

Zaburzenia snu w chorobach tkanki łącznej

Sleep disorders in connective tissue diseases

Anna Wrońska¹, Zbigniew Nowicki², Janusz Jakitowicz²

¹Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Akademii Medycznej w Gdańsku

²Zakład Psychiatrii Biologicznej Katedry Chorób Psychiczych Akademii Medycznej w Gdańsku

Zaburzenia snu w chorobach tkanki łącznej traktuje się zwykle jako wtórne do schorzenia podstawowego. W przewlekłych chorobach somatycznych, a zatem i w chorobach tkanki łącznej, na jakość snu wpływają stale utrzymujące się dolegliwości bólowe, zmęczenie, osłabienie, a także czynniki społeczno-psychologiczne, związane z chorobą. Choroby tkanki łącznej stanowią dużą grupę schorzeń o różnej etiologii i patogenezie, dlatego pojawiają się wątpliwości dotyczące traktowania zaburzeń snu jedynie jako zjawiska wtórnego. W większości z nich czynnik przyczynowy nie jest znany^[1].

Dużą rolę w patomechanizmie tych chorób przypisuje się mechanizmom autoimmunologicznym uruchamianym przez bakterie, wirusy czy leki^[2]. Ważną rolę w procesie zapalnym w chorobach tkanki łącznej odgrywają cytokiny prozapalne: czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa), interferon g (IFN-gamma), interleukina 1 (IL-1, *interleukin 1*) i interleukina 6 (IL-6). Czynniki te, między innymi, biorą także udział w regulacji rytmu snu i czuwania. Dowiedziono wzajemnych zależności między układem immunologicznym, neuroendokrynnym, termoregulacją a regulacją snu^[3].

Największe znaczenie dla prawidłowego przebiegu snu mają IL-1, IL-2 oraz TNF-alfa^[4]. Interleukina 1 jest produkowana głównie przez makrofagi/monocyty, w mniejszym stopniu – przez śródbłonek, limfocyty B i T, astrocyty oraz komórki mikrogleju. Jej stężenie w prawidłowym procesie fizjologicznym wzrasta w trakcie zasypiania. Czynnikiem martwicy nowotworu a jest produkowany przez monocyty/makrofagi, bierze także udział w sekrecji innych cytokin: IFN γ , wytwarzanego przez limfocyty, czy IL-1, IL-6 produkowanych przez makrofagi. Bierze on udział w fizjologicznej regulacji snu NREM (*non-rapid eye movement*). Interleukina 2 jest produkowana przez limfocyty T, znacząco wpływa na funkcje układu dopaminergicznego, wzrost jej stężenia obserwuje się podczas snu NREM. Z kolei IL-6 uczestniczy w regulacji hemopoety i w odpowiedzi immunologicznej; jej wzmożone wydzielanie obserwuje się w początkowej fazie snu^[4]. Czynnikiem martwicy nowotworu a i IL-1 wzajemnie indukują swoją produkcję – zablokowanie jednego z czynników powoduje redukcję snu indukowanego przez drugi czynnik [5]. Podanie egzogennej TNF-alfa lub IL-1 wydłuża czas trwania snu NREM i wzrost amplitudy fal wolnych w zapisie elektroencefalograficznym (EEG)^[5]. Skutkiem podania IL-2 jest wydłużenie snu NREM, sennosc oraz hamowanie snu REM (*rapid eye movement*). Stężenie tej cytokiny w surowicy wzrasta po deprywacji snu. Podanie egzogennej IL-6 człowiekowi skraca czas snu REM i snu wolnofalowego w pierwszej połowie snu nocnego, zaś w drugiej połowie snu wydłuża czas snu REM i snu wolnofalowego^[6]. Deprywacja snu może prowadzić do spadku stężenia IL-6 w nocy^[7].

Fibromialgia

Fibromialgia jest chorobą mięśniowo-szkieletową o nieznannej etiologii, charakteryzującą się występowaniem silnego bólu mięśniowego oraz stawowego, szczególnie w następstwie ucisku (tzw. *tender points*), któremu towarzyszą objawy wegetatywne i zaburzenia czynnościowe: osłabienie, zaburzenia snu, parestezje i bóle głowy^[48].

W licznych badaniach stwierdzono rozpowszechnienie zaburzeń snu u 40–96% pacjentów z rozpoznaniem fibromialgii^[49–56]. Wczesne badanie z 1975 roku obejmowało 10 pacjentów z rozpoznaniem fibromialgii^[57]. Moldofsky i wsp.^[57] opisali pojawianie się w zapisie EEG fal alfa (częstotliwość 7,5–11 Hz) podczas stadiów snu NREM 2,3 i 4. Ten rodzaj snu nazwano snem typu alfa-delta. W trakcie badania pacjenci zgłaszali całonocne nasilone dolegliwości bólowe oraz sztywność mięśni. W następnym badaniu, opisanym w tej samej publikacji, 6 zdrowych mężczyzn poddano deprywacji snu – w stadium 4 NREM przez 3 kolejne noce, pozwalając w ciągu dnia na wypoczynek. W badaniu polisomnograficznym uzyskano podobne wyniki: sen alfa-delta oraz skargi na dolegliwości bólowe mięśniowo-szkieletowe podczas deprywacji. Moldofsky i wsp. wysunęli hipotezę, że ból i zaburzenia snu w fibromialgii mogą mieć związek z niskim stężeniem serotoniny w OUN. Niskie stężenie serotoniny może prowadzić do zaburzonej percepcji bólu zależnej od substancji P. W fibromialgii obserwowano podwyższone stężenie substancji P i obniżenie stężenia tryptofanu (prekursora serotoniny) oraz jego metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym^[58]. Obniżenie stężenia serotoniny ma miejsce także w wypadku deprywacji stadium 4 snu. Zaburzenia snu wolnofalowego mogą również prowadzić do upośledzenia wydzielania hormonu wzrostu. U niektórych pacjentów z fibromialgią zanotowano niższe wartości peptydu uwalniającego hormon wzrostu (GH, *growth hormone*)^[17]. W jednym z doniesień zmiany w EEG, podobne do tych opisanych przez Moldofsky'ego i wsp., stwierdzono u pacjentów

zarówno z pierwotną fibromialgią, jak i wtórną, wywołaną stanem gorączkowym, co dowodzi, że nie mogą być one wskaźnikiem diagnostycznym dla tej choroby^[59]. Fale alfa nakładające się na stadium NREM odzwierciedlają stan czuwania podczas snu nocnego i są związane ze snem niedającym wypoczynku oraz ze zmęczeniem^[59-61]. Inne opisane nieprawidłowości związane ze snem to: okresowe zespoły K-alfa (okresowe wzbudzeniowe zaburzenia czynności EEG)^[62], okresowe ruchy kończyn i bezdechy senne^[58, 62]. W badaniu Hyypa i Kronholm^[63] dotyczącym zaburzeń snu w 2 grupach pacjentów z fibromialgią i innymi chorobami mięśniowo-szkieletowym oraz w grupie kontrolnej, w pierwszych dwóch grupach zanotowano bezsenność oraz gorszą jakość snu.

May i wsp.^[62] opisali występowanie zaburzeń oddechowych u pacjentów z fibromialgią. Z kolei Alvarez Lario i wsp.^[64] tego nie potwierdzili.

W badaniu przeprowadzonym przez Olera i wsp.^[65] u 13 zdrowych mężczyzn poddanych deprywacji snu nie stwierdzono charakterystycznych zmian w zapisie EEG ani nasilenia dolegliwości bólowych podczas deprywacji (w przeciwieństwie do wyników uzyskanych przez Moldofsky'ego i wsp.). Nie wykazano też zmian w wydzielaniu insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor*) – somatomedyny C. Badacze sugerowali, że obniżenie stężenia IGF-1 u osób z fibromialgią jest związane z przewlekłym, a nie ostrym, incydentalnym zaburzeniem snu delta^[65]. Lentz i wsp.^[66] badali efekt deprywacji snu u 12 zdrowych kobiet. Uzyskano następujące wyniki: zwiększenie wrażliwości na ból punktów uciskowych, wzrost dyskomfortu mięśniowo-szkieletowego oraz poziomu zmęczenia; nie stwierdzono zmian w zapisie EEG. Molony^[68] opisał większą liczbę przebudzeń podczas snu nocnego, ale bez obniżenia wydajności snu w porównaniu z grupą kontrolną.

Shaver i wsp.^[69] badali 11 kobiet z fibromialgią, stosując test *the Specific Health Symptom Questionnaire* oraz polisomnografię. U 73% kobiet z fibromialgią stwierdzono zaburzenia snu. W badaniu polisomnograficznym nie opisano snu typu alfa-delta.

Roizenblatt i wsp.^[58] zbadali 40 kobiet z fibromialgią i 43 zdrowe kobiety, stosując badanie polisomnograficzne oraz kwestionariusze oceniające sen oraz nasilenie bólu. Wśród pacjentek zanotowano: skrócenie całkowitego czasu snu, gorszą wydajność snu, skrócenie snu wolnofalowego, nakładanie się fal alfa na sen wolnofalowy oraz częstsze skargi na dolegliwości bólowe w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowano trzy wzorce aktywności alfa: fazowe alfa, toniczne alfa oraz niską aktywność alfa. Pacjentki z fazowymi wtrąceniami fal alfa zgłaszały bardziej nasilone dolegliwości bólowe po rannym przebudzeniu oraz mniejszą wydajność snu w porównaniu z pozostałymi grupami. Silny ból wiązał się z gorszą jakością snu. Fazowy wzorec alfa korelował z długością trwania bólu^[58]. W innym badaniu sprawdzano stężenie prolaktyny oraz hormonu wzrostu podczas snu u 25 kobiet z fibromialgią oraz w grupie kontrolnej. Zastosowano także polisomnografię do oceny zaburzeń snu. Nie znaleziono znaczących różnic w wydajności i w jakości snu w obydwu grupach. Stwierdzono obniżone stężenie prolaktyny i hormonu wzrostu u kobiet z fibromialgią w porównaniu z grupą kontrolną, co może świadczyć o roli zaburzeń neurohormonalnych podczas snu w patofizjologii tej choroby^[70].

Wikner i wsp.^[71] w swoim badaniu wykazali obniżenie stężenia melatoniny u pacjentów z fibromialgią. Natomiast Press i wsp.^[72] nie znaleźli różnicy w sekrecji tego hormonu u chorych i u osób zdrowych.

Reasumując, u większości pacjentów z fibromialgią opisano: gorszą wydajność snu, nasilone zmęczenie w ciągu dnia oraz zaostrzenie bólu związane z pogorszeniem snu. W badaniu polisomnograficznym stwierdzono: wydłużenie stadium NREM1, skrócenie snu wolnofalowego, wzrost liczby wzbudzeń i sen typu alfa-delta. Wstawki fal alfa podczas snu NREM nie wydają się być zaburzeniem specyficznym dla fibromialgii, ale prawdopodobnie są wskaźnikiem snu niedającego wypoczynku. Opisano je również w innych chorobach: RZS, chorobie zwyrodnieniowej stawów, zespole Sjögrena, a także u pacjentów po infekcjach lub po urazach^[17].