

## **Regulacja snu i czuwania**

**Nie ma jednego transmitera ani pojedynczej struktury wybiórczo odpowiadającej za indukcję snu lub czuwania. W regulację następujących po sobie faz włączone są neurony o różnych mediatorach i neuromodulatorach oraz czynniki humoralne krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego. Grupy neuronalne inicjujące i podtrzymujące kolejne fazy tego cyklu tworzą wielośrodkowy system, którego funkcja jest wypadkową wpływów jego poszczególnych składowych.**

### Literatura wymagana do ostatecznego zaliczenia zajęć:

Rowan J., Tolunsky E. 2004. Podstawy EEG z miniatlasem. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław.

Sadowski B. 2001. Biologiczne mechanizmy zachowania się ludzi i zwierząt. PWN, Warszawa.

Jurkowlanec E. Paradoksy snu paradoksalnego. 2014, Kosmos, 63, 2: 181-187.

### Literatura uzupełniająca

Jurkowlanec E. Podstawowe mechanizmy snu i czuwania: udział głównych układów neurotransmiterowych mózgu. 2002, Sen, 2 (1), 21-32.

Jurkowlanec E. Regulacja hipokampalnego rytmu theta. Sen, 2003, 3 (2), 49-56.

Szelenberger W. Neurobiologia snu. Pneumonologia i Alergologia Polska, 2007, tom 75, supl. 1, 3–8.

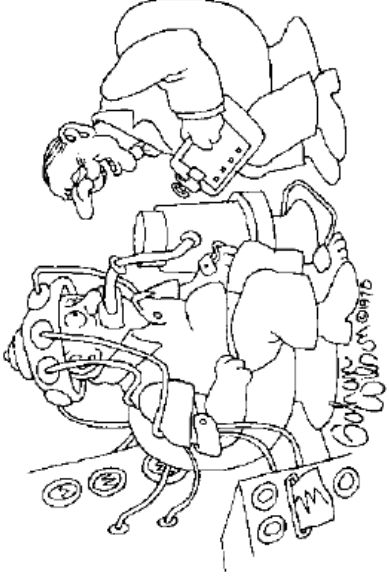
Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. 2011 oraz 2017. Principles and Practice of Sleep Medicine. Elsevier, Saunders (wyd.), Philadelphia, USA.

Buzsaki G. 2006. Rhythms of the brain. Oxford University Press, New York, USA.

## **Czynniki decydujące o wyborze metody obrazowania mózgu:**

- **czas, w jakim jest mierzona aktywność mózgu (rozdzielczość czasowa)**
- **najmniejszy obszar mózgu, w jakim aktywność może być zmierzona (rozdzielczość przestrzenna)**
- **wielkość obszaru uwidocznionego w trakcie badania**
- **moment przeprowadzenia skanowania w odniesieniu do danego zachowania/ stanu**
- **tempo skanowania i liczba skanów**

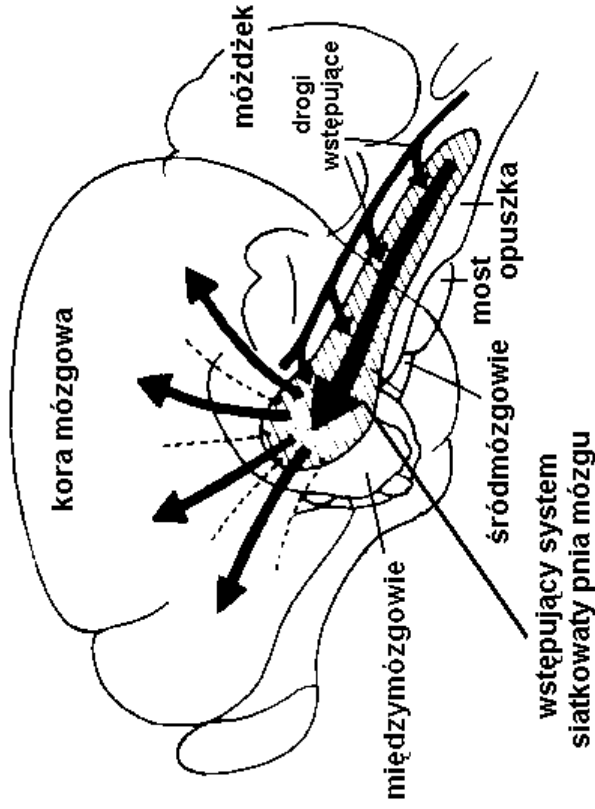
## ZASTOSOWANIE ELEKTROENCEFALOGRAFII W BADANIACH CZYNNOŚCI KORY MÓZGU PODCZAS CZUWANIA I SNU



*„...a teraz proszę, żeby się pan całkowicie zrelaksował...”*

Elektroencefalografia (EEG) – metoda rejestracji czynności elektrycznej kory mózgu. Pozwala na funkcjonalny opis działania większości struktur mózgowych w krótkiej, sekundowej skali czasu.

### ROLA UKŁADU SIATKOWATEGO W REGULACJI POZIOMU AKTYWNOŚCI MÓZGU



Układ siatkowaty obejmuje część zstępującą (należącą do układu pozapiramidowego działającego na ośrodki ruchowe, nie uwzględnioną na rycinie) i wstępującą, której zadaniem jest podnoszenie „gotowości czynnościowej” obszarów korowych i podkorowych. Obie części: wstępująca i zstępująca mają swoje strukturalne składowe pobudzające i hamujące.

## RODZAJE FAL EEG

fale	częstotliwość [Hz]	amplituda [ $\mu$ V]	ogólna charakterystyka	występowanie
$\alpha$ alfa	8 - 13 (poniżej u dzieci, powyżej rzadko)	50 - 60 do 100	synchronizacja, zapis wysokonapięciowy, wolny; nad półkulą dominującą - niższy	przy wyłączonej uwadze, relaksacji; u 10% ludzi brak, albo tylko w okolicy ciemieniowo- potylicznej; zanikają po otwarciu oczu (blokowanie rytmu alfa); dają się kontrolować - technika medytacji
$\beta$ beta	10 - 30	15 - 60 najczęściej <30	desynchronizacja małe napięcie, wysoka częstotliwość	okolica płatów czołowych aktywne czuwanie
$\delta$ delta	1 - 5	20 - 300 zwykle >75	synchronizacja	głęboki sen, zwłaszcza 3. i 4. stadium
$\theta$ theta	4 - 7	20 - 60	synchronizacja występuje równolegle z rytmem gamma	okolica ciemieniowo-potyliczna i środkowa czaszki u ssaków w trakcie REM
$\gamma$ gamma	40 - 100 nawet do 200	niska	aktywacja kory mózgowej - synchronizacja występuje równolegle z rytmem theta	okolicę płatów czołowych aktywne czuwanie
wrzeciona	7 - 14	zmienna, narasta i maleje; około 7 fal	synchronizacja	szczyt czaszki sen wolnofalowy 2., 3. też 4. stadium
zespoły K	oscylacje <1Hz	wysokonapięciowa fala ostra + kilka niższych		sen wolnofalowy 2. i 3. stadium

## FAZY SNU

(na podstawie rejestracji polisomnograficznych: EEG, EOG, EMG, EKG)

FAZA/ STADIUM	FALE	czynność mięśni (EMG)	częstość akcji serca (EKG), oddech	temperat ura ciała	ruchy gałek ocznych (EOG)	uwagi	% całego czasu snu
próg snu	$\beta + \alpha$	rozluźnienie	zwolnienie			czynnościowa ślepota, stan wykorzystywany w trakcie medytacji transcendentalnych	10 - 20 min
S 1	$\alpha + \beta$	↓	↓	↓	brak lub wolne	płytki sen, wrażenia unoszenia się, latania	5%
S 2	wrzeciona + $\delta$					płytki sen	S1 i S2 łącznie 50-55%
S 3	$\delta$ + wrzeciona					średnio głęboki	
S 4	$\delta$					bardzo głęboki (sen znużonego), somnambulizm wydzielanie GH w 1. cyklu marzenia senne S1-S4 rzeczowe, "wyrozumowane" słabo pamiętane, po przebudzeniu dezorientacja; aktywacja pł. czołowych	S3 i S4 łącznie 20%
REM	$\beta + \gamma$ , w głębokich strukturach $\theta$ , przenoszący się na korę	zanik napięcia mięśniowego + skurcze tzw. twitches	↑cz. a. s. ↑częstości oddechów, nieregularne oddychanie	↑	szybkie ruchy gałek ocznych zwięźnienie żrenic	↑ciśnienia ↑przepływu mózgowego wydzielanie kortyzolu; marzenia senne barwne, pamiętane; aktywacja kory limbiczej	20-25%

## CECHY SNU WOLNOFALOWEGO (SWS)

- występowanie w EEG fal delta, wrzecion sennych, zespołów K i wolnych oscylacji
- spadek częstości oddychania
- spadek ciśnienia krwi i częstości akcji serca
- spadek temperatury ciała i mózgu
- obniżenie przemian metabolicznych
- spadek napięcia mięśniowego
- zmiany hormonalne (wydzielanie hormonu wzrostu, prolaktyny)
- marzenia senne (pozbawione emocji, „wyrzutowane”)

## CECHY SNU PARADOKSALNEGO (PS, REM)

- aktywność czynności kory mózgowej (rytmy beta i gamma)
  - atonia mięśniowa (z okresami skurczów mięśni, tzw. twitches)
  - szybkie ruchy gałek ocznych, rozszerzenie źrenicy
- Aktywność układu autonomicznego:
- zmiany częstości oddychania
  - wzrost częstości akcji serca i ciśnienia krwi
  - wzrost temperatury ciała, mózgu oraz metabolizmu mózgowego
  - erekcja prącia u mężczyzn, łechtaczki u kobiet
  - zmiany hormonalne (wzrost wydzielania kortyzolu)
- ale – „zawieszenie” reakcji termoregulacyjnych**

Oraz:

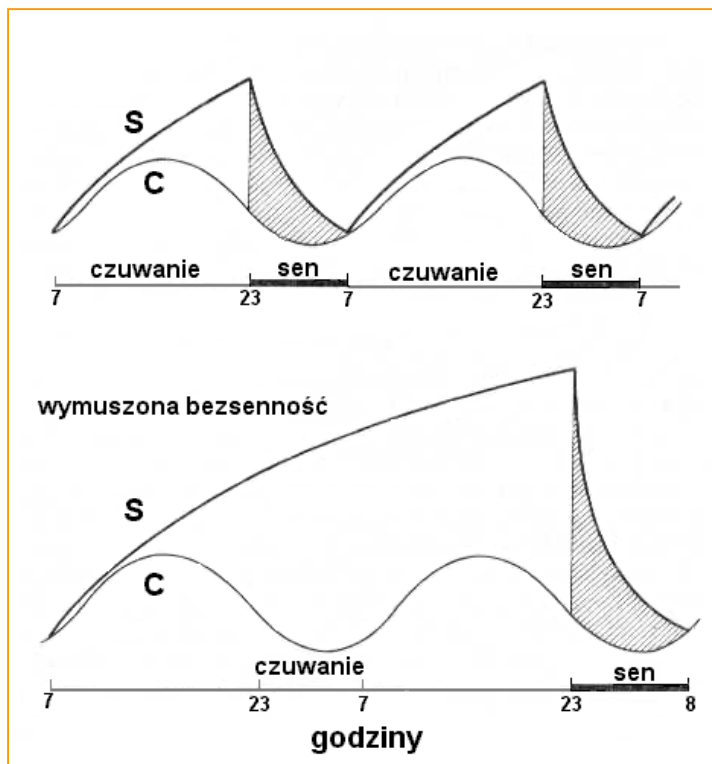
- obecność fal mostowo-kolankowo-potylicznych (PGO)
- synchroniczny rytm theta w głębokich strukturach korowych
- marzenia senne (emocjonalne, baśniowe)



„...pięć godzin snu przystoi starcom  
i młodzieży,  
sześć godzin kupcom,  
siedem - jaśnie państwu,  
a lenie i próżniaki mogą spać  
nawet osiem godzin dziennie...”

**Stworzenie Ewy z żebra Adama**  
**(...wysoki próg pobudliwości w SWS...)**





**Model indukcji snu wg Borbely'ego (1984):**

**Sen jest wypadkową 2 czynników:**

- proces S - senność, jest zależny od poprzedzającego snu i czuwania
- proces C (circadian- okołodobowy) – „próg czuwania” jest regulowany zegarem wewnętrznym

**Odstęp między krzywymi – potrzeba snu**

### **ROLA SNU - HIPOTEZY**

- odnowa mózgu - „regeneracyjna”
- „konserwacja” energii
- ekologiczna - sen jest formą adaptacji behawioralnej do otoczenia
- ewolucyjna - powstanie snu jest związane ze stałością
- programowanie zachowania
- termoregulacyjna – ogrzewanie mózgu
- zapewnianie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego
- utrwalanie śladów pamięciowych
- odwrotne uczenie się (aktywne zapomnianie zbędnych faktów)
- odtwarzanie pobudliwości neuronów



Francisco Goya (1798 r.) - “gdy rozum śpi, budzą się demony...”



# ZMIANY SNU W ROZWOJU FILOGENETYCZNYM



## Sen torbaczy:

- w SWS fale wolne i wrzeciona
- w REM – REMsy (czasem oczy otwarte) i skurcze mięśniowe
- zanik napięcia mięśniowego w obu fazach
- w odróżnieniu od łóżykowców nie ma zaniku reakcji termoregulacyjnych w fazie REM

## Sen ssaków naziemnych

- Drapieżniki śpią najwięcej, wszystkożerne – średnio, a roślinożercy – najmniej. Spośród wszystkożernych człowiek wykazuje najwięcej snu.
- U ssaków roślinożernych ilość snu zależy odwrotnie od masy ciała (koń, słoń – mało snu, drobne gryzonie – dużo). Brak takiej zależności u ssaków drapieżnych i wszystkożernych.
- Cykle senne u dużych zwierząt (z dużymi mózgami) są długie, a u małych – krótkie (słoń azjatycki – prawie 2 godziny, serek – 8 minut).

## Sen ssaków wodnych

- pętnonogie (wodno-łądowe foki) – na lądzie sen podobny do naziemnych (SWS i REM), w wodzie – tylko SWS
- walenie (delfiny i wieloryby) oraz manaty (syreny) – wykazują tylko SWS (nie stwierdzono ostatecznie REM)
- sen w wodzie cechuje jednopółkulowość, przy czym sen w obu półkulach jest niejednakowy, zarówno co do głębokości jak i czasu

gatunek	udział SWS (% dobowego snu)	udział PS (% snu całkowitego)
myszołów ( <i>Buteo jamaicensis arborealis</i> ) sokół południowoamerykański ( <i>Herpetotheres cachinnans champanni</i> )	17-20% doby	7-10%
puszczyk ( <i>Strix aluco</i> )	ponad 60% doby	3-5%
krakowate: gawron ( <i>Corvus frugilegus</i> ); kawka ( <i>Corvus monedula</i> ); sroka ( <i>Pica pica</i> )	28-32% doby	około 2-3%
sowa pampasowo-preriowa ( <i>Speotyto cunicularia hypugaea</i> )	56% doby	około 5%
sowa śnieżna ( <i>Nyctea scandiaca</i> )	33% doby + okresowe stany kataleptyczne ok. 7 godz. na dobę	około 3%
pingwin cesarski ( <i>Aptenodytes forsteri</i> )	41% doby	długi - 12-14%
pingwin niebieski ( <i>Eudyptula minor</i> )	34% doby	długi - 16%
zięba ( <i>Fringilla coelebs</i> )	28-32% doby	2,1%
szpak ( <i>Sturnus vulgaris</i> )	37% doby	1,7%

# SEN PTAKÓW



## Cechy snu ptaków:

- występowanie fal wolnych, o amplitudzie do 300  $\mu V$  i częstotliwości 3-5 Hz
- brak wrzecion sennych
- napięcie mięśniowe w SWS jest wyraźnie niższe niż w czuwaniu (ale bywa zwiększone lub normalne w kończynach dolnych)
- występuje zwolnienie częstości akcji serca i oddychania
- w trakcie epizodów PS (krótszych i mniej wyraźnych niż u ssaków) występuje aktywacja korowa i zawieszenie termoregulacji
- brak hipokampalnego rytmu theta
- występują szybkie, naprzemienne ruchy gałek ocznych (ale nie u sowy)
- w trakcie przelotów migracyjnych może występować sen jednopółkulowy lub w postaci kilkusekundowych epizodów

# ZABURZENIA SNU

- **bezsenność (insomnia lub hyposomnia) – pierwotna lub wtórna**
- **hypersomnia i narkolepsja**
- **zaburzenia cyklu dobowego:**
  - choroba transatlantycka lub „jet lag” syndrom
  - praca zmianowa
  - syndrom opóźnionej fazy snu (ang. DSPS, delayed sleep phase syndrome)
  - syndrom przyspieszonej fazy snu (ang. ASPS, advanced sleep phase syndrome)
- inne:
  - rytm różny od 24-godz. (krótszy lub dłuższy)
  - fragmentaryczny sen (przypomina sen niemowląt lub sen po uszkodzeniach SCN)
- **bezdech senny**
- **zespół niespokojnych nóg (RLS, restless legs syndrome – choroba Ekboma)**
- **parasomnie (zaburzenia snu, w których ilość SWS i PS jest raczej prawidłowa, ale występują niepożądane reakcje behawioralne):**

Zaburzenia przebudzania (wzbudzania):

- upojenie przysenne
- somnambulizm
- lęk nocny

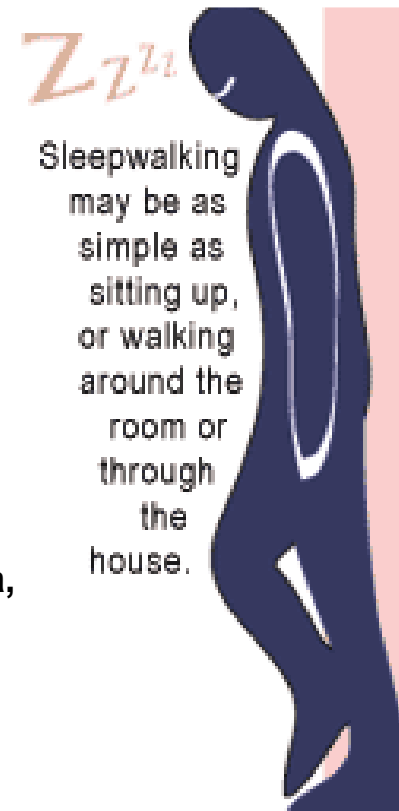
Zaburzenia przejścia między snem a czuwaniem:

- jaktacje
- mioklonie przed- lub przysenne (hipnagogiczne)
- mówienie przez sen

Parasomnie związane ze snem paradoksalnym:

- zmora nocna (koszmar nocny)
- porażenie przysenne
- zaburzenia wzrodu/ bolesne wzrody podczas snu
- zaburzenia rytmu serca (hamowanie zatokowe)
- napadowe zaburzenia zachowania w REM

Inne: bruksizm (zgrzytanie zębami), moczenie nocne, nocna napadowa dystonia, zespół nagłej, nieoczekiwanej śmierci podczas snu, zespół zaburzeń połykania podczas snu, chrapanie pierwotne, zespół „eksplodującej głowy”



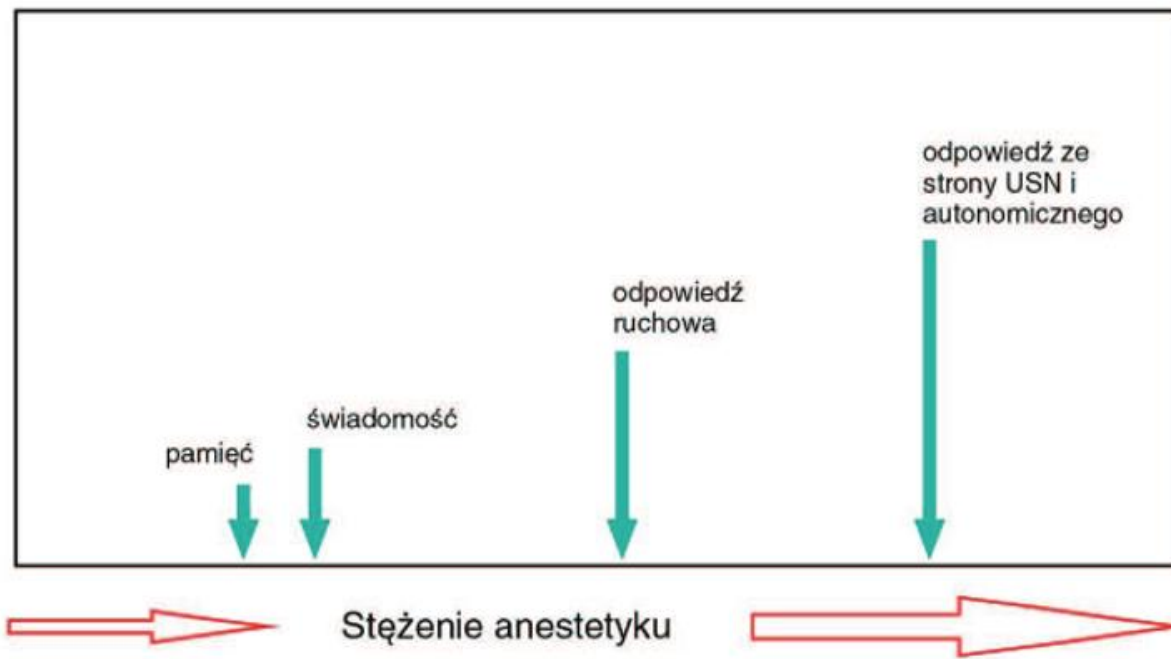
Sleepwalking  
may be as  
simple as  
sitting up,  
or walking  
around the  
room or  
through  
the  
house.

Termin „anestezja” – wprowadzony przez Dioscoridesa (lekarz i botanik w starożytnej Grecji), przypomniany przez dr Olivera Wendell Holmesa w celu opisanie stanu niewrażliwości po inhalacji eterem.

Celem anestezji ogólnej (**znieczulenie, znieczulenie ogólne**) jest wywołanie **stanu nieświadomości, amnezji i bezruchu oraz zniesienie czucia bólu (analgezja)**.

**benzodiazepiny** – działanie przeciwlękowe (anxiolityczne) i amnezja (anterogradna)

**opioidy** – działanie przeciwbólowe



*Hasak L. Ocena głębokości znieczulenia podczas wziewnej i dożylną indukcji znieczulenia ogólnego, doktorat GUMed, 2013*

USN – układ sercowo-naczyniowy



Śni się lasom las,  
Śnią się deszcze,  
Jawia się znikłe mają.  
I mijają znów,  
I raz jeszcze.  
A ja własnych snów nie poznaję...

*B. Leśmian*



## MARZENIA SENNE

podobieństwa i różnice w poszczególnych fazach

- występują w fazie REM i NREM (z zasypianiem łącznie)
- w sytuacjach stresowych treść marzeń sennych staje się ich odbiciem (choć niekoniecznie bezpośrednim)
- z fazy NREM przypominają sposób rozumowania w rzeczywistości, zawierają często fakty odbijające rzeczywistość; marzenia w REM są emocjonalne, baśniowe
- wybudzenie z NREM zwykle wiąże się z brakiem orientacji w czasie i przestrzeni, z REM – pełna orientacja
- marzenia z fazy REM są lepiej pamiętane i wielokrotnie częściej relacjonowane po wybudzeniu (60-90%), z NREM – słabo pamiętane (<10%)

## CECHY MARZEŃ SENNYCH Z FAZY PARADOKSALNEJ

- czas snu REM i czas marzenia sennego oraz czas potrzebny na relację są zbliżone
- sny w REM są nielogiczne i niekonsekwentne, w relacjach ze snu zachodzi konfabulacja, uzupełnianie (lub poprawianie) treści
- treść marzeń w REM często obejmuje działanie, reakcje ruchowe różnych typów (skoki, lot, bieganie, walkę). W niektórych badaniach stwierdzono korelację zmian napięcia mięśniowego z reakcją ruchową wykonywaną we śnie
- w REM działanie bodźców zewnętrznych często jest „wkomponowane” w treść snu
- oddziaływanie na akcję (zwłaszcza na swoje zachowanie) w marzeniach w REM jest często opisywane jako znikome lub żadne

Wszystkie struktury i funkcje organizmów podlegają ciągłym cyklicznym zmianom. Zmiany te mogą być krótkie lub długie i bardzo długie - roczne i wieloletnie:

## Rytmu biologiczne

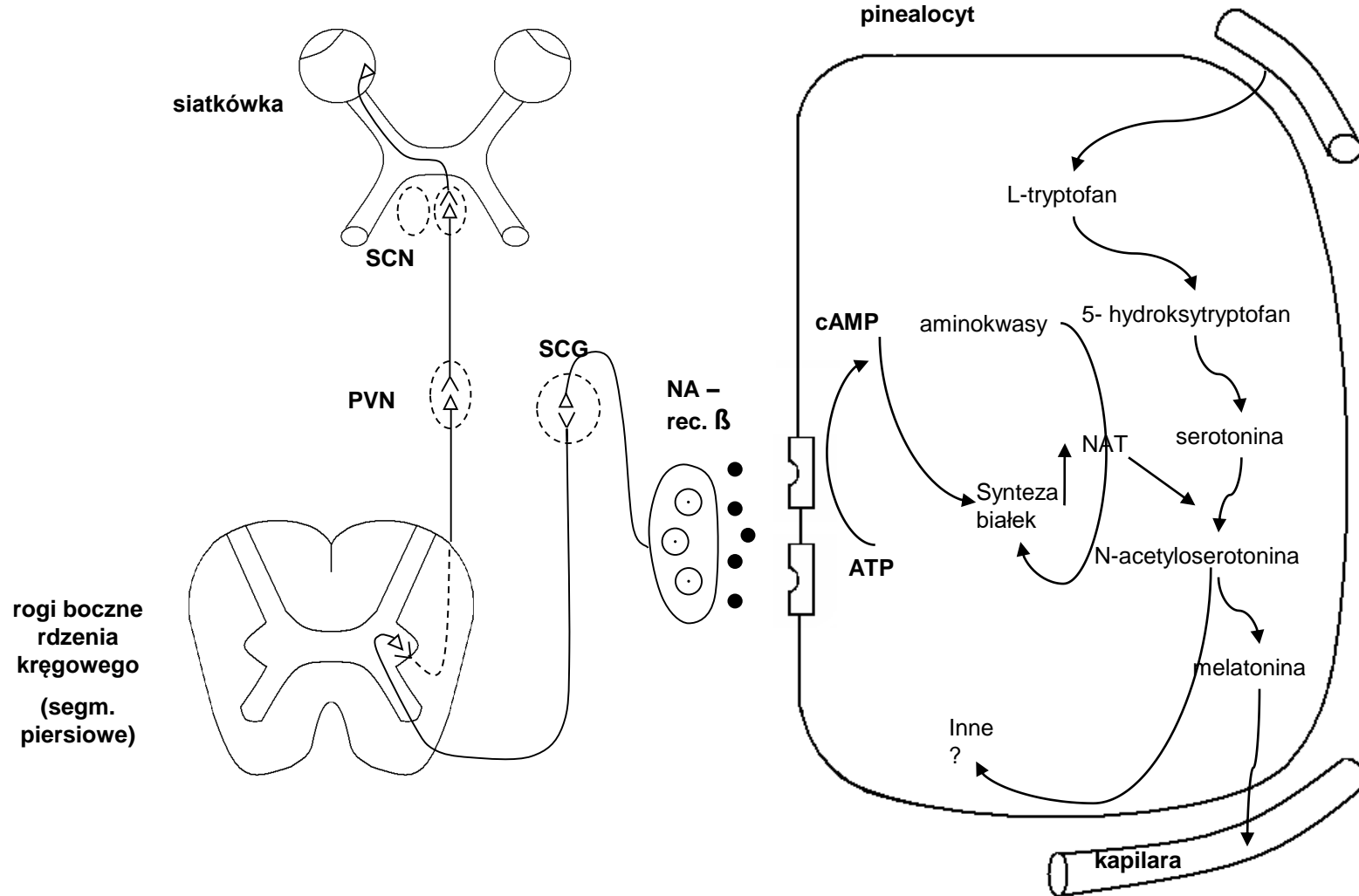
- sekundowe (np. fale mózgowe)
- minutowe (np. częstość akcji serca)
- godzinne (np. naprzemienność faz snu)
- dobowe (np. sen – czuwanie, temperatura ciała, wydzielanie hormonów)
- tygodniowe (np. rytm wydolności fizycznej)
- miesięczne (np. miesięczny cykl kobiet)
- sezonowe i roczne (np. skład krwi, poziom hormonów; u zwierząt – zmiany koloru futra, migracje)
- wieloletnie (np. cykle wzrostu roślin, cykl rozwojowy szarańczy )

rytmu ultradianne – okres  
rytmu krótszy niż 20 h

rytmu infradianne  
(długookresowe) –  
okres rytmu dłuższy  
niż 28 h

**Chronobiologia – nauka zajmująca się analizą rytmów biologicznych**

# Regulacja syntezy i wydzielania melatoniny



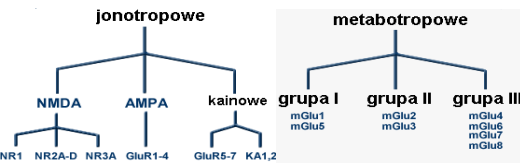
**SCN – j. nadskrzyżowaniowe podwzgórza, PVN – j. przykomorowe podwzgórza,  
SCG – zwój szyjny górny**



- Acetylcholina (ACh)** - receptory:
- **jonotropowe** - nikotynowe N ( $\uparrow \text{Na}^+$ )
  - **metabotropowe** – muskarynowe:
- M1, M3, M5 ( $\uparrow$  fosfatydyloinozytolu i  $\uparrow \text{Ca}^{+2}$ )  
M2, M4 ( $\downarrow$  cAMP i  $\uparrow \text{K}^+$ )

**Znaczenie:** aktywacja korowa: w czuwaniu - jądro podstawne, w REM – jj. konarowo-mostowe (PPN) i bocznogrzbietowe nakrywki (LDT); generacja rytmu theta

**Kwas glutaminowy, glutaminian (Glu)** – receptory:



**Znaczenie:** aminokwasy pobudzające (kw. glutaminowy i asparaginowy) są transmiterami aktywacji korowej

**Noradrenalina i adrenalina (NA, A)** – receptory:

metabotropowe -  $\alpha 1$  ( $\uparrow$  fosfolipazy C),  $\alpha 2$  ( $\downarrow$  fosfolipazy C),  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  (wzrost syntezy cAMP)  
Katecholaminy powstają z aminokwasu tyrozyny. Dopamina jest substratem dla noradrenaliny, a ta – dla adrenaliny. Rozkład – enzymy MAO (w komórce) i COMT (w przestrzeni synaptycznej).

**Znaczenie:** NA i A są związane z reakcjami „arousal - wzbudzenie” - z czuwaniem. W czasie snu neurony NA stopniowo wyciszają się, aż do zaniku aktywności w REM (podobnie jak 5-HT neurony)

**Dopamina (DA) - główne drogi dopaminergiczne:**

- układ nigrostriatalny: z substancji czarnej (A9) do grzbietowego striatum (gałka biała, skorupa, j. ogoniaste) – ruchowy
- mezolimbiczny – z VTA (A10) do brzuszego striatum, czyli nAcc i innych struktur limbicznych - motywacyjny
- mezo-kortyczny – z VTA do kory czołowej i PFC – uczenie i pamięć
- guzowo-przysadkowy – z j. łukowego podwzgórza do wyniosłości pośredniej; dopamina przechodzi do naczyń włosowatych podwzgórzowo-przysadkowych, hamuje wydzielanie prolaktyny z przedniego pł. przysadki

**Receptory** - metabotropowe:

- grupa D1, D5 – działają za pośrednictwem białek Gs, stymulują syntezę cAMP
- grupa D2, D3, D4 za pośrednictwem białek Gi, spadek cAMP i hamowanie obrotu fosfatydyloinozytolu

**Znaczenie:** neurony dopaminergiczne nie wykazują wyraźnych zmian wyładowań, zależnych od czuwania i snu – wykazują mniej więcej podobną aktywność. W trakcie PS aktywność w jądrach programowania ruchu (striatum) taka jak w czuwaniu (a reakcje hamowane na poziomie rdzenia kręgowego przy udziale glicyny). W czasie SWS aktywność w tych jądrach jest zmniejszona

**Kwas gammaaminomasłowy (GABA)** – receptory: jonotropowe (GABA A) i metabotropowe (GABA B) w OUN jest najwięcej GABA (i kwasu glutaminowego, który jest substratem do wytwarzania GABA). 60-80% neuronów zawiera GABA.

GABA neurony to zarówno interneurony jak i neurony projekcyjne o długich aksonach - uczestniczą w hamowaniu, ale równie ważna jest ich funkcja dysynhibicyjna. **Znaczenie:** dla indukcji snu istotne jest występowanie GABA w obszarze przedniego podwzgórza i jądra podstawnego. Aksony tych neuronów zstępują z tych okolic do jąder aminowych, aktywnych w czuwaniu – LC, TMN, jąder szwu oraz bocznego podwzgórza, gdzie wytwarzane są oreksyny. Aktywność projekcyjnych neuronów GABA-ergicznych hamuje te jądra w trakcie snu

## TRANSMISJA I MODULATORY OUN znaczenie dla regulacji snu i czuwania

**Histamina** – receptory: metabotropowe H1, H2, H3

Wytwarzana jest w guzowo-suteczkowatym jądrze tylnego podwzgórza (TMN)

**Znaczenie:** w regulacji s-w uważana jest za transmiter czuwania. Leki antyhistaminowe (przeciwuczuleniowe) dają wzrost senności.

Ponadto TMN jest recyprokalnie połączone z jądrem nadskrzyżowaniowym (SCN), w którym lokalizowany jest zegar biologiczny

- Serotonina (5-HT)** - receptory:
- metabotropowe: 5-HT1 (podtypy A i B), 5-HT2, 5HT4 - 7
  - jonotropowy: 5-HT3

5-HT powstaje z tryptofanu, głównie w jądrach szwu. Neurony serotonergiczne wyładowują wolno i regularnie z częstotliwością od 1-10 Hz, najszybciej w czuwaniu, wolniej w SWS i cichną w PS. Wraz z NA wpływa na nastrój (fluoksetyna = prozac hamuje wychwyt zwrotny 5-HT, przedłużając jej działanie). **Znaczenie:** przygotowuje organizm do snu. Dla regulacji s-w szczególnie istotne są 2 jądra szwu: grzbietowe i przyśrodkowe jj szwu (DR i MR).

**Melatonina** – receptory: mt1, MT2 i MT3 (metabotropowe) Pochodna tryptofanu i serotoniny, syntetyzowana w szyszynce, siatkówce i przewodzie pokarmowym.

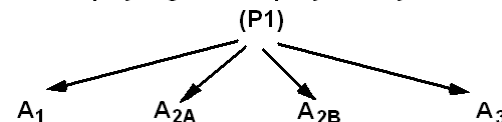
**Znaczenie:** reguluje rytmikę snu (sygnał nocy), obniża temp. ciała i mózgu, w siatkówce reguluje reakcje adaptacyjne do ciemności

**Glicyna** – receptory jonotropowe  $\alpha$  (kanał  $\text{Cl}^-$ )

**Znaczenie:** aminokwas hamujący, hamuje m.in. motoneurony rdz. kręgowego w PS

**Adenozyna (A)** – receptory:

purynergiczne receptory adenozynowe



Poziom A rośnie w trakcie czuwania i maleje w trakcie snu. Blokery A (ksantyny – kofeina, teina) – utrudniają zasypianie

**Znaczenie:** promujące sen działanie adenozyny (w uproszczeniu):

- adenozyna w podstawnym przodomózgowie hamuje Ach neurony aktywne w czuwaniu (via receptory A1- aktywacja białka Gi i otwarcie kanałów  $\text{K}^+$ )
- w przednim podwzgórzu pobudza neurony (głównie GABA) aktywne we śnie (receptory A2 – aktywacja białka Gs i wzrost cAMP)