

LUDMIŁA BORODULIN-NADZIEJA, WOJCIECH WOŹNIAK, ANNA TUMIŃSKA,  
IRENEUSZ CAŁKOSIŃSKI

## Rola układu oreksynowego II. Fizjologia i patologia snu

### Role of the Orexins System II. Sleep Physiology and Pathology

Katedra i Zakład Fizjologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

W pracy przedstawiono współczesne poglądy na mechanizm snu fizjologicznego oraz udział układu oreksyn/hipokretyn w podtrzymywaniu stanu czuwania. Przedstawiono również związek układu oreksyn/hipokretyn z chorobami związanymi z zaburzeniami snu, takimi jak narkolepsja/katapleksja (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 697–701).

**Słowa kluczowe:** oreksyna, hipokretyna, sen REM, narkolepsja, katapleksja.

#### Abstract

The contemporary opinions on the physiological wake/sleep mechanism are presented in the paper. The contribution of the orexins system to the maintenance of the wake state is discussed and the relations between orexins system and sleep disturbances syndrome such as narcolepsy or cataplexy are discussed (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 697–701).

**Key words:** orexin, hypocretin, REM sleep, narcolepsy, cataplexy.

## Zarys fizjologii snu

Artykuł jest kontynuacją wcześniejszego opracowania, w którym omówiono historię odkrycia, charakterystykę i mechanizm działania układu peptydów podwzgórzowych oreksyn/hipokretyn. W niniejszej pracy skoncentrowano się na udziale tego układu w fizjologii i patologii snu. Jak przedstawiono w poprzednim opracowaniu, podwzgórzowe neurony wydzielające oreksyny oddają projekcję do wielu różnych struktur mózgowia, zwłaszcza tych, którym przypisuje się znaczące funkcje nie tylko w regulacji stanów czuwania/snu, ale i w pojawieniu się różnych stadiów snu fizjologicznego. Na podstawie współczesnych teorii dotyczących snu fizjologicznego wiadomo, że behawioralne, wegetatywne i elektrofizjologiczne przejawy snu i czuwania są wynikiem współdziałania struktur neuronalnych umiejscowionych na różnych poziomach ośrodkowego układu nerwowego. Sen fizjologiczny jest definiowany na podstawie

kryteriów behawioralnych, takich jak: typowa pozycja, fizyczny spoczynek, zwiększony próg reakcji na bodźce zewnętrzne, szybkie ustępowanie pod wpływem dostatecznej stymulacji oraz neurofizjologicznych (zapis czynności bioelektrycznej mózgu EEG, gałek ocznych EOG, mięśni EMG). Jak wiadomo, na podstawie zapisu czynności bioelektrycznej i zmian w układzie wegetatywnym rozróżnia się dwa stany snu [1]: sen NREM (non-rapid eye movement) lub sen wolnofalowy SWS (slow wave sleep) oraz sen REM (rapid eye movement), inaczej zwany paradoksalnym PS (paradoxical sleep) [2].

U człowieka dorosłego sen NREM zajmuje 75–80% czasu trwania snu nocnego, a sen REM 20–25%. Sen NREM i następujący po nim REM tworzą tzw. „cykl snu”, który przeważnie trwa 90–110 min (90 min sen NREM, 20 min sen REM). Obok charakterystycznych zmian w zapisach czynności bioelektrycznej, zwłaszcza EEG, pozwalających wyróżnić poszczególne stadia snu, charakterystyczne są objawy fizjologiczne wystę-

pujące w tych stadiach. Zwykle w hipnogramie po zaśnięciu jako pierwszy pojawia się sen NREM, w którym opierając się na kryteriach neurofizjologicznych wyróżnia się 4 dalsze stadia. Objawy fizjologiczne tego snu sprowadzają się do zmniejszenia napięcia mięśni szkieletowych, zmniejszenia pobudliwości odruchów oraz zmian w układzie wegetatywnym polegających na przewodze reakcji trofotropowych. Po około 90 minutach trwania snu wolnofalowego (NREM) występuje sen z szybkimi ruchami gałek ocznych trwający około 20 minut. Podczas tego snu występują zmiany elektrofizjologiczne przypominające te, które pojawiają się w czasie czuwania. Sen ten charakteryzuje się z jednej strony dalszym zmniejszaniem się tonicznego napięcia mięśni szkieletowych, a z drugiej, pojawieniem się ruchów fazowych – szybkie ruchy gałek ocznych. Zmienia się też stan aktywności układu wegetatywnego, w starszych źródłach fizjologicznych nazywany „burzą wegetatywną”. Burza ta polega na przejściowym zwiększaniu się wentylacji minutowej płuc, okresowym wzroście częstości skurczów serca i ciśnienia tętniczego. W tym stadium snu występują głównie marzenia sennie. Na podstawie obecnego stanu wiedzy można przyjąć, że do struktur odpowiedzialnych za stan czuwania należą: układ siatkowaty, pień mózgu, podwzgórze i część podstawna przodomózgowia. Do struktur odpowiedzialnych za sen NREM są obecnie zaliczane: jądro pasma samotnego, przednia część podwzgórza, nieswoiste jądra podwzgórza oraz część podstawna przodomózgowia. Za struktury odpowiedzialne za sen REM uznaje się natomiast obszar w bocznej części nakrywki mostu oraz twór siatkowaty rdzenia przedłużonego [2, 3].

Sen i czuwanie są generowane za pomocą przekaźników synaptycznych. Zgodnie z ostatnimi hipotezami aktywność noradrenergicznych neuronów miejsca sinawego i serotonergicznym jąder nerwu szwu jest największa w czuwaniu, mniejsza w trakcie snu NREM, a zanika w czasie snu REM.

Przyjmuje się, że istnieje populacja neuronów nazwanych REM-on i REM-off, których naprzemienna aktywność decyduje o płynnym przechodzeniu w poszczególne fazy snu. Neurony REM-off mają charakter noradrenergiczny i serotoninoergiczny, a neurony REM-on mają charakter cholinergiczny. W regulacji snu bierze udział wiele substancji, np.: adenozyne, interleukina 1, niektóre hormony i inne substancje czynne [1].

## **Związek oreksyn z procesami snu**

Na związek oreksyn z regulacją snu i czuwania zwrócono uwagę podczas badań prowadzonych od

1999 r. nad rolą w kontroli przyjmowania pokarmów. Oceniając znaczenie nowo odkrytych peptydów oreksynowych w regulacji przyjmowania pokarmów posłużono się transgenicznymi myszami, których podwzgórze nie wytwarzało żadnej z oreksyn. Aby dokładnie ocenić zmiany w przyjmowaniu pokarmu zastosowano metodę rejestracji wideo w podczerwieni. Analiza tego materiału ujawniła, że obserwowane myszy nie tylko ograniczyły przyjmowanie pokarmu, ale nagle zastygały w bezruchu przypominającym atak kataleptyczny. Obserwacja była na tyle powtarzalna, że zespół postanowił to sprawdzić. W tym celu użyto myszy z usuniętymi genami (knock out) kodującymi receptory dla oreksyny 1 lub oreksyny 2. Stwierdzono, że myszy pozbawione receptora dla oreksyny 2 przestają się poruszać – jakby zapadały w sen. Myszy pozbawione receptora dla oreksyny 1 demonstrowały natomiast charakterystyczne objawy narkolepsji [5].

Badania nad narkolepsją były prowadzone od wielu lat na modelach zwierzęcych. Już od 1977 r. wiadomo, że dziedziczna narkolepsja występująca u psów jest powodowana przez autosomalny, recesywny gen. W 1999 r. grupa badaczy kierowana przez Mignota postanowiła zidentyfikować ten gen metodą analizy chromosomalnej. Badania zakończyły się wnioskiem, że gen odpowiedzialny za narkolepsję u psów jest zmutowaną, nieczynną wersją genu dla oreksyny 2. Jak podano wyżej, te same wyniki w badaniach wykonane na myszach uzyskała grupa Yanagishawy [5]. Uderzające podobieństwo między objawami narkolepsji występującej u psów i u myszy pozbawionych receptorów dla oreksyny 2 nasunęło przypuszczenie, że układ oreksynowy może odgrywać również rolę w narkolepsji u ludzi.

Potwierdzono to w innych badaniach i od tego czasu ukazało się wiele doniesień na temat roli układu oreksynowego w zaburzeniach snu o różnej etiologii.

## **Oreksyny a zaburzenia snu**

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono prace dotyczące roli oreksyn nie tylko w klasycznym zespole zaburzenia regulacji snu i czuwania, jakim jest narkolepsja [5–12], ale i w takich schorzeniach jak: zespół niespokojnych nóg [13], choroba Parkinsona [14], schizofrenia [8].

Narkolepsja występująca u ludzi należy do zespołów zaburzeń snu zaliczanych do dyssomii endogennych. Występuje z częstością 0,03–0,06% w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej. Istota narkolepsji jest definiowana jako stan polegający na występowaniu w ciągu dnia (stanów

czuwania) napadów przymusowego REM, często w sytuacjach nieprzewidzianych i nieodpowiednich [15].

Spśród innych objawów charakterystycznych dla narkolepsji wymienia się głównie katapleksję (nagle zwiótczenie mięśni szkieletowych bez utraty świadomości, trwające kilka sekund i mogące się kończyć bezpośrednim przejściem w fazę snu REM) [16], uczucie senności w ciągu dnia, porażenie przysenne (przemijająca niezdolność do poruszania się w chwili zapadania w sen lub wybudzania się z zachowaniem świadomości) oraz halucynacje hipnagogiczne (omamy, zwłaszcza wzrokowe, towarzyszące zmianom stanów snu i czuwania).

Wszystkie powyższe objawy są obserwowane u nie więcej niż 50% chorych spełniających kryteria narkolepsji. Katapleksja, porażenia przysenne, halucynacje hipnagogiczne mogą występować jako osobne objawy również u osób zdrowych [17, 18]. Choć u prawie 100% chorych cierpiących na narkolepsję występuje genotyp HLA-DR<sub>2</sub> lub DQB<sub>1</sub>, badanie genetyczne ma ograniczone zastosowanie, ponieważ DR<sub>2</sub> występuje u 10–35% całej populacji [15].

Obecnie uważa się, że większość przypadków narkolepsji/katapleksji jest wywołana przez niekorzystną interakcję czynników genetycznych i środowiskowych [8].

Jak już wspomniano, w badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że u psów narkolepsja dziedziczy się w sposób autosomalnie recesywny. Mutacja dotyczy genu dla oreksyny 2. Psy z usuniętym genem kodującym ligandy dla obu receptorów OX<sub>1</sub> i OX<sub>2</sub>, lub brakiem receptora OX<sub>2</sub> mają typowy fenotyp narkoleptyczny [5, 6].

Narkolepsja u człowieka nie jest chorobą dziedziczną *sensu stricto*, niemniej dane uzyskane w badaniach wskazują, że duże znaczenie w powstawaniu narkolepsji może odgrywać układ przekaźnictwa oreksynowego [4–7]. Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że większość stanów narkolepsji/katapleksji u człowieka jest wywołana zmniejszeniem liczby neuronów syntetyzujących oreksyny w podwzgórzu, a nie mutacjami genów kodujących te peptydy lub wiążące je receptory [11, 15].

Zgodnie z badaniami Siegela u ludzi chorujących na narkolepsję występował masywny ubytek oreksynowych neuronów podwzgórzowych wynoszący nawet do 93% [5].

Jeśli w narkolepsji występuje ubytek neuronów wydzielających oreksyny, to powinno zmniejszyć się stężenie oreksyn. To było przedmiotem badań Mignota et al., którzy oznaczali stężenie oreksyny w płynie mózgowo-rdzeniowym u 274 osób mających objawy narkolepsji z katapleksją, ale także bez katapleksji oraz u 296 osób stanowiących grupę

kontrolną. Badacze ci ustalili, że dla narkolepsji charakterystyczne jest obniżenie stężenia oreksyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym < 110 pg/ml. Za normę uznano wartości > 200 pg/ml [6].

W badaniach prowadzonych przez Nishino [8] wykonanych u 9 chorych stężenie oreksyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym było niższe niż próg detekcji tego peptydu, to jest 40 pg/ml.

Przytoczone dane potwierdzają hipotezę, że narkolepsja jest związana z ubytkiem neuronów wydzielających oreksyny. Przypuszcza się, że dochodzi do gliozy neuronów podwzgórzowych wydzielających te peptydy, a procesy zachodzące w neuronach oreksynowych mogą mieć podłoże autoimmunizacyjne związane z układem HLA [5, 6]. Jeśli obniżone stężenie oreksyny prowadzi do wystąpienia objawów narkolepsji, to należy zadać pytanie, czy uzupełnienie oreksyn przyczyni się do złagodzenia jej objawów. Aby odpowiedzieć na to pytanie, przeprowadzono badania na modelach zwierzęcych, np.: Espana u szczurów [20] i Siegal u psów [4]. W badaniach Espany oreksyny podawano do III i IV komory u czuwających i śpiących szczurów. Oreksyna 1 podawana w czasie czuwania wyraźnie wydłużała czas trwania tego stanu i zwiększała aktywność fizyczną zwierząt. Badania u śpiących szczurów prowadzono stosując trzy różne dawki peptydu, jednocześnie rejestrując czas między podaniem dawki a wystąpieniem stanu czuwania. Wyraźny efekt uzyskano podając oreksynę 1 do komory III w największej dawce wynoszącej 0,7 nmol. Po średnim czasie wynoszącym  $93 \pm 30$  s obserwowano wskaźniki wzbudzenia w badaniach EEG, EMG, a także behawioralnych. Znacznie słabsze, choć podobne efekty uzyskano po infuzji oreksyny 2. Podawanie obu oreksyn do IV komory dawało bardziej opóźnione, mniej wyrażone, ale podobne, jeśli idzie o kierunek działania, wyniki badań [20]. Należy przypomnieć, że oreksyny podawane do III komory powodowały jednocześnie uczucie głodu [21].

Siegel i et al. podawali oreksyny dożylnie psom z objawami narkolepsji/katapleksji. Stwierdzili błyskawiczny wzrost aktywności fizycznej porównywalny z tym, jaki uzyskuje się po doko-morowym podaniu peptydów [5]. Cytowany wyżej Sutcliffe tak podsumował dotychczasowe badania dotyczące działania podawanych z zewnątrz oreksyn: podtrzymują stan czuwania hamując jednocześnie pojawienie się objawów snu REM, stymulują ośrodek głodu, mają wpływ na wzrost ciśnienia tętniczego, sekrecję hormonów oraz zwiększają wskaźniki aktywności fizycznej, w tym lokomocję [21].

Oznaczenie stężenia oreksyn w zespołach związanych z zaburzeniami snu o innej etiologii wykonano m.in. u osób z zespołami niespokojnych nóg. Zespół ten występuje w populacji z czę-

stością 5–15%, a jego etiologia jest nieznana. Idiopatyczna postać tego zespołu może ujawniać się jako typ wczesny (early onset), zaczynający się przed 45. rokiem życia. Występuje rodzinnie, a dziedziczy autosomalnie dominująco. Drugi typ tego zespołu późny (late onset), występuje po 45. roku życia i odznacza się znacznie większą progresją niż typ wczesny. Zespół ten może ujawniać się jako towarzyszący niedoborowi żelaza, obwodowym neuropatiom i uremii. Istota schorzenia sprowadza się do pojawienia się zaburzeń czucia w obrębie dystalnych części kończyn tuż przed zapadnięciem w sen. Zaburzenia to przede wszystkim mrowienie i cierpienie kończyn dolnych, które ustępują po poruszeniu, ale powracają po kilku sekundach. Zmusza to chorego do poruszania nogami, a nawet wstania z łóżka. Przyjmuje się, że jest to zwiększanie pobudliwości motoneuronów rdzeniowych [13]. Stężenie oreksyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z zespołem idiopatycznym oceniali m.in. Allen [13] i Wu [cyt. wg 6], którzy obserwowali znaczne jego podwyższenie zwłaszcza we wczesnym typie tego zespołu (early onset). Zdaniem Wu (cyt. za Allenem) nie ma w tym niczego nadzwyczajnego, ponieważ stężenie oreksyny wzrasta zarówno podczas podwyższonej aktywacji motorycznej (poruszanie nogami), jak i przy braku snu nawet u ludzi zdrowych [13].

Nie znaleziono istotnych zmian w stężeniu oreksyn u chorych na chorobę Parkinsona z nasiloną sennością dzienną (excessive daytime sleepiness) spowodowaną, jak się wydaje, głównie przyjmowaniem środków dopamino-mimetycznych selektywnych agonistów receptorów  $D_2/D_3$  [14].

Nie znaleziono również zmian w stężeniu oreksyny u chorych na schizofrenię z umiarkowanymi zaburzeniami snu w postaci przedłużonego czasu zasypiania, zmniejszenia całkowitego okresu snu i jego efektywności. Stężenie oreksyny u chorych na schizofrenię wykazywało jedynie dodatnią korelację z latencją snu [8].

Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika więc, że stężenie oreksyny zmieniało się wyłącznie w narkolepsji, której istota sprowadza się do samoistnego, nagłego pojawienia się snu REM w czasie stanu czuwania. Zmiana stężenia oreksyn występowała również w katapleksji. Należy przypomnieć, że zarówno w narkolepsji, jak i katapleksji wyraźnie zmniejsza się napięcie większości mięśni szkieletowych, przy czym w narkolepsji świadomość jest zniesiona, a w katapleksji zachowana. Zdaniem Siegela katapleksja jest swoistym eksperymentem natury, pozwalającym oddzielić od siebie mechanizmy kontroli napięcia mięśniowego i mechanizmy kontroli świadomości [5].

Przypuszcza się, że przyczyną spadku napięcia mięśni szkieletowych w narkolepsji i katapleksji jest hamowanie motoneuronów rdzenia kręgowego zależne od pobudzenia wielkokomórkowego jądra mostu [Lai cyt. wg 2]. Aby podsumować rolę oreksyn w mechanizmach stanu czuwania i snu, należy przypomnieć, że procesy te niezmiernie złożone, wielośrodowe są regulowane za pomocą wielu substancji czynnych: przekazników i modulatorów. Ze względu na swoją złożoność nie zostały jeszcze do końca poznane.

Należy też przypomnieć, że oreksyny należy zaliczyć do substancji modulujących aktywność wielu szlaków zarówno monoaminowych, jak i cholinergicznym [9]. Zgodnie z obecnie przyjętą teorią działania oreksyn, neurony wydzielające te peptydy pobudzają system neuronów REM-off, który jest aktywny podczas czuwania, a rola tych neuronów polega na podtrzymywaniu stanu czuwania i zmniejszeniu aktywności neuronów REM-on [5, 21, 22].

Teorię tę potwierdzają eksperymenty przeprowadzone na modelach zwierzęcych w narkolepsji/katapleksji. Jak przedstawiono wyżej, układ oreksynowy, występujący głównie w bocznym i okołosklepieniowym regionie podwzgórza, ale mający swoją reprezentację obwodową, może mieć wpływ na modulację złożonych funkcji homeostatycznych w dwóch różnych stanach czynnościowych: czuwaniu i śnie. Boczne podwzgórze stanowi przecież część jednego z głównych systemów integracyjnych mózgu – pęczka przyśrodkowego przodomózgowia. Dzięki temu, że zawiera dwukierunkowe włókna łączące ze sobą struktury korowe i podkorowe przodomózgowia, jądra podwzgórza, jądra limbiczne oraz struktury pnia mózgu może prowadzić do powstania zintegrowanych wzorców reakcji [2]. Zarówno stan czuwania, jak i różne stadia snu charakteryzują się takimi zintegrowanymi wzorcami działania. Przy przejściu ze stanu snu w czuwanie wzrasta napięcie mięśni szkieletowych, napięcie sympatycznej części układu wegetatywnego oraz zmienia się wydzielanie gruczołów endokrynnych związane z aktywnością dzienną. Przejście w stan czuwania zwiększa zapotrzebowanie na energię, a więc stymulację m.in. ośrodka głodu.

Być może układ oreksynowy zbiera informacje dotyczące potrzeb energetycznych organizmu i pobudzając ośrodek głodu bezpośrednio bądź przez układ siatkowaty doprowadza do przzerwiania snu, zgodnie z pytaniem przedstawionym przez Wille „to sleep or to eat” (spać, czy jeść) [22]. Odkrycie oreksyn to historia czterech ostatnich lat. Badania w tym zakresie prowadzono w różnych ośrodkach na różnych gatunkach zwierząt i u ludzi, stąd często sprzeczne dane dotyczące jednego



problemu. Uwzględniając, że układ oreksynowy występuje u młodych ewolucyjnie gatunków zwierząt oraz szybko dojrzewa w populacji ludzkiej, musi mieć duże znaczenie w regulacji fizjologicznej. Istnienie ścisłego związku między zmia-

nami w układzie oreksynowym a narkolepsją otwiera nowe perspektywy w rozumieniu tego schorzenia i stwarza nowe możliwości terapeutyczne. Należy więc śledzić z wielką uwagą wszystkie dalsze informacje na ten temat.

## Piśmiennictwo

- [1] **Traczyk WZ, Trzebski A:** Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL, Warszawa 2001, 712–713.
- [2] **Jurkowlanec E:** Podstawowe mechanizmy snu i czuwania: udział głównych układów neurotransmiterowych mózgu. *Sen* 2001, 2, 1 21–32.
- [3] **Silverthorn DU:** Human physiology, an integrated approach. Prentice Hall Inc. Upper Saddle River 2001, 270–272.
- [4] **Siegel JM, Moore R, Thannickal I, Nienhuis BS:** A brief history of hypocretin (orexin and narcolepsy). *Neuropsychopharmacology* 2001, 25, 15–20.
- [5] **Siegel JM:** A key role for hypocretins (orexins). *Cell* 1999, 98, 402–412.
- [6] **Mignot E, Lammers GJ, Okun M, Ripley B, Nevsimanova S, Overeem S, Vankova J, Black J, Harsh J, Bassetti C, Schrader H, Nishino S:** The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002, 59, 1553–1562.
- [7] **Taheri S, Zeitzer JM, Migot E:** The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Ann Rev Neurosci* 2002, 25, 283–313.
- [8] **Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E:** Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000, 355, 139–40.
- [9] **Krahn LE, Black JL, Silber MM:** Narcolepsy new understanding of irresistible sleep. *Mayo Clin Proc* 2001, 76, 158–94.
- [10] **Salin-Pascual R, Gerashchenko D, Greco M, Blanco-Centurion C, Shiroman PJ:** Hypothalamic regulation of sleep. *Neuropsychopharmacology* 2002, 25, 5, Suppl, 21–28.
- [11] **Hungs M, Ling L, Okun M, Mignot E:** Polymorphisms in the vicinity of the hypocretin/orexin are not associated with human narcolepsy. *Neurology* 2001, 57, 1893–1895.
- [12] **Kilduff TS, Peyron C:** The hypocretin/orexin ligand receptor system: implication for sleep and disorders. *Trends Neurosci* 2000, 23, 359–365.
- [13] **Allen R P, Mignot E, Ripley B, Nishino S, Earley CJ:** Increased CSF hypocretin-1 (orexin A) in restless legs syndrome. *Neurology* 2002, 27, 639–641.
- [14] **Overeem S, van Hilten J, Ripley B, Mignot E, Nishino S, Lammers GJ:** Normal hypocretin-1 levels in Parkinson's disease patients with excessive daytime sleepiness. *Neurology* 2002, 58 10, 498–499.
- [15] **Olafsdottir BR, Rye DB, Scammell TE, Matheson JK, Stefansson K, Gulcher JR:** Polymorphism in hypocretin-orexin pathway genes and narcolepsy. *Neurology* 2001, 57, 1896–1899.
- [16] **Overeem S, Mignot E, van Dijk JG, Lammers GJ:** Narcolepsy clinical features, new pathophysiological insights and future perspectives. *J Clin Neuropsychol* 2001, 18, 78–105.
- [17] **Bannister R:** Neurologia kliniczna. Alfa-medica press 1992, 152–155.
- [18] **Rolak LA:** Sekrety neurologii. D.W. Publishing Co, 1996.
- [19] **Siegel JM, Nienhuis R, Gulyani S:** Neuronal degenerations in canine narcolepsy. *J Neurosci* 1999, 19, 248–257.
- [20] **Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, Berridge CW:** Wake-promoting and sleep suppressing actions of hypocretin/orexin basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 2001, 106, 699–715.
- [21] **Sutcliffe JG, de Lecea L:** The hypocretin: setting the arousal threshold. *Nat Rev Neurosci* 2002, 3, 339–349.
- [22] **Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M:** To eat or to sleep. Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Ann Rev Neurosci* 2001, 24, 429–458.

## Adres do korespondencji:

Ludmiła Borodulin-Nadzieja  
Katedra i Zakład Fizjologii AM  
ul. T. Chałubińskiego 10  
50-368 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.11.2003 r.  
Po recenzji: 12.12.2003 r.  
Zaakceptowano do druku: 7.01.2004 r.

Received: 19.11.2003  
Revised: 12.12.2003  
Accepted: 7.01.2004