy określane zamiennie hipokretyną/oreksyną A i B. Oreksyna A i oreksyna B to odpowiednio 33 i 28 aminokwasowe peptydy. Oreksyna A jest aktywniejsza biologicznie, jej działanie jest około 100 razy silniejsze od oreksyny B [23].

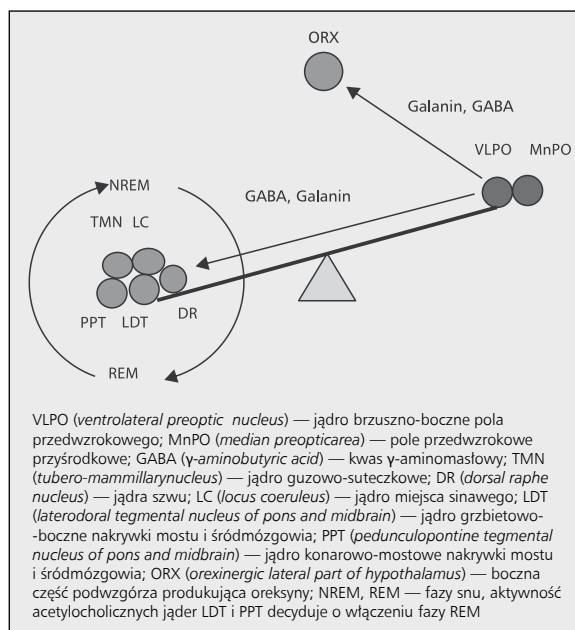
Neurony produkujące hipokretyny znajdują się przede wszystkim w obrębie tylnej części podwzórza. Mniejszą ich populację wykryto w neuronach rdzeniowych, niektórych jądrach nerwach czaszkowych oraz neuronach wegetatywnych przewodu pokarmowego [23, 24]. Działają one za pośrednictwem metabotropowych receptorów związanych z białkiem G. Powiązanie z ligandem powoduje napływ Ca²⁺ do wnętrza komórki. Wyróżniamy dwie populacje tych receptorów określanymi zamiennie Ox1R i Ox2R [23]. Wykryto je we wszystkich strukturach zaangażowanych w podtrzymywanie czuwania i regulacji snu [26, 27].

Neurony hipokretynowe wysyłają aksony do praktycznie wszystkich struktur uczestniczących w regulacji snu i czuwania: do jąder miejsca sinawego, jąder szwu, jąder guzowo-

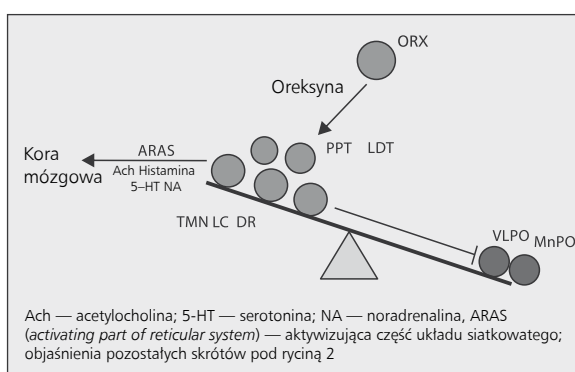
-suteczkowych, jąder cholinergicznych i dopaminergicznych [5]. Szczególnie silna projekcja hipokretyn z podwzgórza bocznego i tylnego obejmuje jądra miejsca sinawego (OX1), jądro guzowo-suteczkowe (OX2) i jądra szwu (OX1 i OX2). Zablokowanie receptorów OX2 w jądrze guzowo-suteczkowym daje objawy narkolepsji. U ludzi z tym zespołem chorobowym stwierdzono niższe stężenie oreksyny A w płynie mózgowo-rdzeniowym, a prawdopodobną przyczyną jest selektywne uszkodzenie neuronów oreksynergicznych przez czynnik autoimmunologiczny [4].

Hipokretyny regulują fazy aktywności dobowej przede wszystkim poprzez wpływ na pobudzającą część systemu. Działanie to jest niezwykle złożone. Oreksyny synchronizują uwalnianie monoamin z jąder miejsca sinawego, jąder szwu, jąder guzowo-suteczkowych, pola brzuszno-bocznego nakrywki oraz acetylocholinoz jąder konarowych, nakrywkowych mostu, przodomózgowia i wraz z nimi podtrzymują czuwanie. Hipokretyny jednak oprócz działania pobudzającego na neurony zaangażowane w podtrzymywanie czuwania, mogą także wywierać działanie hamujące, pośrednio przez aktywację neuronów GABA-ergicznych [5]. Wydaje się, że przejście między stanem czuwania a snem zależy od równowagi pomiędzy bezpośrednim działaniem pobudzającym hipokretyn, a hamującym działaniem neuronów GABA-ergicznych [4]. Anatomicznie zależność ta jest niesymetryczna, gdyż neurony ORXN nie mają bezpośredniej drogi inhibicji jądra VLPO, podczas gdy wpływ negatywny w drugą stronę jest obecny. Uważa się, że taki układ stabilizuje przełączenie „flip-flop”, konsolidując czuwanie i sen. Określa się to także jako zjawisko „palec na przełączniku” (*finger on a switch*), co tłumaczy fizjologiczną niemożność bezzasadnego, nagłego przejścia z jednego stanu do drugiego, co byłoby z wiadomych względów niebezpieczne [18, 19] (ryc. 2, 3).

Dla porządku należy jeszcze wspomnieć o roli neuronów produkujących MCH (*melanin-concentrating hormone*). Neurony MCH znajdują się w bocznej części podwzgórza. Histologicznie są one wymieszane z perikarionami komórek oreksynergicznych, a docelowe miejsca działania postsynaptycznego dla obu grup są takie same [28]. Należą do nich jądra LC, DR, LDT, PPT, TMN, ORXN i VLPO. Podczas gdy oreksyny wywierają na wymienione ośrodki wpływ pobudzający, działanie MCH jest jednak hamujące. MCH jest peptydem złożonym z 19 aminokwasów, syntezowanym poza podwzgórzem również w warstwie niepewnej niskowzgorza [29]. Receptory (MCHR1 i MCHR2) dla tej substancji należą do nadrodziny receptorów związanych z białkiem G, a ich połączenie z agonistą MCH wywołuje inhibicję zarówno sygnałów pobudzających, jak i hamujących. Aktywność neuronów MCH-ergicznych jest największa podczas fazy REM, mniejsza podczas snu NREM, a całkowicie zanika podczas czuwania [28]. Badania na myszach pozbawionych tej grupy neuronów wykazały ich znaczącą redukcję wolnofalowego EEG,



Rycina 2. Schemat aktywności jąder układu siatkowego i podwzgórza w trakcie snu



Rycina 3. Schemat aktywności jąder układu siatkowego i podwzgórza w trakcie czuwania

a wydłużenie fazy czuwania zarówno w dzień, jak i w nocy. Podaż dokomorowa MCH wywoływała efekt odwrotny ze znamienym wydłużeniem fazy REM [29]. U szczurów immunoneutralizacja MCH w obrębie jądra szwu skracala czas czuwania i powodowała supresję snu REM. Podobny efekt obserwowano podczas podaży antagonistów receptora MCH1. Z tych badań wyciąga się wnioski dające potencjalnie nadzieję na nowy sposób farmakoterapii bezsenności [28]. Oprócz regulacji snu i czuwania projekcja MCH-ergiczna zdaje się mieć także wpływ na ośrodki głodu i sytości oraz okołodobową zmienność poziomu metabolizmu. Innym ciekawym działaniem neuromodulatora MCH jest jego pośredni wpływ na proces konsolidacji pamięci podczas snu REM. Wyniki badań neurohistochemicznych wykazały, że neurony MCH-ergiczne projektują poprzez jądro przyśrodkowe przegrody do hipokampa. Podaż dokomorowa

omawianego peptydu powoduje nie tylko wydłużenie fazy REM i skrócenie jej latencji, lecz także wzrost wydzielania acetylocholinę hipokampalnej, pozostając bez wpływu na wydzielanie acetylocholinę przez korę nową [30].

JĄDRO NADSKRZYŻOWANIOWE — OSCYLATOR OKOŁODOBOWY

Jądro nadskrzyżowaniowe położone w przedniej części podwzgórza, jest określane mianem oscylatora okołodobowego [31]. W jego neuronach zachodzą nieustanne reakcje transkrypcji i translacji regulowane wzajemnie na zasadzie sprzężeń zwrotnych poprzez cykliczną aktywność czynników transkrypcyjnych CLOCK i BMAL1 [30–32]. Dowiedziono, że nawet wyizolowane komórki *in vitro* zachowują taką osobliwą właściwość [4]. Język przemian molekularnych jest przenoszony poza cytoplazmę poprzez cykliczne zmiany przepuszczalności kanałów jonowych i ładunku przezbłonowego [33].

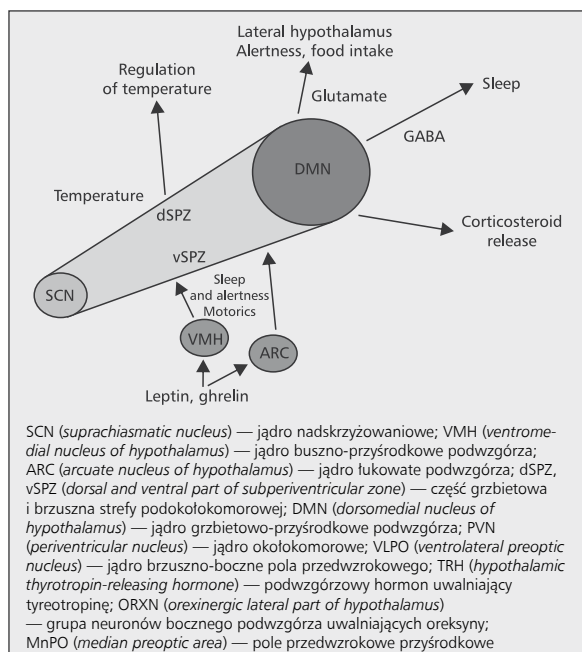
Czynniki transkrypcyjne CLOCK i BMAL1 mają formę pętli helisy, a gen *Bmal1* wykazuje najsilniejszą ekspresję w środku nocy. Transformacja CLOCK i BMAL1 do struktur heterodimerów pozwala na ich oddziaływanie poprzez promotory genów Period (1–3) i Cryptochrome (1–2). Produkty tych genów — PERs i CRYs — z kolei wpływają hamująco na transkrypcję genu *Bmal-1* i przez to samoograniczają swoje stężenie. Z czasem ulegają fosforylacji poprzez kinazy białkowe i następnej degradacji. Te reakcje najintensywniej przebiegają w ciągu dnia [34].

Drugą pętlą sprzężenia zwrotnego ujemnego obejmuje sierocy receptor jądrowy związany z kwasem retinowym — REV-ERB α , którego to transkrypcja jest również stymulowana przez kompleks CLOCK-BMAL1. Białko REV-ERB α , wiążąc się z promotorem genu *Bmal1*, hamuje jego transkrypcję. Zjawiska te zachodzą cyklicznie, zgodnie z cyklem światła i ciemności, w ciągu dnia i nasilają stymulację za strony jądra SCN, a w nocy ją wyciszają [34]. Neurony oscylatora okołodobowego otrzymują włókna aferentne z komórek melanopsynowych siatkówki. Jest to anatomiczne miejsce łączące sinusoidalną aktywność jądra SCN z bodźcem środowiskowym, którym jest światło. W komórkach receptorowych aktywowana poprzez fotony rodopsyna powoduje następnie przy udziale białko G aktywację fosfodiesterazy. W ciągu dnia utrzymuje to niskie stężenie cGMP wewnątrzkomórkowe i hiperpolaryzuje błonę receptorów. W nocy sytuacja jest odwrotna — wzrost stężenia cGMP przy spadku aktywności enzymu litycznego powoduje otwarcie kanałów kationowych dla Na^+ i Ca^{2+} . Depolaryzacja powoduje otwarcie kolejnych kanałów typu L dla wapnia bramkowanego napięciem (L-VGCCs-L-type, *voltage-gated calcium channels*) i jego napływ do wnętrza komórki. To zjawisko z kolei poprzez szlak związany z cAMP powoduje zarówno syntezę i wydzielanie melatoniny, jak i rekrutację pęcherzy-

ków neurotransmiterów na błonie presynaptycznej receptora [34]. Neurony jądra SCN charakteryzują się natomiast dwukrotnie większym stężeniem jonów Ca^{2+} w ciągu dnia niż w nocy [35]. Ich szczyt aktywności przypada na około 4 godzin w ciągu fazy świetlnej. Funkcjonowanie oscylatora okołodobowego podlega więc synchronizacji z warunkami środowiska zewnętrznego dzięki obecności światła, a ze środowiska wewnętrznego organizmu na podstawie nocnego piku melatoniny szyszynkowej [4].

Pętla transkrypcji-translacji w obrębie jądra SCN opisane uprzednio mają biochemiczne podłoże w postaci okołodobowego rytmu metylacji promotorów genów oraz przemian w obrębie przestrzennej struktury histonów. Uważa się, że około 10% produktów transkrypcji podlega podobnym przemianom w cyklu dnia i nocy, związanych z nieustającym remodelingiem chromatyny [36].

Impulsacja nerwowa z jądra SCN tylko w niewielkiej części trafia bezpośrednio do jąder VLPO i ORXN. Zdecydowanie więcej aksonów oscylatora okołodobowego unerwia strefę podokołokomorową (SPZ, *subpara ventricular zone*) i jądro grzbietowo-przyśrodkowe podwzgórza (DMH, *dorsomedial nucleus of the hypothalamus*). W obszarze SPZ wyróżnia się część brzuszno (vSPZ), sąsiadującą od dołu z jądrem SCN, oraz część grzbietową (dSPZ), która od góry przylega do jądra okołokomorowego (PVH). Uszkodzenie pierwszej części neuronów — vSPZ — objawia się zaburzeniami zarówno w dobowym rytmie snu i czuwania, jak i motoryce, natomiast zniszczenie komórek dSPZ powoduje zmianę dobowego wzorca cyklu zmian temperatury głębokiej. Dalej impulsacja z jądra podokołokomorowego drogami eferentnymi trafia do jądra grzbietowo-przyśrodkowego (DMN, *dorsomedialnucleus*). Doświadczalne zniszczenie neuronów DMH skutkowało wydłużeniem fazy snu, skróceniem aktywności motorycznej, zmniejszeniem stężenia krążących kortykosteroidów i obniżeniem średniej temperatury o 0,5°C [3]. Unerwienie aferentne jąder VLPO i oreksynergicznych pochodzi w dużej mierze z jądra DMH. Jest to anatomiczny punkt łączący działanie rytmiki okołodobowej oscylatora reagującego na zmiany środowiska zewnętrznego z układem homeostatycznym aktywującego układu siatkowatego wrażliwego głównie na aktualne zapotrzebowanie na sen. Można więc na tej podstawie stwierdzić również, że ośrodki SPZ i DMH stanowią rodzaj czynnika amplifikującego sygnał SCN do systemu regulującego fazy snu i czuwania. Dowiedziono także, że aksony DMH osiagające jądro brzuszno-boczne pola przedwzrostkowego są GABA-ergiczne, a te unerwiające boczną część podwzgórza zawierają glutaminian i hormon uwalniający dla tyreotropiny (TRH, *hypothalamic thyrotropin-releasing hormone*). Aktywność jądra grzbietowo-przyśrodkowego podwzgórza promuje zatem stan czuwania i jest ono aktywne za dnia. Ma również wpływ na cykle zmian w zakresie poziomu



Rycina 4. Amplifikacja sygnałów okołodobowych z jądra nadkrzyżowaniowego

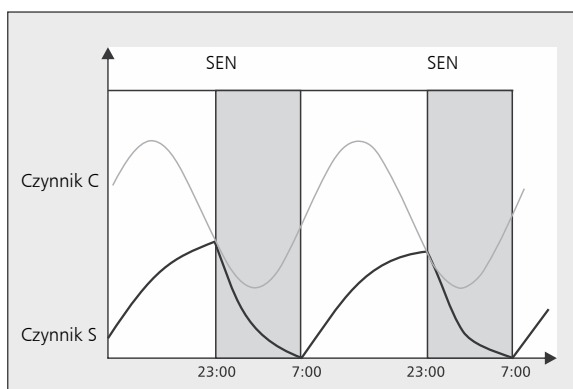
krążących kortykosteroidów, termoregulacji i zachowań związanych z odżywianiem (ryc. 4) [4].

Opisany powyżej układ neuronalny podwzgórza jest miejscem integracji sygnałów wewnętrznych i zewnętrznych na cykl snu i czuwania, stan świadomości, procesów poznawczych i motoryki. Służy to adaptacji do nieustannie zmieniających się warunków środowiska zewnętrznego, aby zapewnić organizmowi największe szanse przeżycia. Dowiedziono w licznych doświadczeniach oraz obserwacjach na modelach doświadczalnych ssaków, że ich cykl snu i czuwania ulegał stopniowo zmianom i adaptacji do zmian w okołodobowej dostępności pokarmu. Aktywność dobową dostosowywała się do czasu, gdy pojawiało się pożywienie lub było go najwięcej [4].

Zadziwiające są również odkrywane w ostatnich latach wpływy z receptorów trzewnych, funkcji poznawczych i emocji na rytmikę aktywności okołodobowej. Leptyna i grelina poprzez jądro brzuszno-przyśrodkowe podwzgórza (VMH, *ventromedial nucleus of hypothalamus*) i jądro łukowate (ARC, *arcuate nucleus of hypothalamus*) oddziałują na impulsację z SPZ i DMN. Skurcz mięśniówki gładkiej żołądka poprzez impulsy eferentne z jądra pasma samotnego osiąga system regulacji rytmów okołodobowych. Dowodzi się również istnienie dróg z kory przedczołowej i układu limbicznego do jąder SCN, SPZ, DMN, VLPO, ORXN. [4].

CZYNNIK S I CZYNNIK C

W latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku Aleksander Borbely [37] wysunął hipotezę dualistycznej regulacji faz



Rycina 5. Schematyczne współdziałanie obu układów regulacji snu i czuwania według Borbely'ego [37]

snu i czuwania. Czynn timer to system rozsięgnięty w obrębie pnia mózgu, opisanych wcześniej, jąder tworzących siatkowatego. Ich wzajemne relacje generują stan czuwania lub snu. Czynn timer reaguje nieustannie na pojawiające się aktualnie zapotrzebowanie na sen. Nagromadzenie somnogenów w fazie aktywności powoduje przejście do stanu snu NREM i stopniowe rozładowanie czynn timer. Czynn timer to jądro SCN — oscylator okołodobowy — i jego amplifikatory. Jego sinusoidalna aktywność synchronizowana z okresami światła i ciemności, nadaje rytm zmianom stanu świadomości na bazie cyklicznych przemian molekularnych chromatyny. Jest to również miejsce wpływu sygnałów z receptorów trzewnych oraz wyższych ośrodków korowych. Całość tworzy skomplikowany układ mający na celu zaspokojenie potrzeby snu, którego to funkcje zaczynamy dopiero poznawać, ale też uruchomienie reakcji na zmiany środowiska wewnętrznego i zewnętrznego, aby dostosować okresy snu i czuwania do optymalnej aktywności służącej przetrwaniu organizmu (ryc. 5).

PODSUMOWANIE

Opisane neuronalne pętle stymulacji i inhibicji, działające na podstawie mechanizmów agonizmu określonych receptorów dla neurotransmiterów, neuromodulatorów i krążących somnogenów, zostały ewolucyjnie wykształcone, aby zapobiegać pozostawaniu organizmu w fazie pośredniej. Homeostatyczny system zawiadujący całością regulacji rytmów okołodobowych dąży do konsolidacji stanu czuwania, snu — NREM i REM. Szybkie i pełne przełączenie między jednym a drugim jest oczywistym korzystnym przystosowaniem do przetrwania. Zaburzenia funkcji poznawczych podczas zachowań w stanie czuwania mogłyby być dla organizmu śmiertelnym zagrożeniem, podczas gdy przerywany sen jest nieefektywny. Modele matematyczne wskazują, że zaburzenia po którejkolwiek stronie pętli „flip-flop” powodują dążenie homeostazy do jeszcze szybszego

przejęcia między jednym, a drugim stanem. Wzajemne oddziaływanie VLPO i układu siatkowatego aktywizującego tworzy klasyczną pętlę „flip-flop”, podczas gdy neurony oreksynergiczne stabilizują przełączenie.

PODZIĘKOWANIA

1. Praca nie była finansowana.
2. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. *Szymusiak R, Gvilia I, McGinty D*: Hypothalamic control of sleep. *Sleep Med* 2007; 8: 291–301.
2. *Von Economo C*: Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930; 71: 1–5.
3. *Moruzzi G, Mogoun HW*: Brainstem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1948; 1: 455–473.
4. *Saper CB, Scammell TE, Lu J*: Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437: 1257–1263.
5. *Espana RA, Scammell TE*: Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep* 2011; 34: 845–858; doi: 10.5665/SLEEP.1112.
6. *Garcia-Rill E, Heister D, Meijun E et al.*: Neurochemical mechanisms of sleep regulation. *Glas Srp Akad Nauka Med* 2009; 50: 97–109.
7. *Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM et al.*: Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004; 73: 379–396
8. *Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar MM et al.*: Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 1997; 276: 1265–1268.
9. *Imeri L, Opp MR*: How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 199–210; doi: 10.1038/nrn2576.
10. *Huang ZL, Urade Y, Hayaishi O*: Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 33–38.
11. *Pentreath VW, Rees K, Owolabi OA et al.*: The somnogenic T lymphocyte suppressor prostaglandin D2 is selectively elevated in cerebrospinal fluid of advanced sleeping sickness patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 795–799.
12. *Szymusiak R, Steining T, Alam N et al.*: Preoptic area sleep-regulating mechanisms. *Arch Ital Biol* 2001; 139: 77–92.
13. *Gvilia I*: Underlying brain mechanisms that regulate sleep-wakefulness cycles. *Int Rev Neurobiol* 2010; 93: 1–21; doi: 10.1016/S0074-7742(10)93001-8.
14. *Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F*: Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci* 1998; 18: 4705–4721.
15. *Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP et al.*: Sleep state switching. *Neuron* 2010; 68: 1023–1042; doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.032.
16. *Szymusiak R, McGinty D*: Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1129: 275–286; doi: 10.1196/annals.1417.027.
17. *Saper CB, Chou TC, Scammell TE*: The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001; 24: 726–731.
18. *Marcus JN*: Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001; 435: 6–25.
19. *Scammell TE*: The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy. *Ann Neurol* 2003; 53: 154–166.
20. *Lu J, Sherman D, Devor M et al.*: A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 2006; 441: 589–594.
21. *Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH et al.*: The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance:

- a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 1959–1973.
22. *Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP et al.*: Sleep state switching. *Neuron* 2010; 68: 1023–1042; doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.032.
 23. *Langmead ChJ, Jerman JC, Brough SJ et al.*: Characterisation of the binding of 3H-SB-674042, a novel nonpeptide antagonist, to the human orexin-1 receptor. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 340–346.
 24. *Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al.*: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573–585.
 25. *de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C et al.*: The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 322–327.
 26. *Hagan JJ, Leslie RA, Patel S et al.*: Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10911–10916.
 27. *Piper DC, Upton N, Smith MI et al.*: The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 726–730.
 28. *Monti JM, Torterolo P, Lagos P*: Melanin-concentrating hormone control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev* 2013; 17: 293–298; doi: 10.1016/j.smrv.2012.10.002.
 29. *Lagos P, Monti JM, Jantos H et al.*: Microinjection of the melanin-concentrating hormone into the lateral basal forebrain increases REM sleep and reduces wakefulness in the rat. *Life Sci* 2012; 90: 895–899; doi: 10.1016/j.lfs.2012.04.019.
 30. *Lu ZH, Fukuda S, Minakawa Y et al.*: Melanin concentrating hormone induces hippocampal acetylcholine release via the medial septum in rats. *Peptides* 2013; 44: 32–39; doi: 10.1016/j.peptides.2013.03.015.
 31. *Colwell CS, Michel S*: Sleep and circadian rhythms: do sleep centers talk back to the clock? *Nat Neurosci* 2003; 6: 1005–1006.
 32. *Bosler O, Girardet C, Sage-Ciocca D et al.*: Mechanisms of structural plasticity associated with photic synchronization of the circadian clock within the suprachiasmatic nucleus. *J Soc Biol* 2009; 203: 49–63; doi: 10.1051/jbio:2009004.
 33. *Tucci V*: Sleep, Circadian rhythms, and interval timing: evolutionary strategies to time information. *Front Integr Neurosci* 2011; 5: 92; doi: 10.3389/fnint.2011.00092.
 34. *Ko GY, Shi L, Ko ML*: Circadian regulation of ion channels and their functions. *J Neurochem* 2009; 110: 1150–1169; doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06223.x.
 35. *Colwell CS*: Circadian modulation of calcium levels in cells in the suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 571–576.
 36. *Panda S, Antoch MP, Miller BH et al.*: Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002; 109: 307–320.
 37. *Borbély AA, Tobler I*: Brain mechanisms of sleep. Raven, New York 1985.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Waldemar Iwańczuk
 Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
 Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kaliszu
 ul. Poznańska 79
 62–800 Kalisz
 e-mail: iwanczuk.waldemar@gazeta.pl

Otrzymano: 17.06.2014 r.

Zaakceptowano: 3.11.2014 r.