JOANNA M. WIEROŃSKA, PAULINA CIEŚLIK

*Zakład Neurobiologii
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN
Śmętna 12, 31-343 Kraków
E-mail: wierons@if-pan.krakow.pl
cieslik@if-pan.krakow.pl*

HOMEOSTATYCZNA REGULACJA SNU – ROLA AMIN BIOGENNYCH, NEUROPEPTYDÓW I GABA

FIZJOLOGIA SNU

Sen jest podstawową potrzebą fizjologiczną człowieka. Fakt oczywistej i niekwestionowanej roli snu wynika przede wszystkim z powszechności tego zjawiska, które jest jednym z podstawowych elementów naszego funkcjonowania, podobnie jak oddychanie, jedzenie czy picie. Jest to stan odwracalny, charakteryzujący się zniesieniem świadomości, bezruchem lub ograniczonym ruchem. W czasie jego trwania organizm nie reaguje na bodźce ze świata zewnętrznego lub są to reakcje bardzo zubożone (BOLLU i KAUR 2019). Prawidłowy sen, inaczej prawidłowa architektura snu, składa się z dwóch naprzemiennie występujących stanów: snu REM i snu NREM.

Sen ma fundamentalne znaczenie dla sprawnego funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN), o czym przekonują przede wszystkim skutki deprywacji sennej. Żaden organizm nie jest w stanie funkcjonować dłużej niż kilkadziesiąt godzin bez snu i nie odczuwać pogorszenia funkcji życiowych. Uważa się, że prawidłowy sen przyczynia się przede wszystkim do konsolidacji pamięci, reguluje gospodarkę hormonalną, zapewnia prawidłowe funkcje układu immunologicznego (SAPER 2013, BOLLU i KAUR 2019).

Sen jest stanem występującym cyklicznie, naprzemiennie ze stanem czuwania. Człowiek przespia przeciętnie ok. 8 godz. na dobę, przy czym zapotrzebowanie to zmniejsza się wraz z wiekiem. Zarówno odpowiednia długość snu, jak i jego prawidłowa architektura, są niezbędne do normal-

negu funkcjonowania, a zaburzenia którekolwiek z tych parametrów prowadzą do gorszego funkcjonowania organizmu, spadku i zaburzeń koncentracji, a w dłuższej perspektywie prowadzą do rozwoju schorzeń somatycznych i psychicznych. Z drugiej strony, wielu chorobom towarzyszy chroniczna bezsenność. W Tabeli 1 zestawiono zaburzenia, których prawdopodobieństwo wystąpienia wzrasta przy chronicznej bezsenności, jak też zaburzenia lub czynniki, którym ta bezsenność towarzyszy. Jak można zauważyć, wiele z tych chorób się pokrywa.

O ile stan czuwania jest procesem jednolitym, w którym nie odróżnia się dodatkowych stanów, o tyle w stanie snu wyróżnia się stan NREM (ang. non rapid eye movement) i stan REM (ang. rapid eye movement, inaczej sen aktywny lub sen paradoksalny). W stanie NREM wyróżnia się z kolei cztery lub trzy kolejne fazy, zależnie od przyjętej klasyfikacji. W pierwszej fazie, określanej też jako „zrelaksowany stan czuwania”, obserwowane są sporadyczne ruchy gałek ocznych oraz pojawiają się często mimowolne skurcze mięśni, tak zwane „szarpnięcia”. Mózg powoli przechodzi ze stanu aktywności w stan snu głębokiego. Wybudzenie w tej fazie snu często daje poczucie, jakby się w ogóle nie spało. W drugiej fazie snu NREM nie obserwuje się ruchu gałek ocznych i nie występują marzenia senne. Pojawiają się charakterystyczne zapisy w EEG (tzw. wrzeciona snu), krótkie okresy aktywności elektrycznej mózgu o wysokiej częstotliwości. Ostat-

Słowa kluczowe: aminy biogenne, flip-flop, GABA, homeostaza, sen

Tabela 1. Wykaz chorób i zaburzeń towarzyszących bezsenności lub też rozwijających się wraz z bezsennością.

Choroby rozwijające się wraz z bezsennością	Choroby, którym towarzyszy bezsenność	Inne przyczyny bezsenności
- depresja i inne zaburzenia psychiczne	- narkolepsja	- menopauza
- choroby sercowo-naczyniowe	- depresja	- stres
- zaburzenia metaboliczne	- choroby nowotworowe	- niektóre leki (np. antykonieczne, antydepresanty)
- osłabienie pamięci i koncentracji	- syndrom niespokojnych nóg	- używki (np. alkohol)
- obniżenie <i>libido</i>	- zgaga	
	- bezdech senny	
	- reumatyzm	
	- choroby układu oddechowego	
	- nadczynność tarczycy	
	- lewokomorowa niewydolność serca	
	- nadciśnienie tętnicze	
	- zaburzenia neurologiczne	

ni etap snu NREM to tak zwana faza snu głębokiego (ang. slow-wave sleep, SWS). Pojawiają się w zapisie EEG charakterystyczne dla tej fazy snu fale *delta*. Mogą pojawić się marzenia sennie, jednak w porównaniu z marzeniami sennymi występującymi w fazie REM są bardziej poszatkowane, mniej barwne, często też nie są zapamiętywane. W tej fazie pojawiają się też epizody parasomnii, czyli lunatykowania (MCARLEY 2007).

Czas trwania snu NREM waha się od 80 do 115 minut. Po tym czasie mózg przechodzi w 15-minutową fazę snu aktywnego, czyli snu REM, którego najbardziej charakterystycznymi cechami są przede wszystkim szybkie ruchy gałek ocznych, atonia mięśni, zmiany ciśnienia krwi oraz zmiany w częstotliwości pulsu i oddechu. W trakcie snu fazy NREM/REM powtarzają się naprzemiennie, co sprawia, że w ogólnym rozrachunku mózg przechodzi kilkakrotnie w ciągu doby z jednego stanu w drugi według schematu: stan czuwania-NREM-REM-NREM-REM-stan czuwania (SAPER i FULLER 2017). To przełączanie aktywności mózgu z jednego stanu w drugi zachodzi poprzez tak zwany mechanizm flip-flop, niezwykle precyzyjny i skrupulatnie kontrolowany proces, w którym biorą udział wszystkie neurotransmitery i neuromodulatory. Cyklicznie włączane są bądź wyłączane obszary kontrolujące stan czuwania na przemian z obszarami kontrolującymi sen (STENBERG 2007).

REGULACJA HOMEOSTATYCZNA CYKLU SEN/CZUWANIE

Pomimo pozornej bierności i dezaktywacji organizmu w trakcie snu, stan ten jest niezwykle skomplikowanym i aktywnym procesem, regulowanym przez 2 podstawowe mechanizmy: homeostazy i zegara biologicznego (SAPER i współaut. 2005).

Homeostaza, inaczej proces S, to nagromadzenie w mózgu substancji inicjujących sen. Jest to wewnętrzny system biochemiczny, generujący homeostatyczny napęd snu lub potrzebę snu po określonym czasie czuwania. Im dłuższy jest stan czuwania, tym silniejsza staje się potrzeba snu. Zegar biologiczny natomiast reguluje rytm okołodobowy (proces C), który koordynuje wewnętrzne procesy biologiczne organizmu, kontrolując cykl dnia i nocy. Reguluje nie tylko dobowy rytm sen/czuwanie, ale także potrzebę przyjmowania posiłków, temperaturę ciała, aktywność fal mózgowych i produkcję hormonów. Mówiąc prościej, proces S wywołuje presję zasypiania, podczas gdy proces C dyktuje codzienny rytm biologiczny. Wzajemne oddziaływanie pomiędzy tymi procesami determinuje to, czy człowiek śpi, czy też znajduje się w fazie czuwania (TOOSSI i współaut. 2016, DEL CID-PELLITERO i współaut. 2017). W tym artykule zostanie przedstawiony pokrótce mechanizm homeostatycznej regulacji snu, który został po raz pierwszy opisany przez BORBELY i TOBLER (1985). Nie da się w sposób przystępny wyjaśnić procesu homeostatycznej regulacji snu bez wcześniej-

szego opisu mechanizmów kontrolujących stan czuwania. Najważniejszym obszarem mózgu aktywnym w stanie czuwania jest kora mózgowa. Jednak aktywność struktur podkorowych, m.in. ciała migdałowatego czy hipokampa, również jest w tym procesie istotna. Kluczową rolę w regulacji cyklu sen/czuwanie, czyli w podtrzymywaniu lub wygaszaniu aktywności kory mózgowej i struktur podkorowych pełni podwzgórze, niewielki obszar zaliczany do międzymózgowia. Podwzgórze składa się z wielu funkcjonalnie odmiennych jąder regulujących szereg fundamentalnych procesów w organizmie (SAPER i współaut. 2005, ONO i YAMANAKA 2017). Aktywność poszczególnych obszarów kory i struktur podkorowych kontrolują liczne substancje neuroprzekaznikowe, czyli związki uwalniane z neuronów i działające na inne neurony przez układ receptorowy. Do najważniejszych neurotransmiterów kontrolujących stan czuwania zaliczamy aminy biogenne (katecholaminy, serotonina oraz histamina), acetylocholinę, aminokwasy (glutaminian), a także neuropeptydy (głównie hipokretyna) (ANACLET i FULLER 2017). Z kolei najważniejszymi ośrodkami inicjującymi sen są brzuszno-boczne jądro przedwzrokowe (łac. *ventrolateral preoptic nucleus*, VLPO) oraz przysrodkowe jądro przedwzrokowe (łac. *median preoptic nucleus*, MnPO), i tutaj najważniejszą rolę odgrywają neuroprzekazniki hamujące – GABA i galanina (JONES 2020).

REGULACJA STANU CZUWANIA

Najważniejszymi aminami biogennymi kontrolującymi stan czuwania są katecholaminy: noradrenalina oraz dopamina, przy czym uważa się, że rola noradrenaliny w tym procesie jest kluczowa. Neurony noradrenergiczne wychodzą z miejsca sinawego (łac. *locus coeruleus*), które znajduje się w pniu mózgu. Neurotransmitter ten, poprzez neurony wstępujące, aktywuje struktury krytyczne w utrzymaniu stanu czuwania, przede wszystkim korę mózgową, struktury podkorowe i podwzgórze. Z kolei aksony neuronów zstępujących tworzą synapsy z motoneuronami i interneuronami w rdzeniu kręgowym, kontrolując postawę ciała i skurcz mięśni (JONES 2017). Do aktywacji neuronów noradrenergicznych dochodzi także pod wpływem sygnałów sensorycznych dobiegających ze środowiska zewnętrznego, rejestrowanych przez nasze zmysły. Z kolei ciała neuronów dopaminergicznych są zlokalizowane w istocie czarnej (łac. *substantia nigra*), polu brzusznej nakrywki (ang. ventral tegmental area, VTA) i w tylnym podwzgórzu (ang. posterior hypothalamus). Neurony wychodzące z pola brzusznej nakrywki unerwiają przede wszystkim korę przedczołową,

hipokamp i ciało migdałowate, z tego też powodu uważa się tę pulę neuronów dopaminergicznych za najbardziej istotną w regulacji stanu czuwania. Dodatkowo, neurony dopaminergiczne znajdujące się w tylnym podwzgórzu rzutują do rdzenia kręgowego. Zaburzenia neuroprzekaznictwa dopaminergicznego w tym rejonie mogą się przejawiać tak zwanym zespołem niespokojnych nóg, bardzo często towarzyszącym bezsenności. Neurony dopaminergiczne są najbardziej aktywne w stanie czuwania i w stanie snu aktywnego, w odróżnieniu od neuronów noradrenergicznych, których aktywność w tej fazie snu nie jest rejestrowana (MONTI i MONTI 2007). Aktywności neuronów katecholaminergicznych nie obserwuje się w fazie snu głębokiego (NREM).

Serotonina jest produkowana przez jądra szwu, które, podobnie jak miejsce sinawe, są zlokalizowane w pniu mózgu. Neurony serotoninergetyczne również unerwiają przodomózgowie i struktury limbiczne, a ich największa aktywność obserwowana jest w stanie czuwania, mniej w fazie NREM oraz nie notuje się aktywności tych neuronów w fazie snu aktywnego (REM). Neurony serotoninergetyczne, w odróżnieniu do neuronów noradrenergicznych, nie reagują na pobudzenie sensoryczne i nie kontrolują nerwów obwodowych (MCCARLEY 2007, MONTI 2010).

Miejsce sinawe i jądra szwu są ze sobą funkcjonalnie i anatomicznie powiązane, tworząc tak zwany twór siatkowaty pnia mózgu (ang. brainstem reticular formation), strukturę krytyczną w utrzymaniu aktywności kory mózgowej. Twór siatkowaty rozciąga się od międzymózgowia do rdzenia przedłużonego. Obok miejsca sinawego i jąder szwu wyodrębniono jeszcze 92 jądra tworów. W skład tego układu wchodzi liczne neurony pobudzające lub hamujące, tworząc projekcje wstępujące i zstępujące. Projekcje wstępujące kontrolują stan czuwania, snu i świadomość. Część wstępująca dzieli się na układ siatkowy wstępujący pobudzający (RAS), który unerwia wszystkie pola kory mózgowej, ośrodki autonomiczne i ośrodki podkorowe, oraz na układ wstępujący hamujący, który działa antagonistycznie do RAS synchronizując czynność bioelektryczną mózgu (wygasza jego aktywność).

Projekcje zstępujące kontrolują czynności odruchowe rdzenia kręgowego, ośrodki oddechowe, krążenie i napięcie mięśniowe. (FORT i współaut. 2009, MURILLO-RODRIGUEZ i współaut. 2012, JONES 2020).

Kolejną ważną aminą biogenną regulującą stan czuwania jest histamina. Jest to hormon tkankowy, zaliczany do neurohormonów. W mózgu jest syntetyzowana w jądrze guzowo-suteczkowym (ang. tuberomam-

millary nucleus, TMN), które zlokalizowane jest w tylnej części podwzgórza. Neurony histaminergiczne unerwiają korowe i podkorowe struktury mózgu, a także zstępują do rdzenia kręgowego (SCAMMELL i współaut. 2019).

Oprócz amin biogennych, aktywność kory mózgowej kontrolowana jest też przez neuropeptydy, z których najbardziej istotną rolę pełni hipokretyna, zwana też oreksyną (KONADHODE i współaut. 2015). Rola tego neuropeptydu została wielokrotnie udokumentowana w aktywnym przechodzeniu ośrodkowego układu nerwowego ze stanu czuwania w sen, oraz ze snu w stan czuwania. Hipokretyna produkowana jest przez neurony podwzgórza bocznego i środkowo-bocznego (ang. lateral hypothalamus, perifornical area). Neurony produkujące hipokretynę unerwiają obszary mózgu krytyczne w podtrzymywaniu stanu czuwania, czyli przede wszystkim kory mózgowej, ponadto unerwiają jądra monoaminergiczne w pniu mózgu, jądra produkujące histaminę, acetylocholinę, a także unerwiają obszary kontrolujące sen, przede wszystkim VLPO. Ta sieć połączeń czyni hipokretynę jednym z kluczowych czynników w mechanizmie flip-flop. Największą aktywność neuronów hipokretynowych obserwuje się w stanie czuwania, natomiast nie obserwuje się aktywności tych neuronów ani w stanie snu głębokiego, ani w stanie snu aktywnego. Jednak pod koniec stanu snu, w momencie przechodzenia OUN do stanu czuwania, obserwowany jest stopniowy wzrost aktywności neuronów produkujących hipokretynę (MURILLO-RODRIGUEZ i współaut. 2012, ZEITZER 2013).

Neurony produkujące omówione powyżej neuroprzekaźniki są stosunkowo nieliczne (stanowią mniej niż 10% całkowitej neurotransmisji), a ich ciała komórkowe są zgrupowane w kilku niewielkich obszarach mózgu. Jednak aksony tych neuronów łączą się z ciałami komórkowymi neuronów zlokalizowanych w wielu innych, często fizycznie oddalonych strukturach, regulując ich aktywność (MURILLO-RODRIGUEZ i współaut. 2012, ZEITZER 2013, ANACLET i FULLER 2017). Neurotransmitterami, których jest w mózgu najwięcej są: glutaminian, najważniejszy neuroprzekaźnik pobudzający, syntetyzowany przez ok. 55-60% neuronów, oraz kwas γ -aminomasłowy (GABA), neuroprzekaźnik hamujący, którego jest ok. 35-40%. Rola glutaminianu w regulacji stanu czuwania jest omówiona w artykule CIEŚLIK i WIEROŃSKA (w tym zeszycie KOSMOSU), natomiast rola hamujących neuronów GABAergiczných w homeostatycznej regulacji snu zostanie opisana poniżej.

ZMIANY HOMEOSTATYCZNE REGULUJĄCE RYTM SEN/CZUWANIE

Wraz ze wzrostem długości stanu czuwania dochodzi do określonych zmian homeostatycznych, które aktywują obszary inicjujące sen i w rezultacie następuje przejście ze stanu czuwania w stan snu.

Jedną z najbardziej charakterystycznych zmian będących wynikiem przedłużającego się stanu czuwania jest wzrost poziomu adenozyiny w mózgu, który z kolei spada wraz z przedłużającym się stanem snu. Adenozyina jest organicznym związkiem chemicznym, zaliczanym do nukleozydów. Już po ok. 6 h czuwania jej poziom wzrasta o ok. 200%. Największe zmiany w poziomie adenozyiny adekwatne do rytmu sen/czuwanie obserwuje się w podstawnej części przodomózgowia (SAPER i współaut. 2005).

Innym biochemicznym markerem mechanizmu homeostatycznej regulacji cyklu sen/czuwanie jest poziom receptorów GABA_A aktywowanych przez aminokwas hamujący GABA. Poziom tych receptorów wzrasta wraz z przedłużającym się stanem czuwania, a ich aktywacja wzmacnia prądy hamujące na neuronach. Zmiany te indukują tak zwany „homeostatyczny napęd do snu” (ang. homeostatic drive to sleep), czyli potrzebę snu. Z kolei, wraz z długością stanu snu spada poziom receptorów GABA_A oraz spada hamujący wpływ neurotransmitera GABA na neurony.

REGULACJA STANU CZUWANIA

Obszarami kontrolującymi sen są przede wszystkim: przyśrodkowe jądro przedwzrokowe (ang. median preoptic nucleus, MnPN) i brzuszno-boczne jądro przedwzrokowe (ang. ventrolateral preoptic nucleus, VLPO). Jądra te położone są w bliskim sąsiedztwie, w przedniej części podwzgórza. Oba jądra spełniają odmienne, aczkolwiek komplementarne ze sobą role w regulacji snu. Regulują także wzajemnie swoją aktywność poprzez gęstą sieć neuronów GABAergiczných (FORT i współaut. 2009, ONO i YAMANAKA 2017).

Przyjmuje się, że jądro MnPN zapoczątkowuje przechodzenie ze stanu czuwania w stan snu. Neurony GABAergiczne tego jądra są stopniowo aktywowane w odpowiedzi na zmiany homeostatyczne wynikłe z przedłużającego się stanu czuwania i inicjują przejście w stan snu. Po przejściu w stan snu jego długość i jakość regulują neurony brzuszno-bocznego jądra przedwzrokowego (FORT i współaut. 2009, ONO i YAMANAKA 2017).

W procesie przechodzenia w stan snu biorą udział neurony noradrenergiczne i serotoninergetyczne. W stanie czuwania neurony te podtrzymują aktywność interneuronów GABAergiczných unerwiających kolejne GA-

Ryc. 1 Schemat przedstawiający układ neurotransmiterów zaangażowanych w regulację procesów snu i czuwania.

Aktywność kory mózgowej, struktur podkorowych oraz podwzgórza kontrolowana jest przez neurotransmitery produkowane w miejscu sinawym, jądrach szwu oraz w polu brzuszno-bocznym nakrywki (VTA). Z kolei poszczególne jądra podwzgórza produkują hipokretynę (LH, jądro boczne) lub histaminę (jądro guzowo-suteczkowe, TMN). Brzuszo-boczne jądro przedwzrostkowe (VLPO) poprzez wysyłanie GABAergicznych projekcji hamujących do jąder LH oraz TMN podwzgórza hamuje cały układ odpowiedzialny za stan czuwania. PPT i LDT (ang. pedunculopontine and laterodorsal tegmental nucleus) – jądra produkujące acetylcholinę, zostaną omówione w artykule CIEŚLIK i WIEROŃSKA (w tym zeszycie KOSMOSU).

BAergiczne neurony, wychodzące z VLPO do podwzgórza. W stanie czuwania mechanizm ten zapobiega aktywacji hamujących neuronów GABAergicznych wychodzących z VLPO, utrzymując je niejako w stanie „uśpienia”. Wraz ze spadkiem aktywności neuronów noradrenergicznych i serotonergicznych spada aktywność unerwianych przez nie neuronów GABAergicznych i w konsekwencji dochodzi do odhamowania aktywności neuronów GABAergicznych wychodzących z jądra VLPO. W neuronach tych narasta synteza neurotransmitera hamującego GABA, który jest następnie uwalniany w miejscach unerwianych przez te neurony, przede wszystkim w jądrze guzowo-suteczkowym podwzgórza, zawierającym neurony produkujące histaminę, oraz w obszarach podwzgórza, w których

znajdują się ciała komórek produkujących hipokretynę. W rezultacie dochodzi do zahamowania aktywności neuronów histaminergicznych i hipokretynowych, co pociąga za sobą spadek aktywacji neuronów wchodzących w skład jąder tworzących siatkowatego. W konsekwencji hamowany jest pobudzający wpływ poszczególnych neurotransmiterów na korę mózgową. Wyciszzone zostaje także wzgórze i jądra produkujące acetylcholinę. Neurony hipokretynowe unerwiające korę mózgową również w sposób bezpośredni przyczyniają się do spadku aktywności tej struktury. Końcowym efektem tej kaskady zdarzeń jest przejście ośrodkowego układu nerwowego w stan snu (ZEITZER 2013, ANACLET i FULLER 2017, JONES 2020).

Jak już wspomniano wyżej, w procesach wyciszania aktywności układu nerwowego i przechodzenia w sen kluczową rolę odgrywa adenozyina, której przypisuje się przynajmniej dwie funkcje. Po pierwsze, związek ten aktywując receptory presynaptyczne (czyli receptory występujące na zakończeniach komórek nerwowych), zlokalizowane na neuronach noradrenergicznych lub serotoninergicznym, hamuje uwalnianie tych neuroprzekaźników i dochodzi do obniżenia ich pobudzającego wpływu na inne neurony. Aktywując receptory presynaptyczne zlokalizowane na zakończeniach interneuronów GABAergicznym wchodzących do jądra VLPO hamuje uwalnianie GABA przez te neurony, odhamowując neurony GABAergiczne wychodzące z tej struktury. Wzrost aktywności neuronów wychodzących z VLPO i zwiększenia wydzielania GABA hamuje aktywność unerwianych przez te zakończenia neuronów, głównie histaminergicznym i hipokretynowym. Dodatkowo, adenozyina działając postsynaptycznie na neurony GABAergiczne wychodzące z VLPO również wzmacnia aktywność tych neuronów i uwalnianie GABA (MURILLO-RODRIGUEZ i współaut. 2012).

Schematycznie najważniejsze interakcje zachodzące w mózgu w procesach sen/czuwanie przedstawiono na Ryc. 1.

Oczywiście należy pamiętać, iż nie wszystkie neurony GABAergiczne występujące w mózgu są neuronami inicjującymi i kontrolującymi sen w jądrach podwzgórza, jak opisano powyżej. Liczne projekcje GABAergiczne tworzą lokalne lub odległe połączenia z innymi neuronami w różnych obszarach pnia mózgu i przodomózgowia. W zależności od natury neuronu, z którym tworzą synapsy, przyczyniają się do podtrzymywania lub osłabiania ogólnej aktywności tych obszarów mózgu (JONES 2019).

Oprócz opisanego mechanizmu homeostatycznej regulacji cyklu sen/czuwanie, niebagatelną rolę w tym procesie odgrywa również melatonina, hormon produkowany w szyszynce, który koordynuje pracę nadrzędnego zegara biologicznego u ssaków. Melatonina syntetyzowana jest podczas snu i również bierze udział w regulacji aktywności poszczególnych neuronów. Wzajemna zintegrowana praca obu mechanizmów kontrolujących sen zapewnia jego właściwą jakość i długość (KONADHODE i współaut. 2015, TOOSI i współaut. 2016).

Streszczenie

Sen i czuwanie to dwa przeciwstawne stany ośrodkowego układu nerwowego (OUN), występujące naprzemiennie i cyklicznie. Prawidłowa praca mózgu oraz architektura snu, a także płynne przechodzenie ze stanu czuwania w sen są regulowane przez skomplikowane i precyzyjne mechanizmy. Jednym z nich jest mechanizm

homeostatycznej regulacji. Jest to złożonym procesem, generujący cykliczne zmiany w aktywności poszczególnych obszarów mózgu. Faza czuwania to wzmocniona aktywność struktur czołowych, wzgórza oraz niektórych obszarów podwzgórza, podtrzymywana przez liczne neuroprzekaźniki syntetyzowane i uwalniane przez poszczególne grupy neuronów. Najistotniejszą rolę odgrywają tutaj: peptyd hipokretyna, aminy biogenne, takie jak: histamina, serotonina oraz katecholaminy. Hipokretyna i histamina produkowane są przez neurony określonych obszarów podwzgórza, natomiast serotonina i katecholaminy to neurotransmitery produkowane przez neurony pochodzące z jąder znajdujących się w pniu mózgu. Wyhamowanie aktywności tych neuroprzekaźników i przejście w stan snu zachodzi poprzez wzrost uwalniania neurotransmitera hamującego GABA, produkowanego przez neurony jądra przedwzrostowego podwzgórza, które hamując uwalnianie hipokretyny zapoczątkowują całą kaskadę wyciszania obszarów kory mózgowej.

LITERATURA

- ANACLET C., FULLER P. M., 2017. *Brainstem regulation of slow-wave-sleep*. Curr. Opin. Neurobiol. 44, 139-143.
- BOLLU P. C., KAUR H., 2019. *Sleep medicine: insomnia and sleep*. Mo. Med. J. 116, 68-75.
- BORBELY A. A., TOBLER I., 1985. *Homeostatic and circadian principles in sleep regulation in the rat*. [W:] *Brain mechanisms of sleep*. MCGINTY D. J. (red.). New York, Raven Press, 35-44.
- DEL CID-PELLITERO E., PLAVSKI A., MAINVILLE L., JONES B. E., 2017. *Homeostatic changes in GABA and glutamate receptors on excitatory cortical neurons during sleep deprivation and recovery*. Front. Syst. Neurosci. 11, doi: 10.3389/fnsys.2017.00017.
- FORT P., BASSETTI C. L., LUPPI P. H., 2009. *Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms*. Eur. J. Neurosci. 29, 1741-1753.
- JONES B. E., 2017. *Principal cell types of sleep-wake regulatory circuits*. Curr. Opin. Neurobiol. 44, 101-109.
- JONES B. E., 2020. *Arousal and sleep circuits*. Neuropsychopharmacology 45, 6-20.
- KONADHODE R. R., PELLURU D., SHIROMANI P. J., 2015. *Neurons containing orexin or melanin concentrating hormone reciprocally regulate wake and sleep*. Front. Syst. Neurosci. 8, 244.
- MCCARLEY R. W., 2007. *Neurobiology of REM and NREM sleep*. Sleep Med. 8, 302-330.
- MONTI J. M., 2010. *The structure of the dorsal raphe nucleus and its relevance to the regulation of sleep and wakefulness*. Sleep Med. Rev. 14, 307-317.
- MONTI J. M., MONTI D., 2007. *The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking*. Sleep Med. Rev. 11, 113-133.
- MURILLO-RODRIGUEZ E., ARIAS-CARRION O., ZAVALLA-GARCIA A., SARRO-RAMIREZ A., HUITRON-RESENDIZ S., ARANKOWSKY-SANDOVAL G., 2012. *Basic sleep mechanisms: an integrative review*. Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem. 12, 38-54.
- ONO D., YAMANAKA A., 2017. *Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle*. Neurosci. Res. 118, 74-81.
- SAPER C. B., 2013. *The neurobiology of sleep*. Continuum 19, 19-31.

- SAPER C. B., FULLER P. M., 2017. *Wake-sleep circuitry: an overview*. Curr. Opin. Neurobiol. 44, 186-192.
- SAPER C. B., SCAMMELL T. E., LU J., 2005. *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. Nature 437, 1257-1263.
- SCAMMELL T. E., JACKSON A. C., FRANKS N. P., WISDEN W. Y., 2019. *Histamine: neural circuits and new medications*. Sleep 42, doi.org/10.1093/sleep/zsy183.
- STENBERG D., 2007. *Neuroanatomy and neurochemistry of sleep*. Cell. Mol. Life Sci. 64, 1187-204.
- TOOSSI H., DEL CID-PELLITERO E., JONES B. E., 2016. *GABA Receptors on Orexin and Melanin-Concentrating Hormone Neurons Are Differentially Homeostatically Regulated Following Sleep Deprivation*. eNeuro 3, doi.org/10.1523/ENEURO.0077-16.2016.0077-16.2016.
- ZEITZER J. M., 2013. *Control of sleep and wakefulness in health and disease*. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 119, 137-154.

KOSMOS Vol. 69, 3, 423–429, 2020

JOANNA M. WIEROŃSKA, PAULINA CIEŚLIK

Department of Neurobiology, Maj Institute of Pharmacology PAS, 12 Smętna Str., 31-343 Kraków, E-mail: wierons@jf-pan.krakow.pl, cieslik@jf-pan.krakow.pl

HOMEOSTATIC REGULATION OF SLEEP-THE ROLE OF BIOGENIC AMINES, NEUROPEPTIDES AND GABA

Summary

Sleep and wakefulness are two opposing states of the central nervous system (CNS) occurring alternately and cyclically. Proper functioning of the brain and sleep architecture are regulated by complex and precise mechanisms. Homeostatic regulation is a complex process that generates cyclical changes in the activity of brain areas involved in wake/sleep regulation. Activity of the frontal cortex is critical in wakefulness, maintained by numerous neurotransmitters synthesized and released by groups of neurons located in brainstem reticular formation and hypothalamus. The most important are hypocretin and histamine produced by neurons of specific areas of the hypothalamus, together with serotonin and catecholamines produced by neurons of the brainstem nuclei. Silencing the activity of these neurotransmitters and switch to sleep occurs by increasing the release of the inhibitory neurotransmitter GABA produced by neurons projecting from hypothalamic nucleus, which, by inhibiting the release of hypocretin, initiates the entire cascade of silencing of the cerebral cortex.

Key words: biogenic amines, flip-flop, GABA, homeostats, sleep