

CZY UKŁAD ODPORNOŚCIOWY REGULUJE NASZ SEN?

Iwona Cichoń, Magdalena Chadzińska (Kraków)

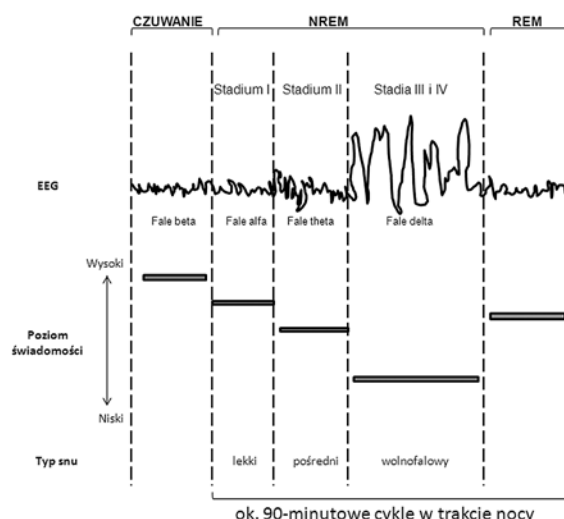
Dwa podstawowe stany fizjologiczne, które występują u ludzi dorosłych w ciągu doby to czuwanie i sen. Spędzamy 1/3 naszego życia śpiąc, a sen zapewnia prawidłową pracę wszystkich układów naszego organizmu oraz wpływa na ogólną kondycję i samopoczucie. Mimo tak ogromnego znaczenia snu stale redukujemy jego ilość. Praca, nauka, dodatkowe zajęcia i obowiązki „spędzają nam sen z powiek”. W ciągu ostatnich 25 lat nowoczesny, miejski styl życia doprowadzał do ustawicznego spadku średniego czasu snu. W USA i Europie w przybliżeniu 15–20% populacji pracuje w nocy. Zjawisko to zostało nazwane „epidemią ograniczenia snu”. Tymczasem spadek jego ilości wiąże się z ryzykiem wystąpienia otyłości, cukrzycy oraz nadciśnienia. Równocześnie coraz więcej danych naukowych wskazuje, że brak snu zwiększa podatność na infekcje.

Definicja snu

Sen jest jednym ze stanów aktywności ośrodkowego układu nerwowego. Encyklopedyczne definicje określają go jako stan okresowego wypoczynku umysłowego i fizycznego, przeciwny do stanu czuwania, charakteryzujący się zmniejszoną wrażliwością na bodźce, obniżoną przemianą materii, spowolnieniem czynności serca, czasowym zanikiem świadomości oraz utratą kontaktu z otoczeniem. Podczas snu spada ciśnienie tętnicze, zwalnia oddech i tętno.

Wyróżniamy dwie główne fazy snu: sen o wolnych ruchach gałek ocznych (ang. *non rapid eye movement* – NREM) i sen o szybkich ruchach gałek ocznych (ang. *rapid eye movement* – REM). Pierwsze stadium snu NREM to stadium zasypania. W zapisie elektroencefalograficznym (EEG) pojawiają się wówczas fale mózgowe o małej amplitudzie i częstotliwości od 6 do 7 Hz, zwane falami lub rytmem alfa (Ryc. 1). Zmiana szybkiego rytmu beta (Ryc.1), charakterystycznego dla stanu czuwania, na nieco wolniejszy rytm alfa jest związana z wyciszeniem, stanem spokoju, zamknięciem oczu i pełnym relaksem. W trakcie zasypania zmianom podlegają także niektóre procesy fizjologiczne, m.in. dochodzi do spadku napięcia mięśni szkieletowych, spadku głębokości oddechów, pojawiają się wolne ruchy gałek ocznych, spada tętno.

Stadium drugie snu NREM charakteryzuje się nieco wyższą amplitudą fal mózgowych – fale theta (Ryc. 1). Jednak najbardziej znaną cechą tego stadium jest pojawienie się tzw. wrzecion sennych (ang. *sleep spindles*), zdefiniowanych jako serie fal o częstotliwości od 12 do 14 Hz i amplitudzie do 50 μ V, oraz tzw. kompleksów K, czyli sporych pojedynczych impulsów fali wolnej. W trzecim stadium snu o wolnych ruchach gałek ocznych występują fale o amplitudzie nie mniejszej niż 75 μ V oraz o częstotliwości poniżej 2 Hz – fale delta, dlatego sen ten podobnie do występującego w stadium czwartym snu NREM nazywamy snem delta lub snem wolnofalowym (SWS, ang. *slow-wave sleep*). Stadium czwarte, charakteryzują te same parametry fali (amplituda i częstotliwość), które miały miejsce w fazie trzeciej. Fale delta to fale wolne, o niskiej częstotliwości, ale wyższym napięciu w porównaniu do fal alfa i theta. Są one swoistą zapowiedzią snu głębokiego, podczas którego mięśnie są całkowicie rozluźnione, tętno i oddech są regularne, choć spowolnione. Sen REM charakteryzują szybkie ruchy gałek ocznych, rozluźnienie mięśni, nieregularny oddech, wzrost częstości skurczów serca, a także pojawiające się marzenia sennie.



Ryc. 1. Hipnogram dorosłego człowieka – opis w tekście.

Faza REM występuje w czasie snu okresowo, zwykle od 4 do 6 razy, co ok. 90 min i trwa od 5 do 30 min. Zajmuje łącznie 20–30% całkowitego snu nocnego, podczas gdy na sen NREM przypada 70–80%

całkowitego czasu snu. Fale mózgowe w czasie snu REM (Ryc. 1) są niemal identyczne do tych, które towarzyszą procesowi zasypiania, co może sugerować, że jest to sen płytki, podczas gdy w rzeczywistości jest dokładnie na odwrót, dlatego fazę REM określa się często mianem „snu paradoksalnego”.

Regulacja snu

Od dawna zastanawiano się jakie i gdzie zlokalizowane są ośrodki odpowiedzialne za powstawanie i przebieg snu. Koncepcje na temat przyczyn powstawania snu zmieniały się na przestrzeni wieków. Arystoteles wierzył, że sen jest skutkiem ochładzania się serca. Wg Platona i Galena z kolei przyczyną snu było „blokowanie porów mózgu”. Constantin von Economo jako pierwszy wspominał o prawdopodobnym istnieniu pewnych ośrodków wywołujących i regulujących sen. Od tego czasu rozpoczęto intensywne poszukiwanie struktury odpowiedzialnej za regulację snu.

Jednym z głównych osiągnięć, mających przełomowe znaczenie w zrozumieniu regulacji snu, było wyróżnienie dwóch procesów składających się na jeden główny model regulacji snu. W modelu tym wyróżnić można proces S, zależny prawie całkowicie od zachowania, który jest domniemanym napędem snu, oraz proces C, niezależny od behawioru, lecz od zegara biologicznego. Proces S odzwierciedla potrzebę snu, wzrasta postępująco w czasie czuwania i spada w trakcie trwania snu, z kolei czynnik cyrkadiany (zegar wewnętrzny) warunkuje zmieniające się po sobie okresy wzmożonej i osłabionej skłonności do zasypiania. Nie jest on stały, lecz zmienia się w trakcie doby, tworząc „biologiczną noc” i „biologiczny dzień”. U ssaków, w tym u człowieka, rolę nadrzędnego zegara biologicznego spełnia położone w przedniej części podwzgórza parzyste jądro nadskrzyżowaniowe (*suprachiasmatic nucleus, SCN*). Obecność zegara biologicznego powoduje, że nawet wówczas, kiedy zwierzę (lub człowiek) pozbawimy wszelkich informacji zewnętrznych, nasilenie procesów fizjologicznych będzie się u niego pojawiać mniej więcej co 24 godziny.

Wiele czynników zewnętrznych ma wpływ na funkcje głównego zegara biologicznego. Czynniki te, w większości również posiadające rytmiczny charakter, nazywamy naturalnymi synchronizatorami endogennych zegarów biologicznych lub „dawcami czasu” (niem. *Zeitgebers*). Głównym *Zeitgeberem* jest światło, ale także inne czynniki środowiskowe np. temperatura czy dźwięki, mogą odgrywać rolę dawców czasu.

Proces regulacji snu zależy również od wielu innych czynników, zarówno wewnętrznych jak i zewnętrznych.

Do najważniejszych czynników zewnętrznych regulujących sen należą: światło, temperatura, hałas, stres, używki (leki, kofeina, alkohol). Natomiast czynniki wewnętrzne wpływające na sen to przede wszystkim: hormony, neuropeptydy, prostaglandyny, tlenek azotu i cytokiny.

Do najważniejszych hormonów, których rola w regulacji snu została bezspornie udowodniona należą: melatonina, kortyzol, hormon adrenokortykotropowy (ACTH, ang. *adrenocorticotrophic hormone*), kortykoliberyna (CRH, ang. *corticotropin-releasing hormone*), hormon wzrostu (GH, ang. *growth hormone*) i hormon uwalniający hormon wzrostu (GHRH, ang. *growth-hormone-releasing hormone*), prolaktyna i wazopresyna (Tabela 1).

Tabela. 1. Zestawienie zależności między snem a niektórymi hormonami.

Hormon	Efekt hormonu na sen
Melatonina	Wydłużenie fazy snu NREM, wzrost aktywności wrzescion sennych. Skrócenie czasu zasypiania
Kortyzol	Skrócenie fazy snu NREM oraz REM. Wzrost snu wolnofalowego oraz aktywności fal delta i theta
ACTH	Skrócenie fazy snu REM i snu wolnofalowego. Wydłużenie czasu czuwania
CRH	Redukcja snu REM
GH	Wywołanie snu REM, pobudzenie snu NREM
GHRH	Wydłużenie fazy snu NREM
Prolaktyna	Wydłużenie fazy snu REM
Wazopresyna	Redukcja snu REM. Wzrost czasu trwania stadium II NREM oraz wydłużenie czasu czuwania

Do głównych peptydów wpływających na przebieg snu należą: peptyd CLIP (ang. *corticotropin-like intermediate lobe peptide*), grelina, galanina, oraz naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP, ang. *vasoactive intestine peptide*). Wymienione peptydy są promotorami snu, wpływają na poszczególne stadia snu wydłużając ich trwanie. Klasycznymi neuropeptydami regulującymi sen są również neuropeptyd Y (NPY) oraz substancja P (SP). NPY powoduje skrócenie latencji snu REM oraz stadium I tej fazy, podczas gdy SP wywołuje efekt dokładnie przeciwny. Kolejnym intensywnie badanym pod kątem regulacji stanu snu i czuwania neuroprzekaznikiem jest serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT). Wykazano, iż serotonina bezpośrednio stymuluje pobudzenie, ale jest też niezbędna dla fazy snu NREM, gdyż pobudza syntezę i uwalnianie czynników promujących sen. Wskazuje

to na dwufazową rolę 5-HT w regulacji cyklu sen/czuwanie: w pierwszym etapie po podaniu serotoniny indukowany jest stan pobudzenia, po czym następuje efekt wzmocnienia snu NREM, na skutek aktywacji neuronów promujących sen.

Innymi czynnikami endogennymi wpływającymi na regulację snu są prostaglandyny (PG), a wśród nich największe znaczenie w regulacji snu mają prostaglandyna PGD₂ i PGE₂. Pierwsza z nich jest czynnikiem pobudzającym sen, druga zaś czynnikiem stymulującym czuwanie.

Cytokiny – definicja, główne cechy i klasyfikacja

Cytokiny to rozpuszczalne substancje białkowe. Ich nazwa wywodzi się z greckiego: *citos*, czyli komórka i *kinesis*, czyli ruch. Uczestniczą w przekazywaniu sygnałów pomiędzy komórkami, regulują reakcje odpornościowe, proces hematopoezy oraz wzrost, proliferację i różnicowanie komórek. Uczestniczą w dojrzewaniu leukocytów. Ich działanie wykracza poza jeden układ, ponieważ jednak są one szczególnie zaangażowane w procesy odpornościowe, określa się je mianem „hormonów układu immunologicznego”.

Ze względu na rodzaj komórek wydzielających cytokiny, dawniej powszechny był ich podział na dwie kategorie: monokiny i limfokiny. Obecnie operuje się podziałem na interleukiny (IL), chemokiny, cytokiny podobne do TNF (ang. *tumor necrosis factors*), interferony (IFNs), hematopoetyny. Innym kryterium podziału tych biologicznie aktywnych związków jest rola jaką pełnią w zapaleniu. Cytokiny mogą sprzyjać powstawaniu stanów zapalnych w odpowiedzi na infekcje i wtedy określa się je mianem cytokin prozapalnych (np. IL-1 β , TNF- α), przeciwnie do cytokin przeciwzapalnych, które są supresorami procesów charakterystycznych dla przebiegu zapalenia (np. IL-10, antagonist receptor IL-1 – IL-1Ra). Należy jednak podkreślić, iż niektóre cytokiny wykazują działanie zarówno pro- jak i przeciwzapalne. Koronnym przykładem takiego dualizmu jest działanie IL-6.

Wpływ cytokin na zachowanie

Cytokiny regulują nie tylko funkcjonowanie układu odpornościowego, ale mogą również docierać do centralnego systemu nerwowego, gdzie regulują zachowanie zwierząt i ludzi. Przykładem takiego oddziaływania cytokin są tzw. zachowania chorobowe (ang. *sickness behavior*). Do typowych dla stanu chorobowego zachowań należą m.in. osłabienie czy utrata koncentracji, utrata zainteresowania otoczeniem, zaburzenia funkcji poznawczych, hiperalgezia

(nadwrażliwość bólowa), podwyższona temperatura ciała (gorączka), apatia, anhedonia (brak odczuwania przyjemności), utrata apetytu, a w następstwie spadek masy ciała oraz senność. Obecnie dostępna literatura wskazuje na szczególny udział w powstawaniu „sickness behavior” cytokin prozapalnych, tj. IL-1 β , IL-6 oraz TNF- α . Aby zgłębić jaki jest udział poszczególnych cytokin w konkretnych zachowaniach pojawiających się w czasie choroby, warto wcześniej odpowiedzieć sobie na pytanie w jaki sposób cytokiny komunikują się z mózgiem? Istnieje bowiem bariera krew-mózg, w której występowanie ścisłych połączeń między komórkami śródbłonka naczyń krwionośnych sprawia, iż stanowi ona naturalną przeszkodę w biernym transporcie substancji z krwi do mózgu. Cytokiny są jednak w stanie przekraczać tę barierę, istnieją bowiem miejsca, w których jest ona nieuszczelna. Do tych obszarów mózgowia zaliczamy narządy okołokomorowe, których naczynia mają budowę okienkową, to znaczy w ich śródbłonku znajdują się liczne fenestracje (okienka), które sprawiają, iż stają się one w znacznym stopniu przepuszczalne dla substancji takich jak cytokiny. Typowymi przykładami takich narządów są: pole najdalsze (łac. *area postrema*) oraz narząd naczyniowy blaszki krańcowej (ang. *organum vasculosum of the lamina terminalis*, *OVL*). Po drugie, cytokiny krążące systemowo mogą przenikać przez barierę krew-mózg z udziałem specjalnego systemu transportowego, w którego skład wchodzi transportery dla cytokin występujące w obrębie bariery. Trzecia droga obejmuje zdolność cytokin do wiązania się z odpowiednimi receptorami znajdującymi się na śródbłonku naczyń mózgu. Po związaniu receptora z właściwą dla niego cytokiną, następuje pobudzenie syntezy prostaglandyn i tlenku azotu oraz transdukcja sygnału do odpowiednich regionów mózgowia. Ponadto, produkowane w ognisku zapalnym cytokiny aktywować mogą lokalne, aferentne włókna nerwowe, m.in. nerw błędny i za pośrednictwem przekazywania neuronalnego sygnału aktywuje kolejno szereg struktur mózgowych. Udział nerwu błędnego w komunikacji między układem nerwowym a odpornościowym został potwierdzony na gryzoniach, u których wagotomia (przecięcie włókien nerwu błędnego) przeciwdziałało wywoływanej przez cytokiny gorączce, utracie apetytu czy spadkowi aktywności poznawczej. Jeszcze inna sugerowana droga komunikacji cytokiny-mózg odbywa się dzięki obecności receptorów TLR (ang. *toll-like receptors*) na powierzchni komórek mikrogleju, w obszarze narządów okołokomorowych. Receptory te rozpoznają charakterystyczne wzorce molekularne występujące na powierzchni patogenu (ang. *pathogen-associated*

molecular patterns, PAMPs) i reagują poprzez wydzielanie cytokin. Ponieważ, jak już zostało wspomniane, bariera krew-mózg w obszarze narządów okołokomorowych nie jest do końca szczelna, cytokiny przedostają się do mózgu najprawdopodobniej na drodze dyfuzji.

Cytokiny a sen fizjologiczny

IL-1 β , TNF- α i IL-6 uczestniczą w regulacji snu i czuwania w stanie fizjologicznym, pod nieobecność zakażenia. Świadczy o tym fakt, że neurony produkujące te cytokiny, a także wykazujące ekspresję ich receptorów, zlokalizowane są w regionach mózgu zaangażowanych w regulację cyklu sen-czuwanie (w podwzgórzu, przysadce mózgowej, pniu mózgu, korze mózgowej, splocie naczyniówkowym) oraz dobowy rytmika ich wydzielania. Przykładowo u szczurów maksimum produkcji tych cytokin ma miejsce na początku fazy jasnej. Czas ten jest dla gryzoni okresem, w którym wykazują one największą tendencję do snu NREM. U ludzi najwyższy poziom IL-1 występuje natomiast podczas zasypiania, a najwyższy poziom TNF zaobserwowano w stadium III snu NREM. Ponadto stwierdzono, że produkcja zarówno IL-1 jak i TNF wzrasta także podczas deprywacji snu. Zaobserwowano również, że myszy genetycznie pozbawione receptora dla IL-1 β lub TNF- α (knock-out) mają zredukowaną ilość spontanicznego snu w porównaniu do myszy kontrolnych, posiadających wymienione receptory. Podwyższony poziom TNF zaobserwowano również u pacjentów cierpiących na syndrom chronicznego zmęczenia oraz chroniczną bezsenność. Zmiany w wydzielaniu TNF- α są obserwowane po ok. 40 godzinach deprywacji snu, a w pierwszej dobie deficytu snu obserwuje się zwiększenie w osoczu liczby monocytów uwalniających tę cytokinę.

W przypadku IL-6 najniższa jej koncentracja występuje w dzień, natomiast najwyższy poziom przypada na czas trwania nocy. Wzmoczone wydzielanie IL-6 ma miejsce na początku snu, przy czym maksymalne wartości osiąga po 2,5 godzinach po zaśnięciu, natomiast najniższe jej wartości obserwuje się w czasie przebudzenia. Pozbawienie snu prowadzi do wzrostu poziomu IL-6 w osoczu, a jej stężenie spada podczas odzyskiwania snu po jego wcześniejszym zaburzeniu. Przy czym 6-godzinna deprywacja snu nie jest dostatecznym bodźcem do pobudzenia uwalniania IL-6, dopiero po ok. 18 godzinach pozbawienia snu obserwuje się wzmoczone jej wydzielanie. Również w stanach chorobowych związanych z nadmierną sennością, jak chociażby w narkolepsji obserwuje

się podwyższony poziom tej cytokiny. Zaskakujące jest więc, że myszy knockout pozbawione IL-6 nie wykazują zmian w przebiegu snu NREM, natomiast długość snu REM nieznacznie wzrasta zarówno w ciemnej jak i w jasnej fazie cyklu dzień/noc.

Sen a infekcje

Infekcja, podobnie jak podanie LPS (lipopolisacharyd – składnik ściany komórkowej bakterii gram-), powoduje wydłużenie czasu trwania snu u ludzi i ssaków. Badania potwierdziły, iż bakteryjne, wirusowe i grzybicze infekcje wpływają na zmiany w przebiegu snu. Przykładowo, zakażenie wywołane przez bakterię *Escherichia coli*, wywołuje gwałtowny, lecz krótkotrwały (4–6 h) wzrost snu wolnofalowego, po którym następuje tłumienie tej fazy snu. Natomiast zakażenie bakteriami *Pasteurella multocida* powoduje wzrost trwania i intensywności snu NREM, ale wzrost ten trwa dłużej, bo ok. 20 godzin. Z kolei myszy, którym zaaplikowano donosowo wirusa grypy wykazały długotrwały, kilkudniowy wzrost długości snu SWS. W przypadku infekcji grzybiczej, króliki, którym podano *Candida albicans*, podobnie jak w przypadku zakażeń bakteryjnych, wykazały następujące po sobie wzmocnienie, a następnie zmniejszenie intensywności snu NREM. Obserwacje osób chorych wykazały natomiast, że infekcja wirusem grypy obniża jakość snu, a co ważne redukuje jego długość w czasie okresu namnażania wirusa, a wydłuża sen z chwilą pojawienia się pierwszych symptomów choroby. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, jeszcze przed pojawieniem się pierwszych objawów AIDS, stwierdza się znaczny wzrost długości snu wolnofalowego. Zaburzenie struktury snu od wczesnych stadiów choroby jest stałą, fizjologiczną oznaką zakażenia wirusem HIV.

Co ciekawe, wydłużenie czasu trwania snu podczas choroby zwiększa prawdopodobieństwo pokonania czynnika chorobotwórczego oraz szansę organizmu na wyzdrowienie. Stwierdzono między innymi, że śmiertelność eksperymentalnie zainfekowanych szczurów spada wraz ze wzrostem długości snu jakiego zwierzęta doświadczały w czasie choroby, natomiast pozbawienie snu zwierząt zainfekowanych snu zwiększało ich śmiertelność. Co więcej, wykazano, iż pozbawienie snu przez długi okres czasu jest czynnikiem sprzyjającym pojawieniu się zakażenia ogólnoustrojowego (sepsy, posocznicy), a w skrajnych przypadkach prowadzić może nawet do śmierci.

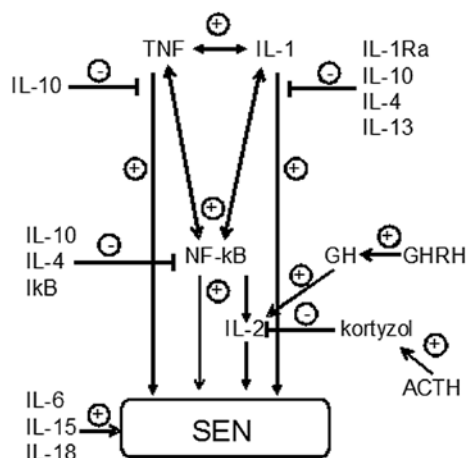
Obserwacje chorych oraz doświadczenia na zwierzętach dostarczyły informacji wskazujących, że zmiany czasu trwania oraz struktury snu podczas

zakażeń związane są z działaniem cytokin. Dane te potwierdzają, że podobnie jak to miało miejsce w stanie fizjologicznym również w okresie zakażenia, głównymi cytokinami zaangażowanymi w regulację snu i czuwania są IL-1 β , TNF- α i IL-6. Wykazano między innymi, że zarówno systemowe jak i domózgowe podanie IL-1 β lub TNF- α powoduje wzrost trwania fazy snu NREM, a także wzrost amplitudy fal wolnych w zapisie EEG. Efekt działania cytokin pojawia się już w pierwszej godzinie po ich podaniu i zwykle trwa od 6 do 10 godzin. Stwierdzono przykładowo, iż po upływie 6 godzin od iniekcji IL-1 następuje wydłużenie czasu trwania NREM nawet o ponad połowę (ze 118 do 246 minut), natomiast po 9 godzinach od podania TNF dochodzi do wydłużenia czasu trwania snu NREM o 81 minut. Z kolei substancje, które są inhibitorami IL-1 lub TNF, jak np. kortyzol czy przeciwzapalne cytokiny (IL-4, IL-10, IL-13) hamują trwanie snu NREM. Badania wskazują również na hamujące działanie IL-1 β i TNF- α na sen REM. Jednak zablokowanie receptorów dla tych cytokin, i/lub zniesieniu ich aktywności w inny sposób, u zdrowych osobników nie powoduje żadnych zmian w fazie REM lub tylko nieznaczne jej skrócenie.

Należy zaznaczyć, iż obie cytokiny, oprócz senności są inicjatorami innego objawu zaliczanego do „sickness behavior”, a mianowicie działają pirogenie wywołując gorączkę. Od miejsca podania cytokiny i jej dawki zależy efekt jej działania na długość fazy snu NREM i gorączkę. Podanie niskiej dawki IL-1 lub TNF wydłuża sen NREM, ale nie powoduje gorączki. Wyższe dawki wpływają już nie tylko na wydłużenie fazy NREM, ale też na skrócenie snu REM oraz zainicjowanie gorączki. Wysokie dawki tych cytokin całkowicie zaburzają strukturę snu – NREM i REM są hamowane, a gorączka staje się bardzo wysoka. Fakt ten wskazuje na niezależność regulacji obu procesów.

Mechanizm działania obu cytokin na sen jest podobny i opiera się na systemie sprzężeń zwrotnych, gdzie jeden czynnik aktywuje następny, a aktywowany działa zwrotnie na składnik go aktywujący. I tak, aktywowane przez IL-1 β i TNF czynniki transkrypcyjne: NF- κ B (ang. *nuclear factor* κ B) i AP-1 (ang. *activator protein-1*), oddziałują w ramach sprzężenia zwrotnego dodatniego na produkcję IL-1 β i TNF, a jednocześnie wpływają na wydzielanie interleukiny 2, która jest bezpośrednim czynnikiem promującym sen oraz na ekspresję cyklooksygenazy-2 (COX-2) i somatoliberyny (GHRH, ang. *growth hormone releasing hormone*). Cząsteczki te aktywują kolejne składniki uczestniczące w regulacji snu, m.in. hormon wzrostu,

który jest uwalniany w odpowiedzi na GHRH oraz prostaglandyny (produkt działalności katalitycznej COX-2). Czynniki hamujące aktywność NF- κ B (IL-10, IL-4 oraz inhibitor NF- κ B – I κ B) równocześnie hamują sen. Z kolei deprywacja snu powoduje wzrost poziomu NF- κ B w centralnym systemie nerwowym. Regulacja snu z udziałem IL-1 β i TNF- α angażuje zatem kilka układów, zwłaszcza odpornościowy oraz dokrewny, które komunikują się za pomocą określonych dla siebie mediatorów, odpowiednio: cytokin i hormonów. Interakcje pomiędzy poszczególnymi cytokinami pro- i przeciwzapalnymi oraz cytokinami a hormonami determinują powstanie i/lub zahamowanie snu (Ryc. 2).



Ryc. 2. Schemat neuroendokrynej regulacji snu – opis w tekście.

Wiele danych wskazuje również na znaczący udział w regulacji snu IL-6. Zaobserwowano, że u myszy genetycznie pozbawionych tej cytokiny (knockout IL-6-/-) wzrost czasu snu NREM podczas choroby jest znacznie mniejszy w porównaniu do ilości snu u myszy posiadających IL-6. Działanie interleukiny 6 przejawia się także w regulacji hormonalnej. Podnosi ona bowiem poziom hormonów, tj. ACTH oraz kortyzolu. Hormony te hamują uwalnianie IL-2, która jest cytokiną wywołującą senność (Ryc. 2).

Ciekawe dane dotyczące wpływu IL-1 β , TNF- α , i IL-6 pochodzą z obserwacji ochotników, u których próbowano korelować poziom cytokin z jakością snu. Samoocena jakości snu była określana na podstawie Pittsburskiego indeksu jakości snu (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI*), gdzie wyższy indeks wskazuje na gorszą jakość snu. Analizy wykazały dodatni związek między PSQI a stymulowaną produkcją IL-1 β oraz wskazały zależność zwiększonej produkcji IL-1 β i IL-6 w odpowiedzi na wzrost ilości zaciąganego długu sennego. Dług snu został obliczony poprzez odjęcie średniej liczby godzin snu w ciągu

tygodnia, w przeliczeniu na 1 noc, od wartości godzin przesypianych w weekendy. Obliczenia te opierały się na założeniu, iż powszechne jest tzw. „odsypianie” utraconych godzin snu w dni wolne. Ostatecznie okazało się, że osoby deklarujące gorszą jakość snu, miały podwyższony poziom cytokin, co jest zgodne z eksperymentalnymi badaniami wskazującymi, że całkowita lub częściowa utrata snu stymuluje komórki odpornościowe do produkcji zwiększonych ilości IL-1 β , IL-6 i TNF- α .

Spośród pozostałych cytokin badacze wskazują na rolę w regulacji snu IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-15, IL-18, oraz interferonów (IFN- α , IFN- β , i IFN- γ), a także ludzkiego białka zapalnego makrofagów-1 β (ang. *macrophage inflammatory protein 1 β* , *MIP-1 β*). Spis tych wszystkich substancji jest imponujący, jednak jedynie IL-1, 6 i TNF zostały przebadane na tyle wnikliwie, iż można niezaprzeczalnie potwierdzić ich udział w regulacji snu.

Ciekawe obserwacje dotyczą wpływu na sen interferonów. IFN α/β (typ 1 IFN) jest powszechnie znany ze swego przeciwwirusowego działania. Dane doświadczalne sugerują, że interferony typu 1 mogą pełnić rolę w zmianach snu podczas infekcji wirusowych. Okazało się, że na przykład, że zwiększają one czas trwania snu NREM u królików oraz zmniejszają latencję snu REM u małp.

Działanie cytokin przeciwzapalnych jest oparte w głównej mierze na aktywności skierowanej przeciwko cytokinom prozapalnym i w taki właśnie pośredni sposób, poprzez zahamowanie działania czynników promujących sen, uczestniczą w modulacji tego procesu fizjologicznego. Interleukina 10 jest główną cytokiną o działaniu przeciwzapalnym, hamująca produkcję cytokin prozapalnych. Stwierdzono, że domózgowe podanie IL-10 szczurom na początku fazy jasnej (okres snu) powoduje u nich redukcję snu SWS. Przy czym niskie stężenia tej cytokiny nie mają wpływu na SWS, a wysokie jej dawki redukują sen NREM o około 8%. Co ciekawe w wielu chorobach, w których pacjenci skarżą się na nadmierną senność czy ospałość obserwuje się upośledzenie zdolności monocytów do wydzielania IL-10.

Wpływ niektórych cytokin na sen został zestawiony w tabeli 2.

Podsumowanie

Układy: nerwowy i odpornościowy, komunikują się dzięki konkretnym substancjom, które są zaangażowane w regulację zarówno snu fizjologicznego

jak i snu towarzyszącego wielu infekcjom, pojawiającego się w odpowiedzi ostrej fazy, a więc występującego jako typowy objaw zespołu zachowań zdefiniowanych jako „sickness behavior”. Wspiera to pogląd o bardzo ścisłym powiązaniu snu z systemem immunologicznym. Z przedstawionego stanu wiedzy wynika, iż cała sieć cytokinowa bierze udział w regulacji snu.

Tabela 2. Zestawienie zależności między snem a wybranymi cytokinami.

Cytokina	Efekt cytokiny na sen
IL-1	Podwojenie czasu trwania fazy NREM i nasilenie amplitudy fal delta
IL-18	Wydłużenie fazy snu wolnofalowego
TNF	Wydłużenie fazy snu NREM, wzrost amplitudy fal delta
IFN	Wydłużenie fazy snu NREM, skrócenie fazy snu REM
IL-6	Wydłużenie fazy snu NREM
IL-2	Pobudzenie snu NREM
IL-10	Redukcja fazy snu NREM, promuje czuwanie

Spośród opisanych cytokin najważniejsze znaczenie mają w tym procesie interleukina 1 β (IL-1 β), czynnik martwicy nowotworu- α (TNF- α) oraz interleukina 6 (IL-6). Te prozapalne cytokiny powodują wydłużenie snu NREM, przyczyniając się w ten sposób do zmniejszenia wydatkowania energii i poprawy stanu zdrowia zwierząt i ludzi. Natomiast przeciwzapalna IL-10, hamując działanie cytokin prozapalnych, pośrednio wpływa na redukcję snu.

Niniejszy artykuł oparty jest na pracy licencjackiej Pani Iwony Cichoń przygotowanej pod kierunkiem dr hab. Magdaleny Chadzińskiej w Zakładzie Immunologii Ewolucyjnej, Instytutu Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego.