

# Alvás - immunrendszer

Dr. Sütő Gábor

PTE KK. II. Sz. Belklinika és

Nephrológiai, Diabetológiai Centrum

# Miért a neuro-immunológia?

- 1985: Prof. Mózsik Gyula – citoprotekció
- 1986: Prof. André Robert – IL-1beta
- 1992: Prof. Yvette Taché – gyomorürülés, IL-1beta, CRF, PG
- 2002: Prof. Czirják László - immunológia

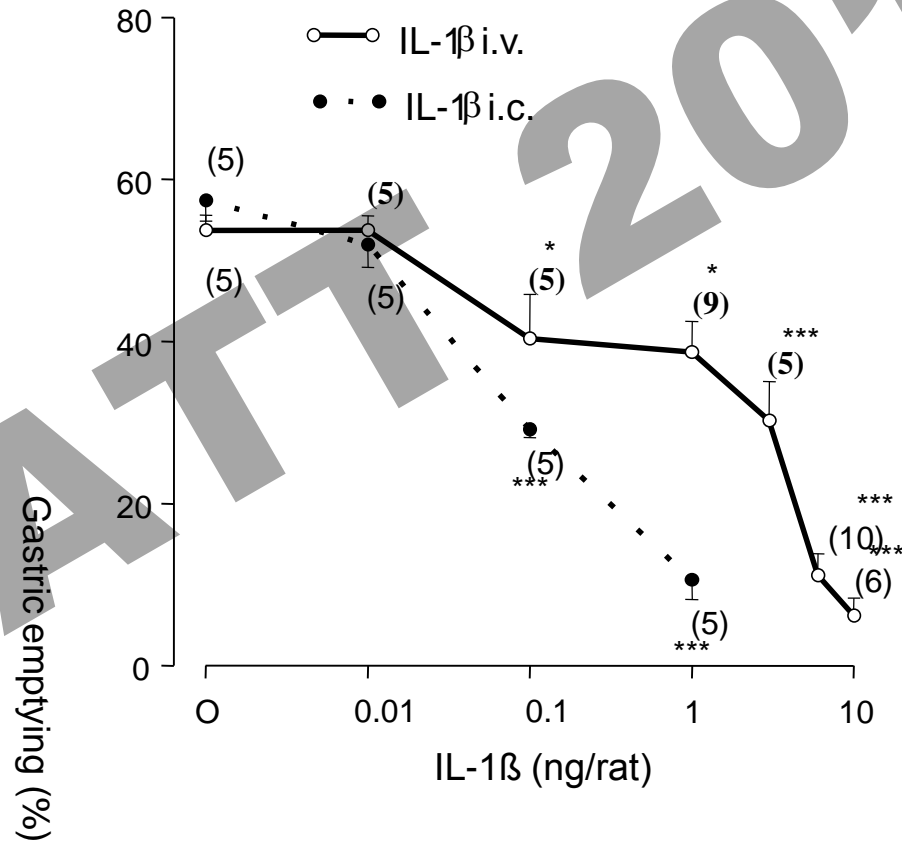
**GASTROENTEROLOGY 1994;106:1568-1575**

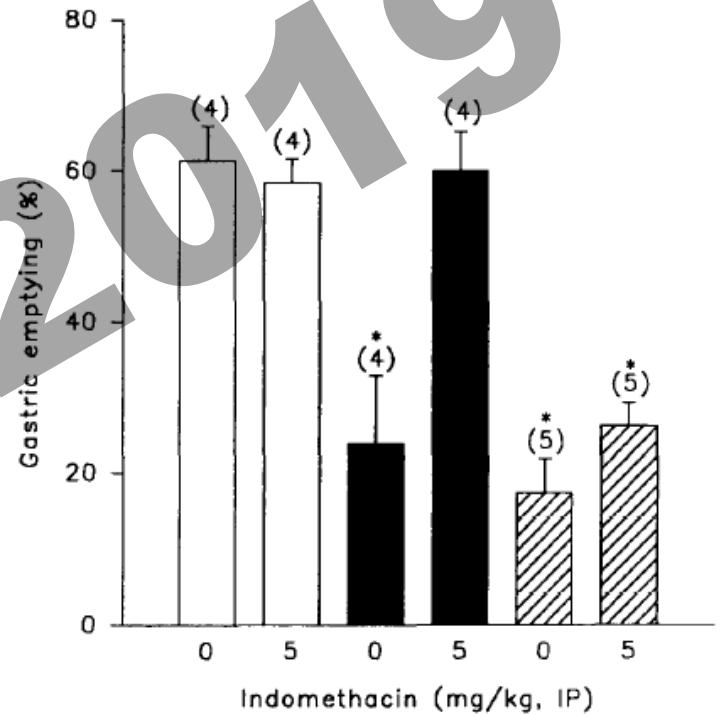
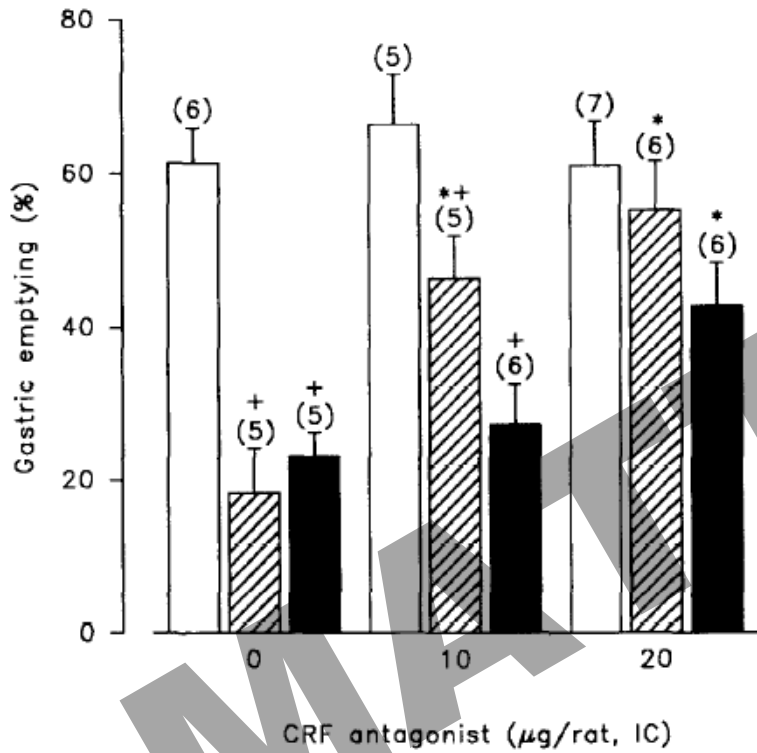
## **Interleukin 1 $\beta$ Inhibits Gastric Emptying in Rats: Mediation Through Prostaglandin and Corticotropin-Releasing Factor**

**GÁBOR SÜTŐ, ÁGNES KIRÁLY, and YVETTE TACHÉ**

Center for Ulcer Research and Education/Gastroenteric Biology Center, Veterans Administration Wadsworth Medical Center, Department of Medicine and Brain Research Institute, UCLA, Los Angeles, California

## Dose dependent inhibition of gastric emptying by IL-1 $\beta$







Physiological Reviews

PUBLISHED ARTICLE  
ARCHIVES  
SUBSCRIPTIONS  
SUBMISSIONS  
CONTACT US

Physiol Rev. 2019 Jul 1; 99(3): 1325–1380.

Published online 2019 Mar 27. doi: 10.1152/physrev.00010.2018; 10.1152/physrev.00010.2018

PMCID: PMC6689741

PMID: [30920354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920354/)

## The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease

[Luciana Besedovsky](#), [Tanja Lange](#), and [Monika Haack](#)

Institute of Medical Psychology and Behavioral Neurobiology, University of Tübingen, Tübingen, Germany; Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; and Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Lübeck, Lübeck, Germany

MAATT 2019

**INDULJUNK A KÁLYHÁTÓL!**

# Az alvás és az immurendszer működése sok tekintetben hasonló

- Nem passzív folyamat
- Homeosztatikusan szabályozott
- Cirkadián ritmusú
- Az idegrendszer kulcsfontosságú



# Az alvás és az immunrendszer kapcsolata kétirányú

## Immunrendszer aktivációja

Infekció  
Autoimmunintás  
Immunmediált kórképek  
Autoinflammatorikus szindrómák  
Sérülések

## Gyulladásos, fertőző betegségek

## Immunrendszert támogató

Csökken a fertőzésekre való hajlam  
Gyorsabb gyógyulás  
Jobb vakcinációs válasz

## Alvásra negatív hatású

Elalvás  
Tartalma  
Időtartama  
Minősége

## Alvásmegvonás

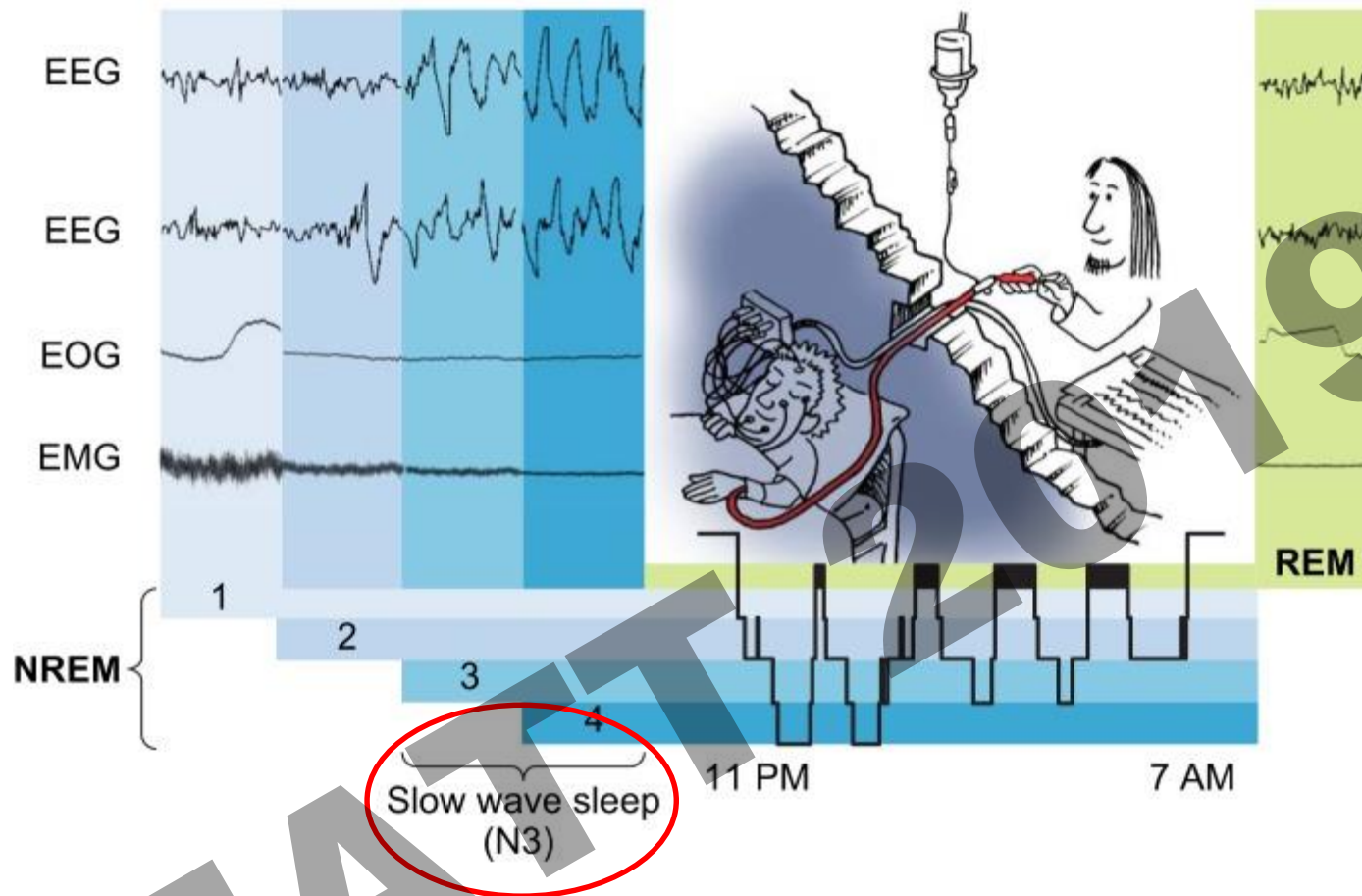
## Pihentető, regeneráló alvás



MATIT 2019

# Miért nehéz az alvás – immunrendszer vizsgálata?

- Alap immunológiai megfigyelések:
  - állatkísérletekből származnak
  - módszertani különbözőségek
  - szöveti vizsgálatok
  - sok inkonkluzív vagy ellentmondásos vizsgálat
  - a következtetésekkel óvatosan kell bánni
- Klinikai következtetések:
  - emberi megfigyeléseken alapulnak
  - vérben keringő sejtek



Alvás aspektusai:

Elalvás latencia

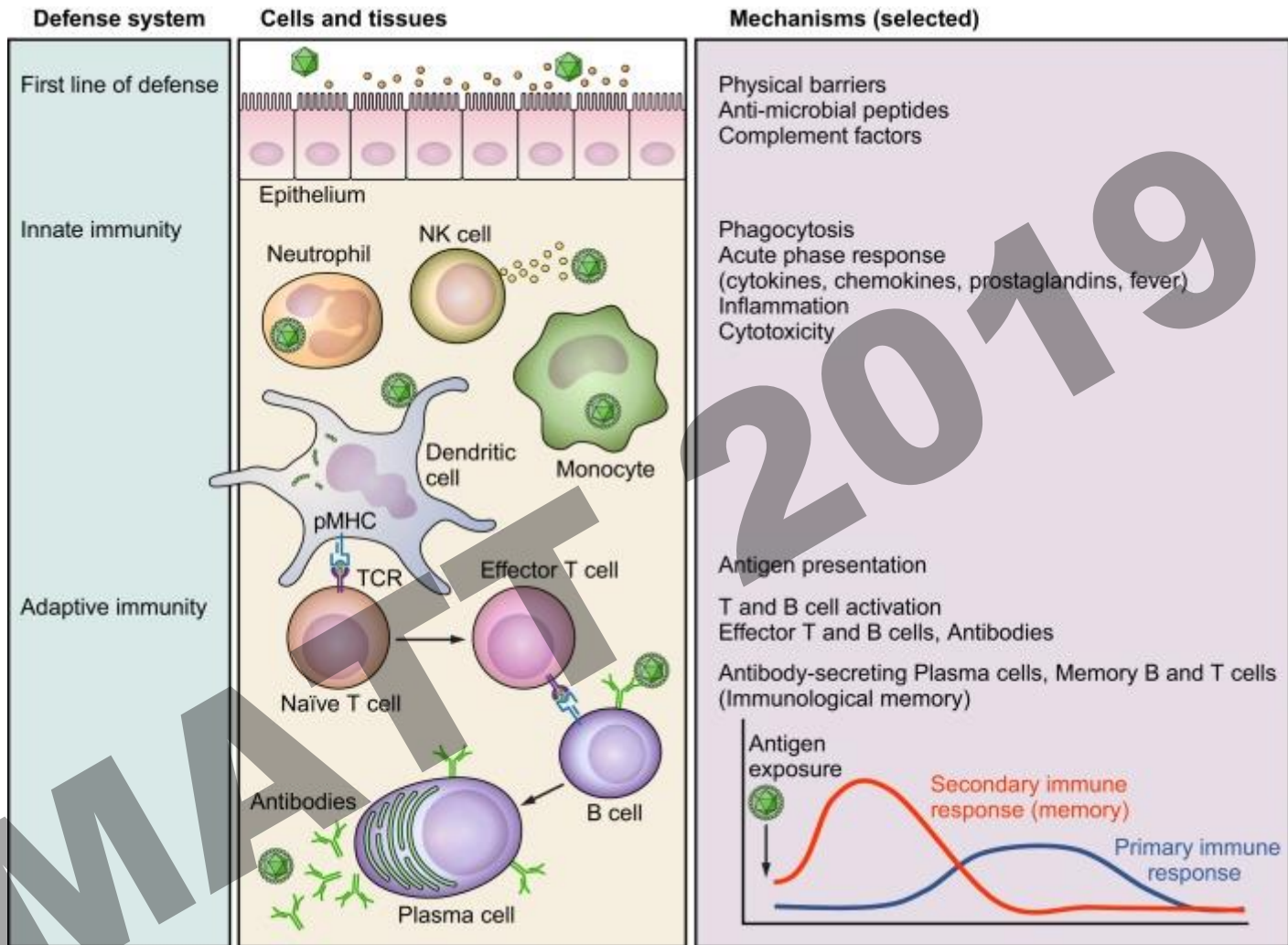
Fragmentáció

Hatékonyság

WASO: elvástól, teljes ébredésig eltelt idő

WATTT 2019

# HOGYAN MŰKÖDIK AZ IMMUNRENDSZER?



# Neuro-immun kommunikáció

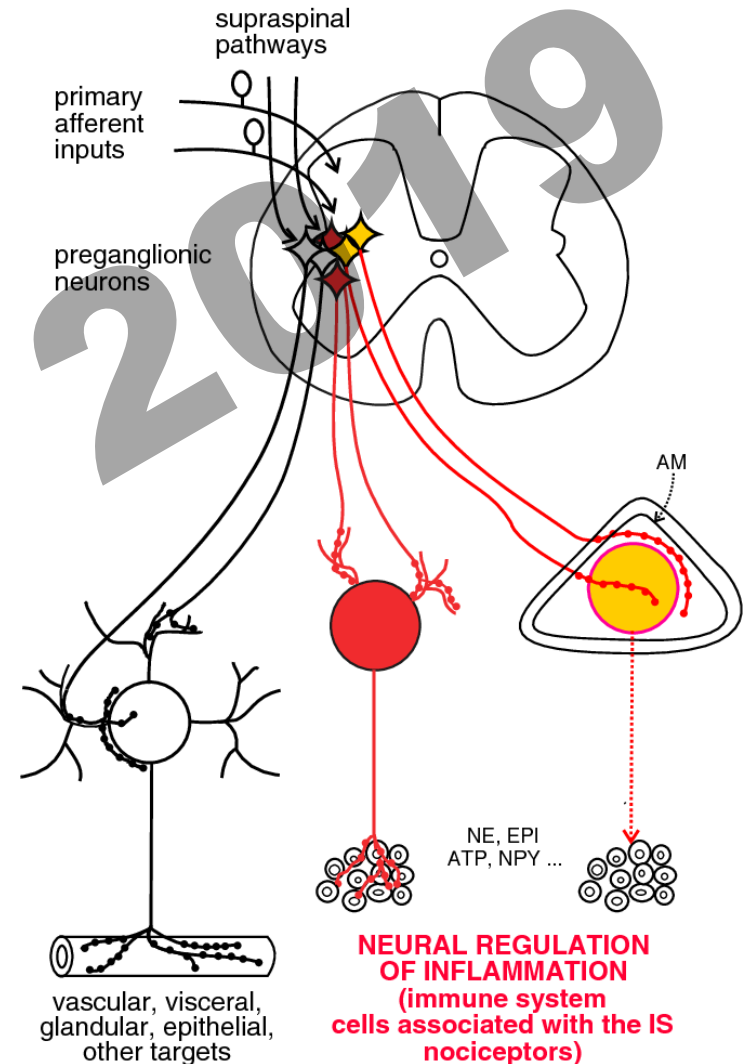
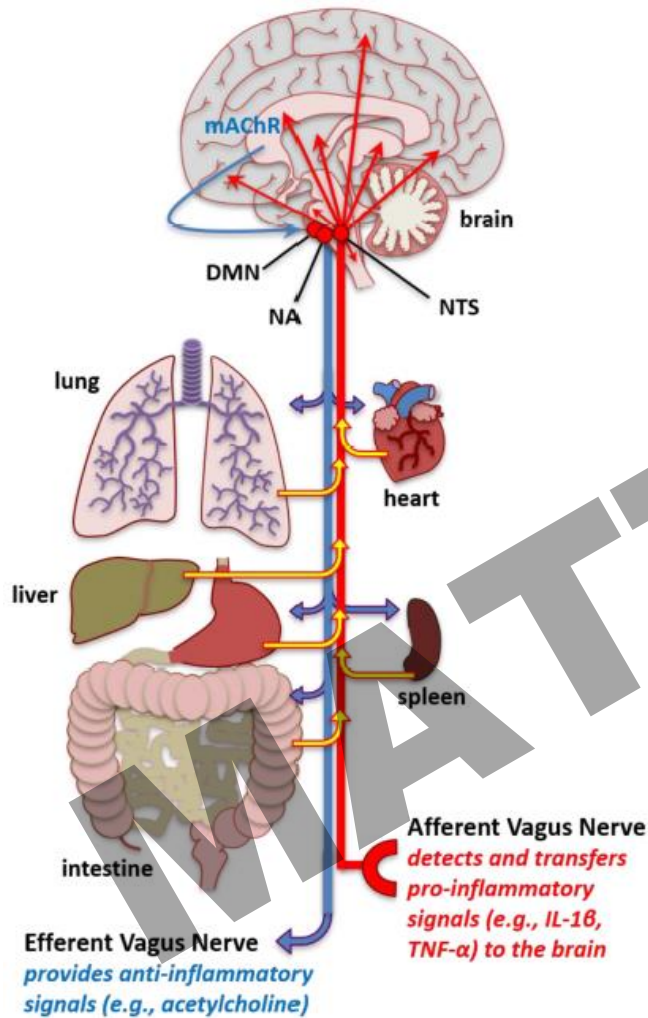
- Afferentáció:

- Az immunrendszer a hatodik érzékszervünk
- A központi idegrendszer érzékeli az immunrendszer aktivitását
- Centrális érzékelés:
  - Kitüntetett területek, ahol a vér-agy gát átjárható
  - Mikroglia aktiváció, T és B sejtek a központi idegrendszerben
- Perifériás érzékelés:
  - N. vagus

- Efferentáció:

- Immuszervek autonom beidegzése
- Immunsejteken receptorok
- HPA tengely
- Gyors és lassú rendszerek

# Neuro-immun interakciók



A neuro-immun interakció feladata az immunológiai válasz finomhangolása, nem csak aktiváció, hanem a resolutio és az immunológiai memória biztosítása is!

Ezt kísérik a gyulladás jellegzetes idegrendszeri tünetei:

- Láz
- Fáradtság
- Álmosság
- Étvágytalanság, fogyás
- Hyperalgesia
- Szorongás
- Depresszió



MAJATT 2019

**A GYULLADÁSOS FOLYAMATOK  
HATÁSA AZ ALVÁSRA**

# Milyen szignálokra indul el a gyulladás?

- PAMP:
  - Kórokozók
  - Mikrobiom
  - Obesitas, Atherosclerosis etc.
  - Postprandiális alvás szabályozása?
- DAMP:
  - Sejtsérülés, fizikai és pszichés stressz
  - Alvásmegvonás: CSF-ben, agyban emelkedik
- Táplálkozás:
  - Kalóriadús étkezés
- Első sorban NREM alvást, álmosságot indukálnak

# Citokinek hatása az alvásra

## Proinflammatorikus citokinek

IL-1, TNF, IL-2, IL-6, IL-15, IL-18

Reggel magasak, fiziológias szabályozók?

Citokin kezelésben álmoság



NREM alvás

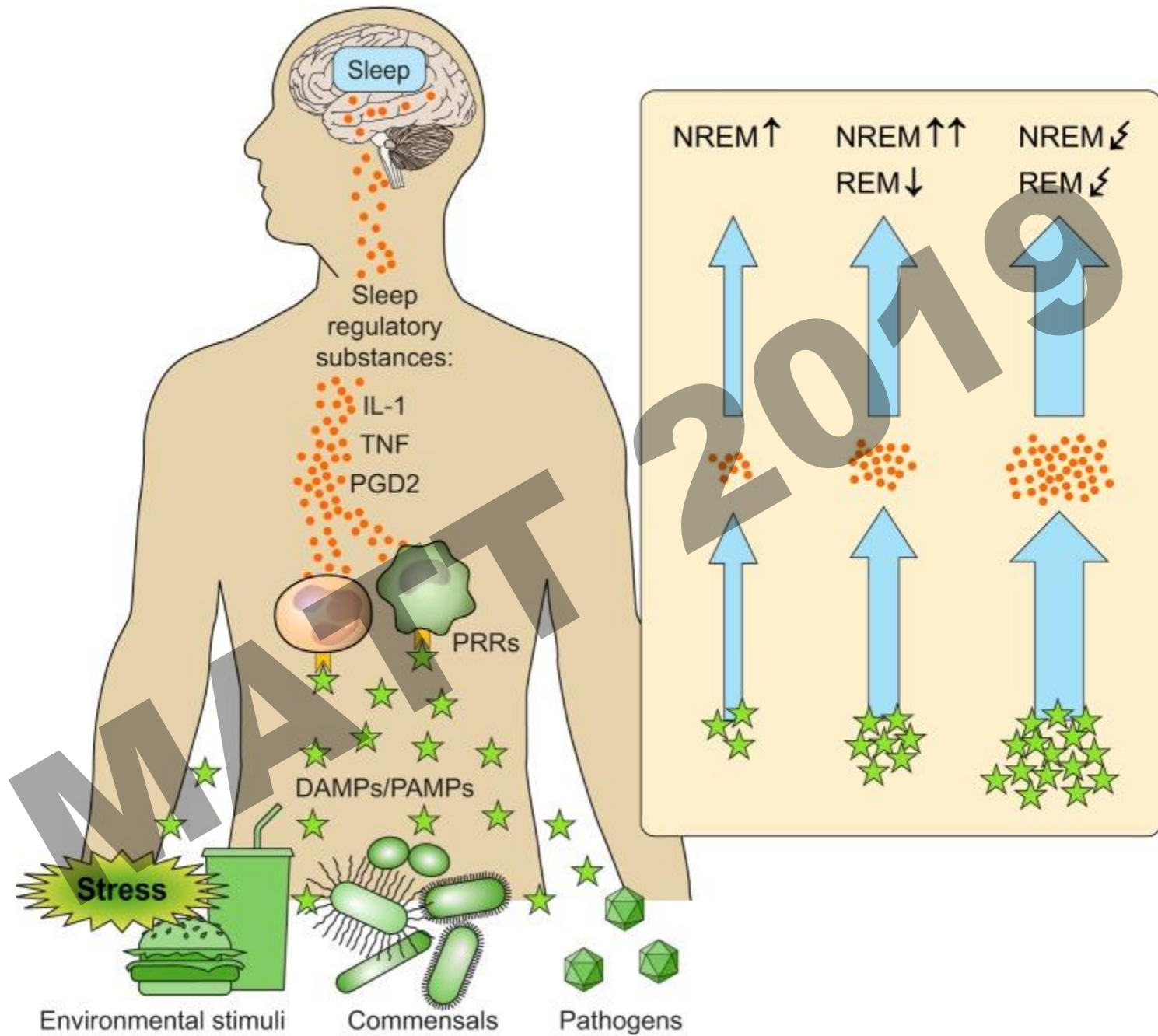
## Antiinflammatorikus citokinek

IL-4, IL-10, IL-13



# Prostaglandinok

- Fájdalom, láz
- PGD2 alvást elősegíti
- Azonban még keveset tudunk
- Aszpirin megzavarja az alvást:
  - SWS csökken, gyakoriak az ébredések, nem hatékony alvás
- Ibuprofen eltolja az SWS-t



# Krónikus gyulladás okozta alvásváltozás

Betegség	Alvászavar
HIV/AIDS	Korai, tünetmentes időszak: SWS masszívan nő Tünetes időszak: gyakori éjszakai ébredés, éberség, kis hatékonyságú alvás Kezelt betegben nem javul!
Humán afrikai trypanosomiasis	Álomkór. PGD2 jelentős szerepű. A nappal-éjszaka 24 órára esik szét
HCV	Fáradtság, nappali álmoság, romló alvás hatékonyság
EBV	Évekig debilitáló nappali álmoság
Myalgias encephalomyelitis/krónikus fáradtság szindróma	Megzavart, nem frissítő, nem restorativ alvás, nehéz elalvással, gyakori ébredésekkel, alacsony SWA az ultra-alacsony delta tartományban.
Gyulladásos bélbetegség	< 6, > 9 óra alvás hajlamosít a betegségre! Ezért bidirekcionális a kapcsolat <b>Biológiai terápia javította az alvást!</b>
Rheumatoid arthritis	Betegek felénél nem kielégítő az alvás, nem pihentető, nappal álmoság, elalvás nehezített. <b>A biológiai terápia, nagy aktivitású betegeknél javította az alvást!</b>

# Alacsony-aktivitású gyulladás

- Gyulladás = védekezés
- Egyes betegségekben állandó alacsony aktivitású gyulladás van jelen:
  - Diabetes mellitus
  - Obesitas
  - Cardiovasculáris betegségek
  - Atherosclerosis
  - Inzulin rezisztencia
  - Asthma
  - Egyes krónikus fájdalommal járó betegségek
  - Daganatok
  - Neurodegeneratív betegségek
  - „Inflammageing”
- Markerek:
  - CRP, IL-6, fvs/neu és a tct szám
- Ok nem ismert:
  - Kommenzális baktériumok
  - Táplálkozás
  - PAMP, DAMP
  - Alvás zavara:
    - Rövidülés
    - Megzavart

WATTT 2019

**AZ ALVÁS HATÁSA AZ  
IMMUNRENDSZERRE**



# Megközelítés

- Alvásmegvonás:
  - Teljes vagy részleges
  - Rövidebb, hosszabb
- Megnyújtott alvás lehetősége
- Rendkívül sok módszertani probléma:
  - Alvás mérése: kérdőív vs. PSG ...
  - Immunparaméterek mérése: módszer, időzítés ...

# IMMUNOLÓGIAI VÁLTOZÁSOK ALVÁS SORÁN

- Perifériás sejtek:
  - Neutrofil és lymphocyta szám alvás során csökken
  - Cirkadián ritmus: éjjel alacsonyabb, délután magasabb
  - Redisztribúció: szöveti migráció valószínű
- Citokinek:
  - Alvás kezdete során a Th1 proinflammatorikus citokinek termelése fokozódik a Th2 és az antiinflammatorikus citokinek ellenében, amely megfordul az alvás második felében és nappal is ez jellemző.
  - Ezt az egyensúlyt az alvásmegvonás felborítja úgy, hogy a proinflammatorikus hatások lesznek túlsúlyban.

# Immunológiai memória

- Influenza vírus elleni oltás:
  - 10 nappal az oltás után kétszeres antitest titer azokban, akik 7,5-8 órát aludtak összehasonlítva az alváscsökkenett csoporttal
  - Hasonló megfigyelés: HAV, HBV, H1N1
  - Th1 indukálta IgG1 és IgG3 válasz
  - SWS tűnik a legjelentősebb befolyásoló faktornak, proinflammatorikus miliót biztosít
  - A már meglévő memórián nem változtat, csak az új antigénre adott választ befolyásolja
  - Az alvás alatt az APC sejtek a szekunder immunszervekbe vándorolnak, az alvás első felében a Th1 válasz, a másodikban a Th2 dominál

Memory can be subdivided into three processes...

### Encoding



Uptake of information

### Consolidation

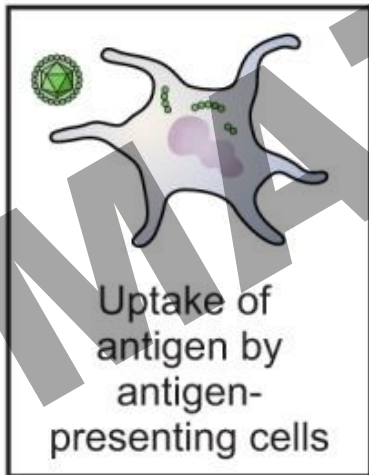


Transfer to long-term store

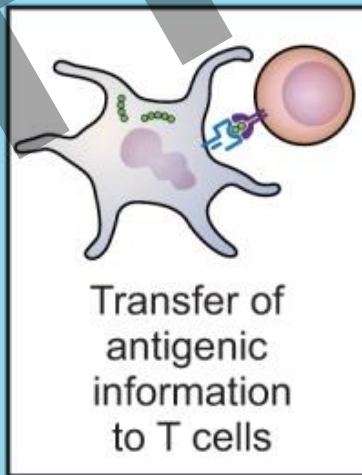
### Recall



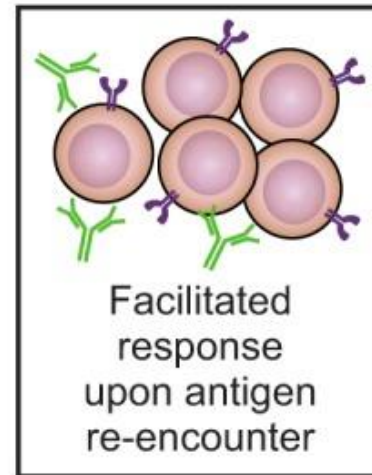
Retrieval of stored memory



Uptake of antigen by antigen-presenting cells



Transfer of antigenic information to T cells



Facilitated response upon antigen re-encounter

Slow-wave sleep

# Alvás és az infekciók kimenetele

- Jelentős NREM fázis jobb kimenetel
- Patkányokban az alvásmegvonás a bélbaktériumok transzlokációját fokozza, és amennyiben ez sokáig tart, akkor halálhoz vezet
- Emberben:
  - < 5 óra alvás, gyakoribb pneumonia és légúti fertőzés
  - De ha pihentetőnek érzi az ember, akkor nem, azaz a minőség is sokat számít!
  - A > 9 órát alvókban is több az infekció, de itt az okozat fordított lehet

# Krónikus alváshiány

- Rövid habituális alvás:
  - Populációs szinten vizsgálva egészségügyi kockázat:
    - DM, Obesitas, CV betegség
    - Mortalitási tényező
    - Életstílusból fakadó
    - Krónikus gyulladással jár
    - CRP-vel monitorozható
    - Immunológiai eltérésekkel jár:
      - Myeloid sejtszám csökkenés
      - Lymphoid sejtszám emelkedés
      - **NK aktivitás csökken**
      - Kevesebb naív T sejt
      - **Rövidebb leukocytá telomer hossz**
    - Férfiakban komolyabb?
    - Th2 irányú eltolódás
    - A vakcinációk kevésbé hatásosak

# Insomnia

- Komolyabb gyulladáskeltő, mint a rövid habituális alvás
- Klinikai társulások:
  - Depresszió, magas vérnyomás, DM
- IL-6 szabályozás zavara
- Nappali fáradtság: magas IL-6 szint
- Lymphocyta zavarok
- Rövid telomerek, felgyorsult celluláris öregedés
- Rosszabb vakcinációs válasz

# Miért proinflammatorikus az alvásmegvonás?

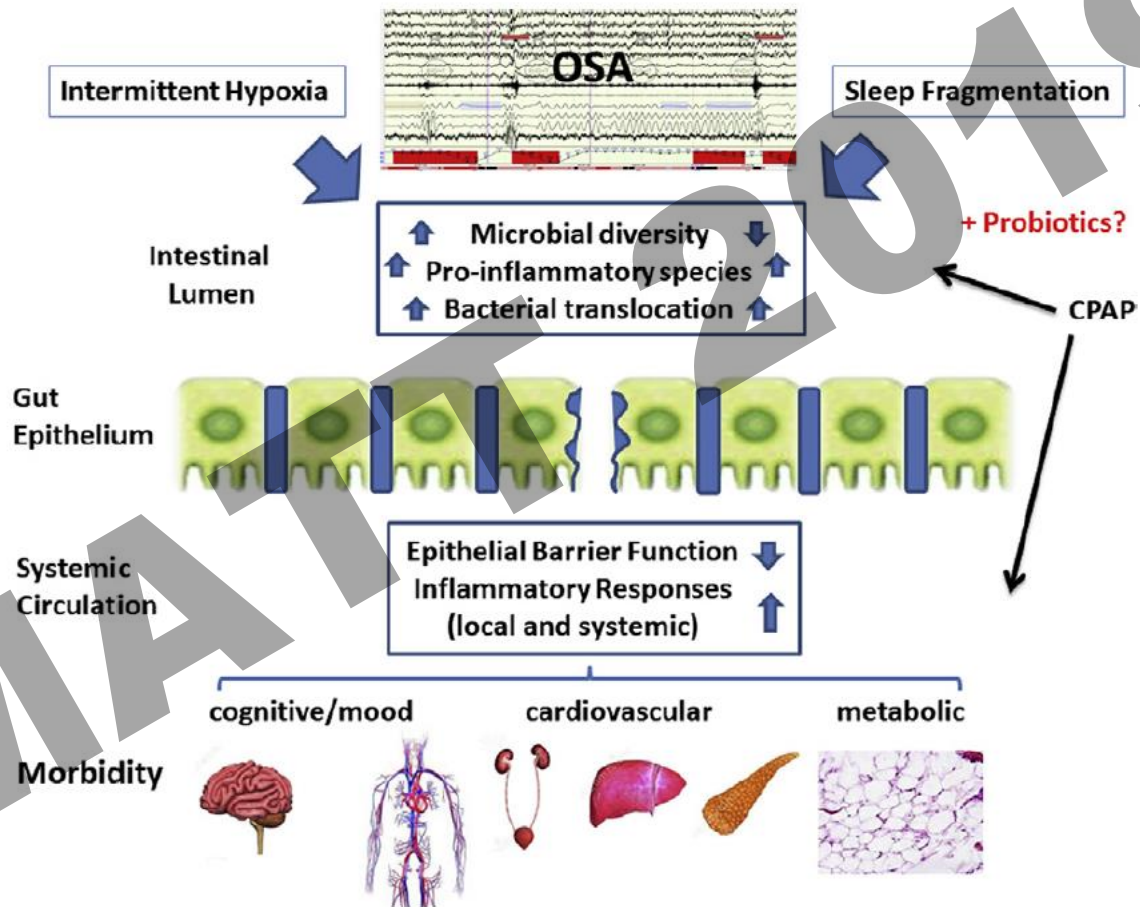
- Az ébren töltött idő több időt ad környezeti interakciókra
- SWS-függő folyamatok gyulladáscsökkentők:
  - DAMP, amyloid beta, IL-1 és IL-6
  - Glymphaticus rendszer túlterhelt?
  - Neuroinflammáció
- Intestinum:
  - Permeabilitás fokozódik, PAMP terhelés
- **Az alvás gyulladáscsökkentő hatású!**



# Lehet-e az alvás gyógyír?

- Alvásmegvonás utáni pihentető alvás:
  - Javít, de csak több nap alatt áll vissza az eredeti állapot:
    - CRP csökkenés
    - Citokinek normalizálódása
    - Diurnális ciklus rendeződése
    - Intestinális gyulladás javulása
  - Hét végi hosszabb alvások úgy tűnik kompenzálni tudják a hét közbeni alváshiányt
  - Nincsen hozzászokás az alváshiányhoz, illetve az azt kiváltó tényezőkhöz!
- A habituális alvás kiterjesztése:
  - 10% javulás csökkenti a gyulladásos markereket, a vérnyomást
- Nappali szunyókálás:
  - Kevesebb hatása van, de az akut alvásmegvonás kompenzálására alkalmas
  - Inkább az alszik nappal, aki beteg
- Kognitív viselkedés terápia:
  - Ahogy az insomniát gyógyult, a gyulladás rendeződött

# OSAS





EDITORIAL

**Sleep apnoea and immune regulation: The story is only beginning**

David C.L. Lam, MD, PhD  and Mary S.M. Ip, MD,  
FRCP 

*Department of Medicine, University of Hong Kong,  
Hong Kong*

*Respirology* (2019) 24, 624–625  
doi: 10.1111/resp.13565

# Üzenet

- A idegrendszer és az immunrendszer a két szuperrendszer, amelyek együttműködése kell a szervezet integritásának megőrzéséhez.
- Mind az immunrendszer, mind az alvást érintő neuropsychiatriai kórképek egymás megjelenését befolyásolják.
- Nagyon keveset tudunk, foglalkozni kell ezzel a területtel.