

Η φυσιολογία του ύπνου

Αναστάσιος Μπονάκης

Νευρολόγος, Επ. Καθηγητής ΕΚΠΑ

Β Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

Ιστορική Αναδρομή

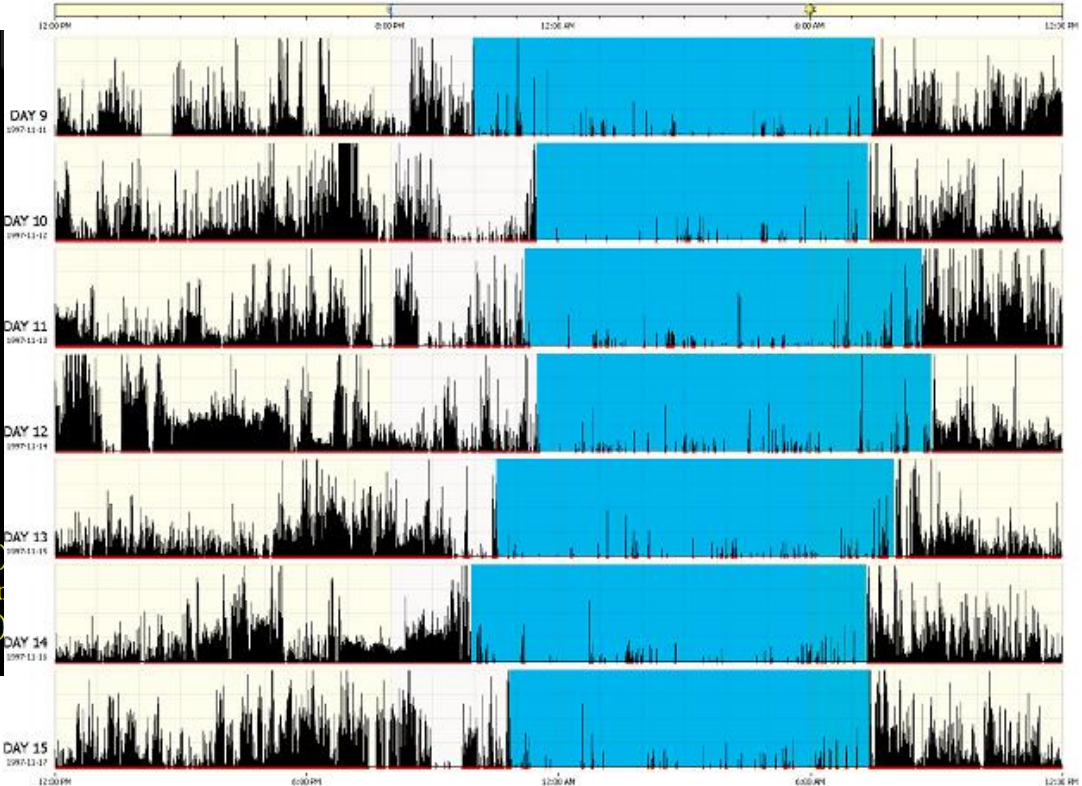
Date	Events
1818	John Cheyne and John Stokes described Cheyne-Stokes respiration
1880	Gellineau described the clinical features constituting narcolepsy
1907	Legendre and Pieron induced sleep in dogs by administering serum obtained from sleepy dogs
1920	Kleitman reported that sleep deprivation resulted in increased sleepiness
1928	Discovery of electroencephalography by Berger
1930	Berger first described beta waves
1936	Harvey and Loomis proposed classifying sleep electroencephalography as stages A,B,C,D and E
1939	Publication of Nathaniel Kleitman's book <i>Sleep and Wakefulness</i>
1944	First description of delta and theta waves by Walter and Dovey
1945	Karl Ekbom described restless legs syndrome
1949	Discovery of reticular formation by Moruzzi and Magoun
1953	Discovery of REM sleep by Aserinski and Kleitman
1960	Sleep onset REM periods (SOREMPs) in narcolepsy described by Vogel
1965	Clinical description of obstructive sleep apnea by Gastaut, Tassinari, Duron, Jung, and Kuhlo
1968	Publication of Rechtschaffen and Kales' <i>Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects</i>
1970	Dement established first clinical sleep laboratory at Stanford
1975	Creation of American Sleep Disorders Association
1977	Publication of Carskadon's Multiple Sleep Latency Test
1978	First actigraphy device described by Krupke
1981	First report on uvulopalatopharyngoplasty by Fujita
1981	Sullivan described continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea



1982	Mittler introduced the Maintenance of Wakefulness Test
1982	First oral device described by Samuelson
1986	Schenck reported on features of REM sleep behavior disorder
1991	Publication of Epworth Sleepiness Scale by Johns
1992	Guilleminault described upper airway resistance syndrome
1999	Description of link of hypocretin (orexin) and narcolepsy

Ύπνος: όλα είναι χρόνος





Nocturnal Animals



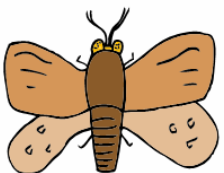
Cat



Bat



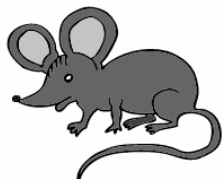
Owl



Moth



Firefly



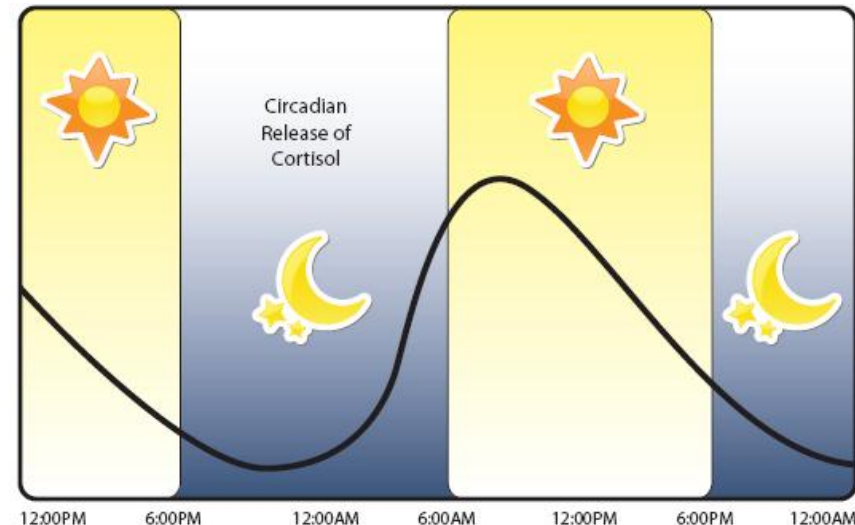
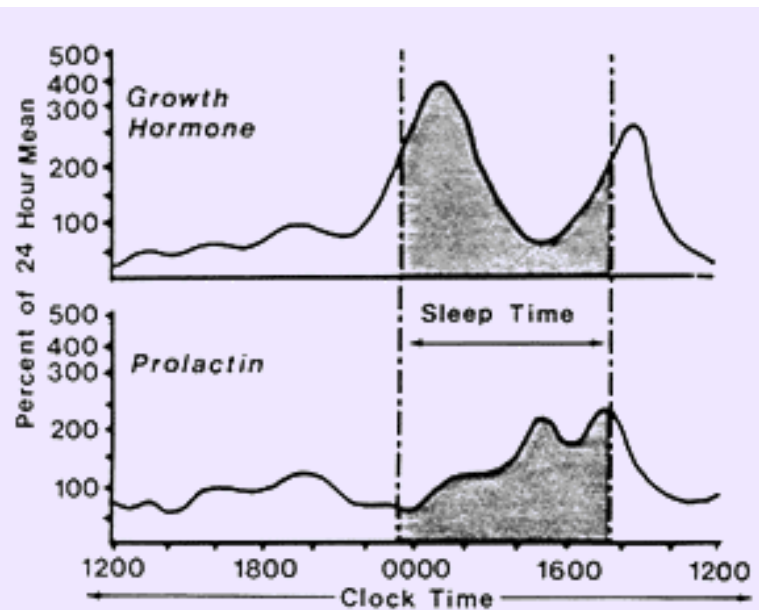
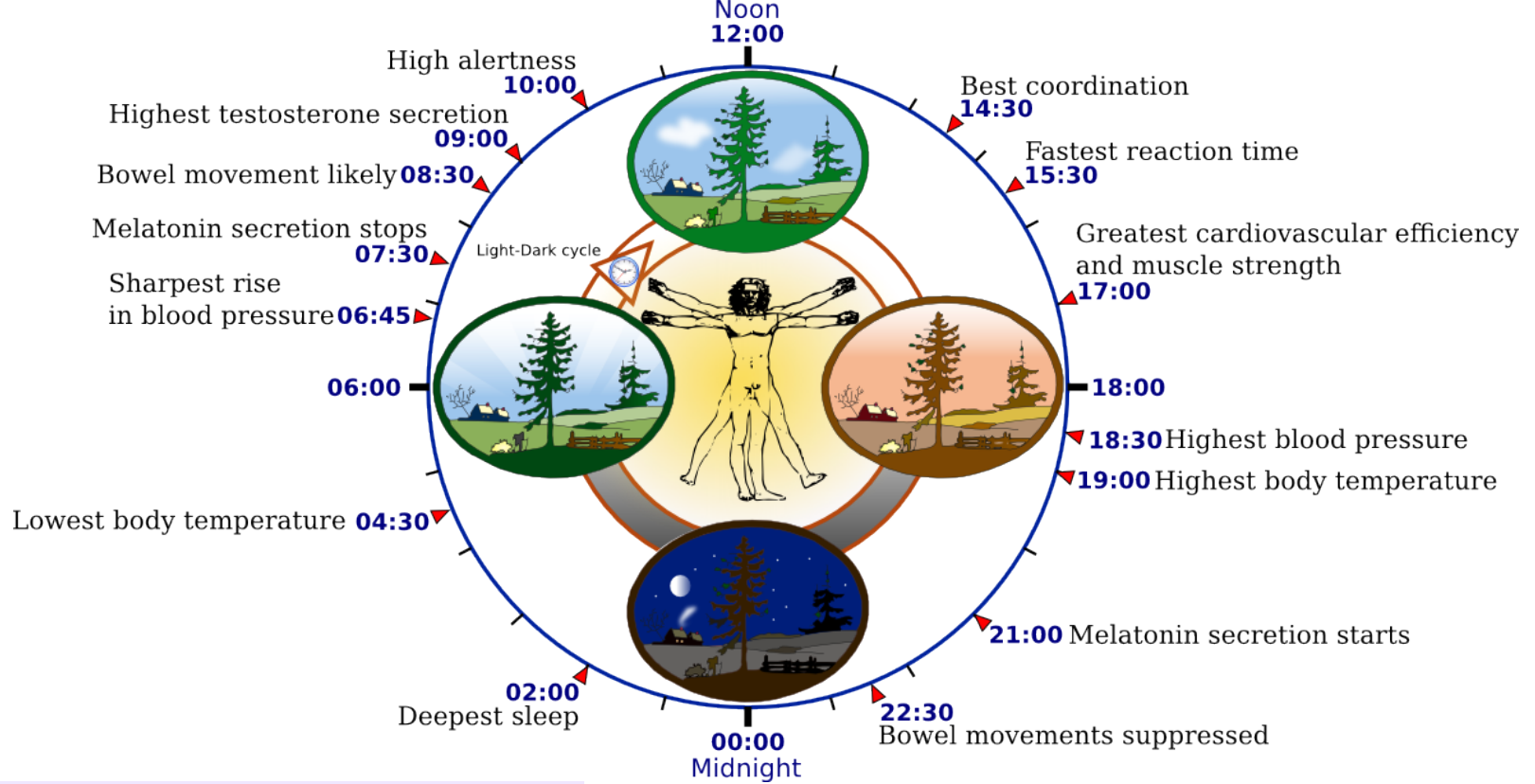
Mouse

These animals are active at night.

Νυκτόβια ζώα

Ημερόβια ζώα

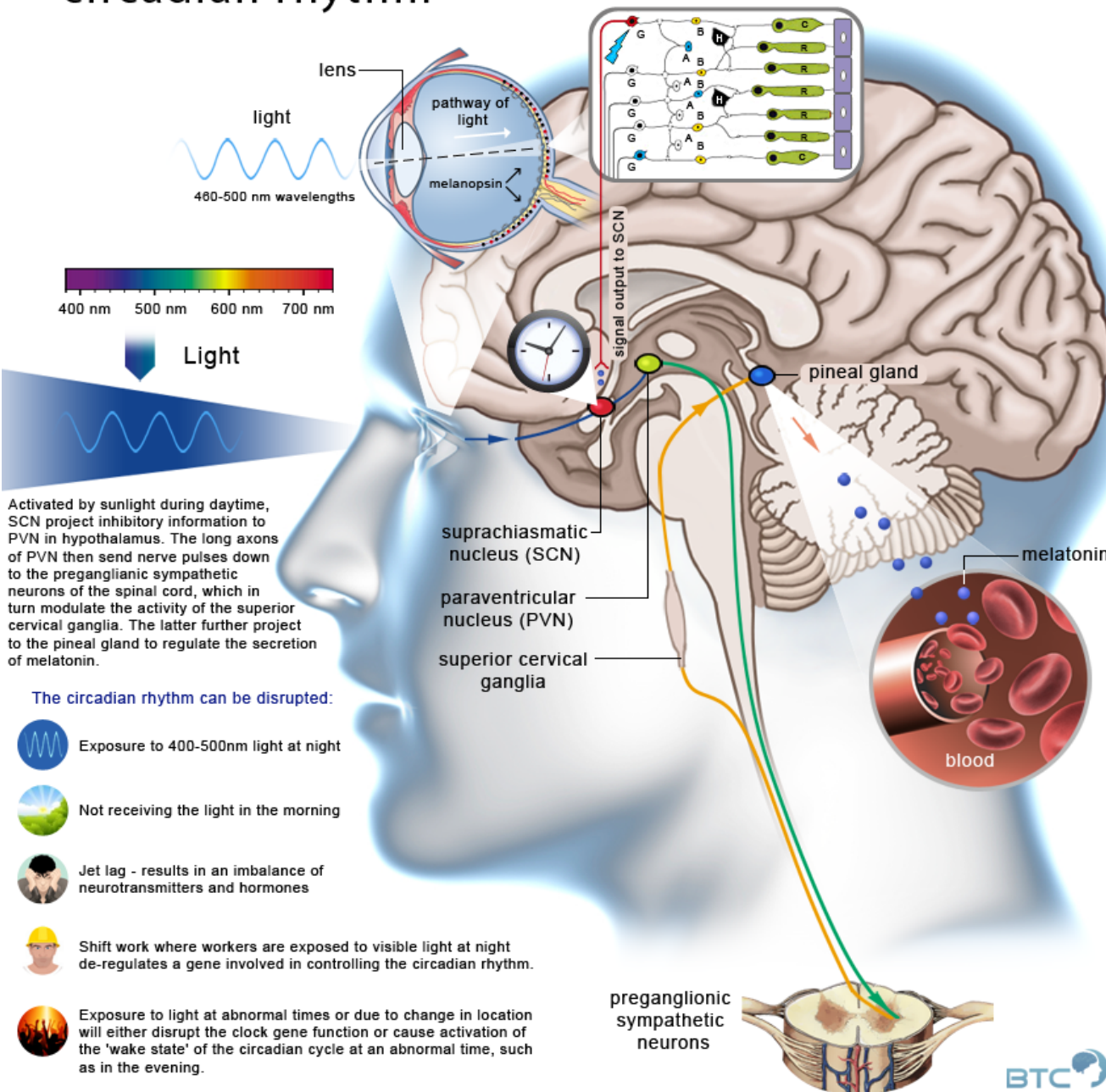
Χειμέρια νάρκη



circadian rhythm

Κιρκάδιοι ρυθμοί

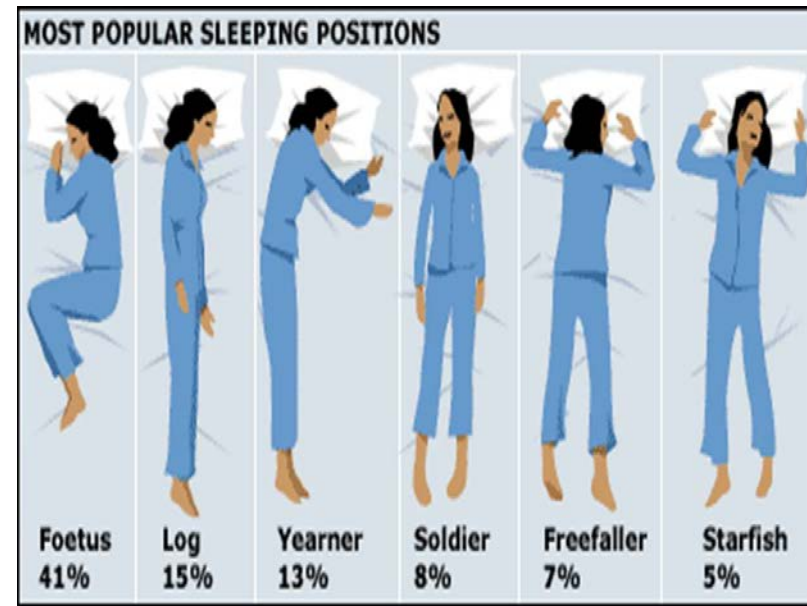
Υπερχιασματικός πυρήνας υποθαλάμου



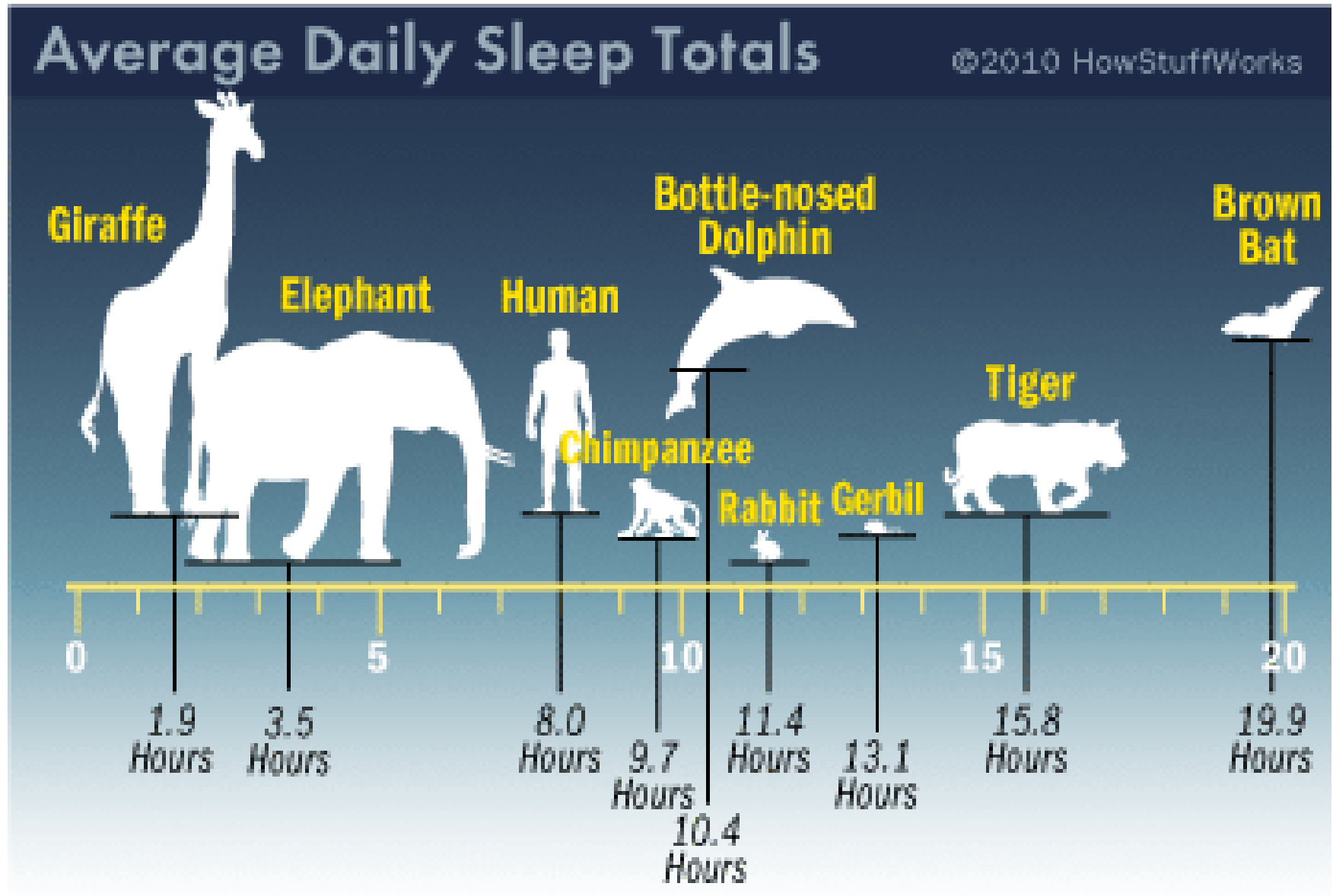
Τα χαρακτηριστικά του ύπνου

Συμπεριφορικό γεγονός: αναζήτηση απομόνωσης και αποστέρησης από ερεθίσματα, σκοτεινό περιβάλλον, κατάκλιση, ελάττωση επιφάνειας σώματος, κλείσιμο ματιών

Έναρξη του ύπνου: ενεργοποίηση κέντρων του ύπνου, καταστολή κέντρων εγρήγορσης, επικράτηση συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών και ορμονών, τροποποίηση της λειτουργίας των οργανικών συστημάτων



Ποιοι οργανισμοί κοιμούνται;



Γιατί κοιμόμαστε;

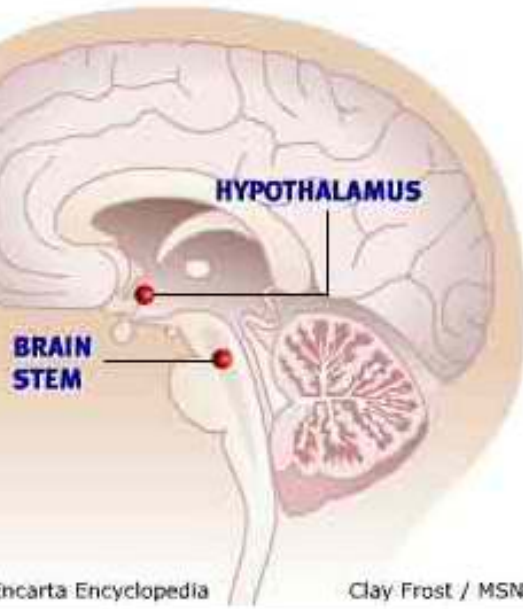
Why do we sleep?

Though scientists have many theories, the function sleep serves is still a mystery.

It was once thought that wakefulness was the natural state of the brain and that sleep represented a generalized decrease in brain activity.

It's now known that sleep and wakefulness are both "active" states, controlled by specific groups of brain structures.

SOURCES: Harvard Medical School, Microsoft Encarta Encyclopedia



Clay Frost / MSNBC

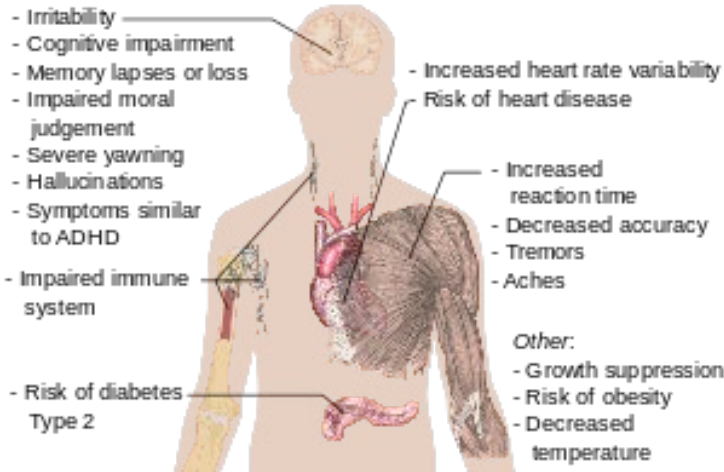
Πια η αξία του ύπνου;

Πλήρη έλλειψη ύπνου: είναι ασύμβατη με τη ζωή

Μερική στέρηση ύπνου: διαταραχές

συγκέντρωσης, καταθλιπτικό συναίσθημα, υπνηλία, κόπωση, υπερκατανάλωση υδατανθράκων.

Effects of Sleep deprivation



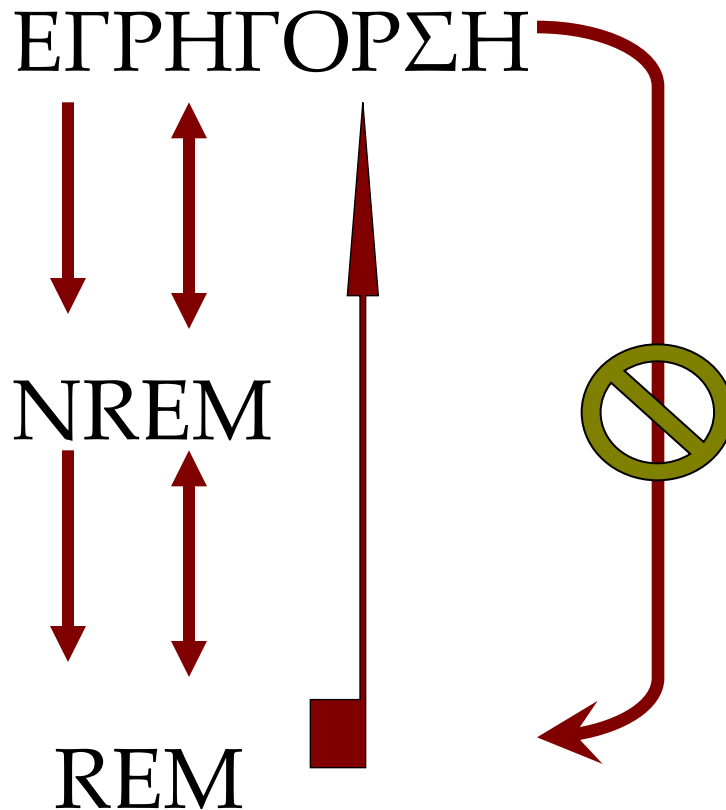
FATAL INSOMNIA



As Seen On

NATIONAL GEOGRAPHIC CHANNEL

Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ



Παράδοξη είσοδο σε REM

- Κατάθλιψη
- Ναρκοληψία
- Χρόνια στέρηση REM σταδίου
- Εφαρμογή CPAP

Midnight

24 hour - sleep / dream cycle

3 am

6 am

9 am

12 pm Noon

REM Dreaming Sleep

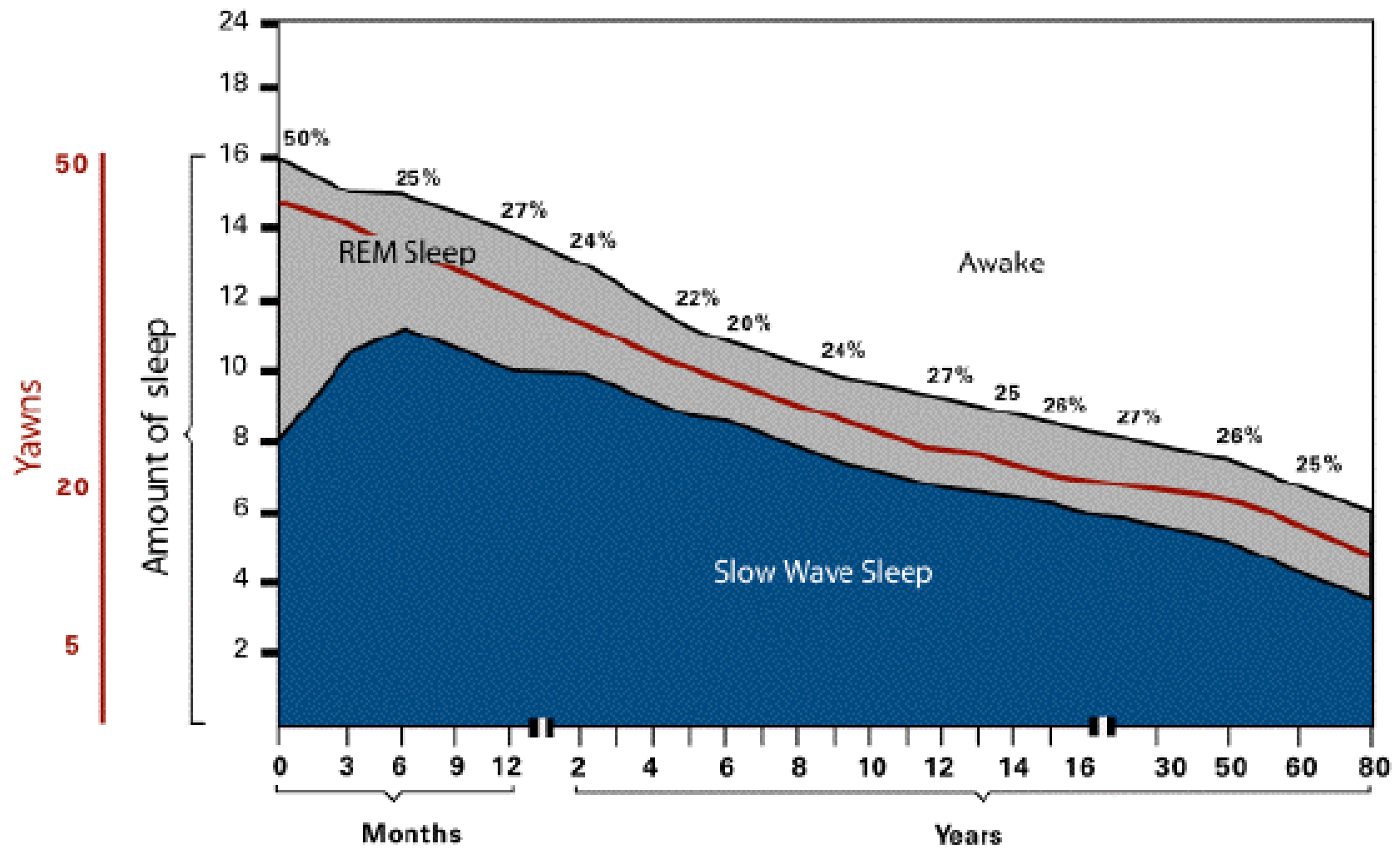
Deep Sleep

Awake

Note: This chart is based on a normal 8 hour night of sleep with a 90 minute Ultradian Rhythm.

Table 1-3. Percentages of sleep stages in healthy adults

Sleep stage	Percentage of total sleep time
Stage 1	2–5%
Stage 2	45–55%
Stage 3/4	5–20%
Stage REM	20–25%



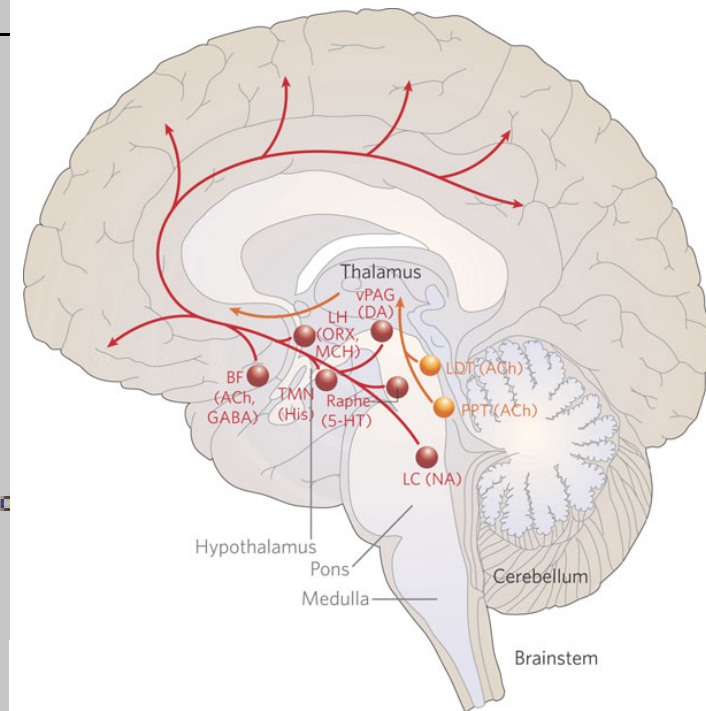
adapté de M.-J. Châllamel, Fonction du sommeil paradoxal et ontogénèse, *Neurophysiol. Clin.* 1992;22:117-132

Ανατομία της εγρήγορσης

- εγκεφαλικό στέλεχος: δικτυωτός σχηματισμός της γέφυρας και του μεσεγκέφαλου (Ach, Glou), κεντρική καλυπτρική περιοχή (Dop), υπομέλας τόπος (NA)
- οπίσθιος υποθάλαμος (His)
- πλάγιος υποθάλαμος (Hypocr)
- πρόσθιος εγκέφαλος (Ach, Dop)

Από την εγρήγορση στον ύπνο

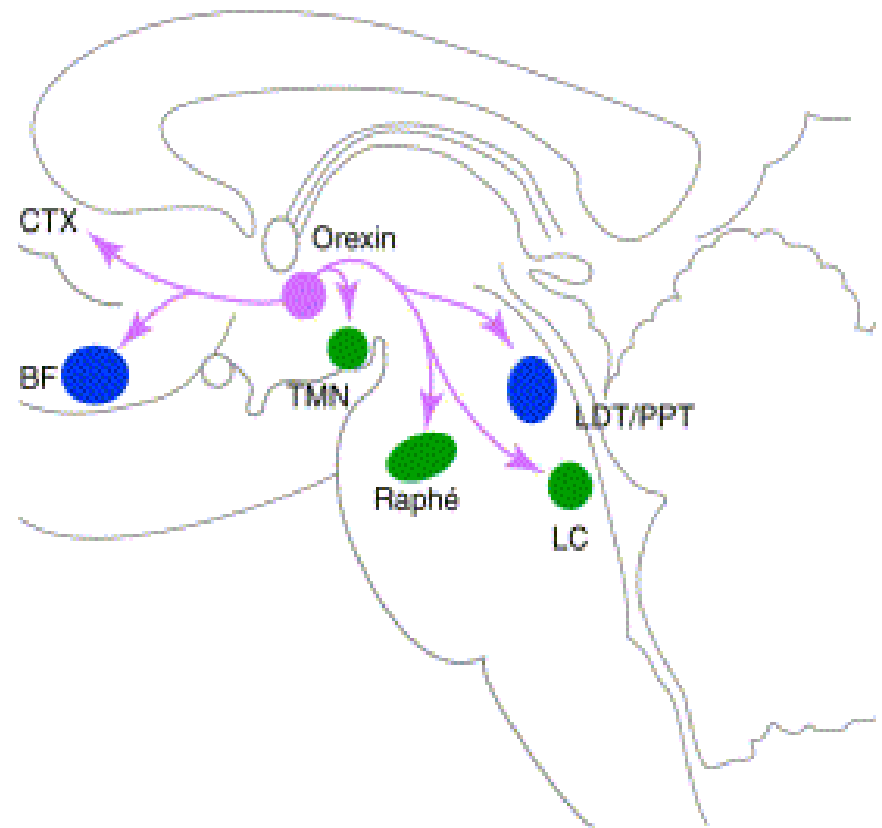
State	Neural systems	Neurotransmitters
Wakefulness	Brainstem reticular formation (RF) (medullary, oral pontine, and midbrain) Caudal diencephalon (posterior hypothalamus, subthalamus, and ventral thalamus) Intralaminar thalamic nuclei Dorsolateral tegmental and pedunculopontine nuclei Locus ceruleus Dorsal raphe Ventral tegmental area Basal forebrain Rostral basal forebrain Note: RF has two major ascending projections into the forebrain: 1. Dorsal pathway → thalamus → cerebral cortex (thalamocortical system) 2. Ventral pathway → subthalamus and posterior hypothalamus → basal forebrain and septum → cerebral cortex	Acetylcholine Dopamine Glutamate Histamine Hypocretin (orexin) Norepinephrine Serotonin Peptides that are important in enhancing the effect of these neurotransmitters include adrenocorticotropic hormone, corticotropin-releasing factor, neurotensin, substance P, thyroid-stimulating hormone, thyrotropin-releasing factor, and vasoactive intestinal peptide.
	Neurons of the locus ceruleus, midbrain reticular formation, thalamus and lateral hypothalamus, and basal forebrain have a tonic high rate of discharge during wakefulness. The ascending reticular activating system also receives input from visceral, somatic, and special sensory systems.	
	Specific neural systems: 1. Locus ceruleus in the dorsal pontine tegmentum Neurotransmitter: noradrenaline Neural projections: cerebral cortex, subcortical areas, brainstem, and spinal cord Discharge rates: Increase during waking; decrease during NREM sleep stages 3 and 4 and absent during REM sleep Effect of stimulation: cortical activation Effect of lesions: no reduction in waking or cortical activation	3. Tuberomammillary nucleus in the posterior hypothalamus Neurotransmitter: histamine Neural projections: forebrain Discharge rates: Increase during waking and absent during REM sleep Effect of lesions: decrease in arousal without a decrease in waking amount
	2. Substantia nigra and ventral tegmental area Neurotransmitter: dopamine Neural projections: frontal cortex and basal ganglia	4. Perifornical neurons in lateral hypothalamus Neurotransmitter: orexin or hypocretin Neural projections: cerebral cortex Effect of lesions: narcolepsy in animals with orexin gene deletion; no change in total amount of waking with destruction of neurons
		5. Brainstem tegmentum (laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei) Neurotransmitter: acetylcholine Neural projections: thalamus, posterior hypothalamus and basal forebrain Discharge rates: Increase during both waking and REM sleep



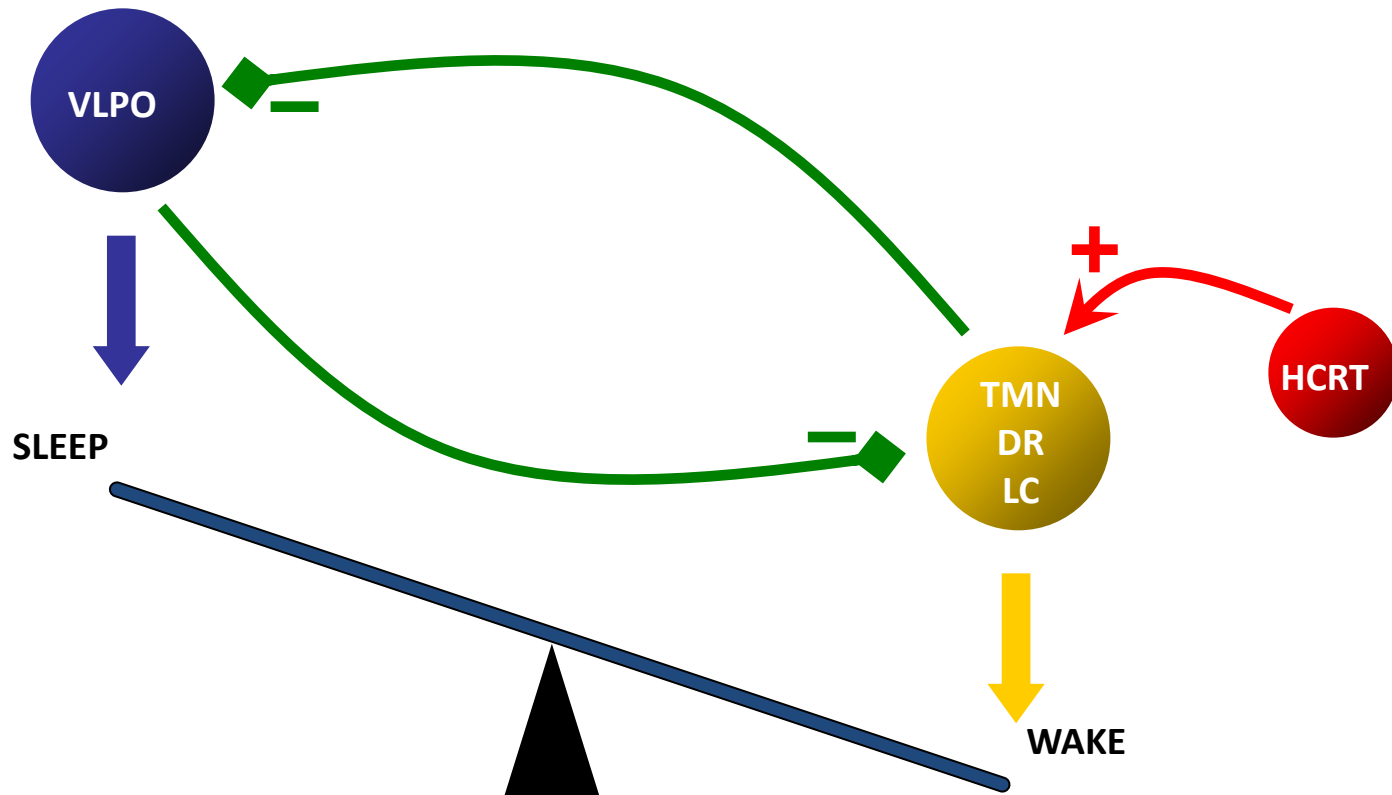
6. Basal forebrain (substantia innominata and diagonal band of Broca and septum)
Neurotransmitter: acetylcholine
Neural projections: cerebral cortex and hippocampus
Discharge rates: Increase during both waking and REM sleep
7. Dorsal raphe
Neurotransmitter: serotonin
- Note: Lesions of the central midbrain tegmentum produce cortical inactivation without affecting behavioral responsiveness to sensory stimulation, whereas lesions of the ventral tegmentum produce behavioral somnolence and unresponsiveness without loss of cortical activation.

Orexin neurones in the lateral hypothalamic area

- innervate all of the components of the ascending arousal system as well as the cerebral cortex
- (blue=cholinergic; green=aminergic)

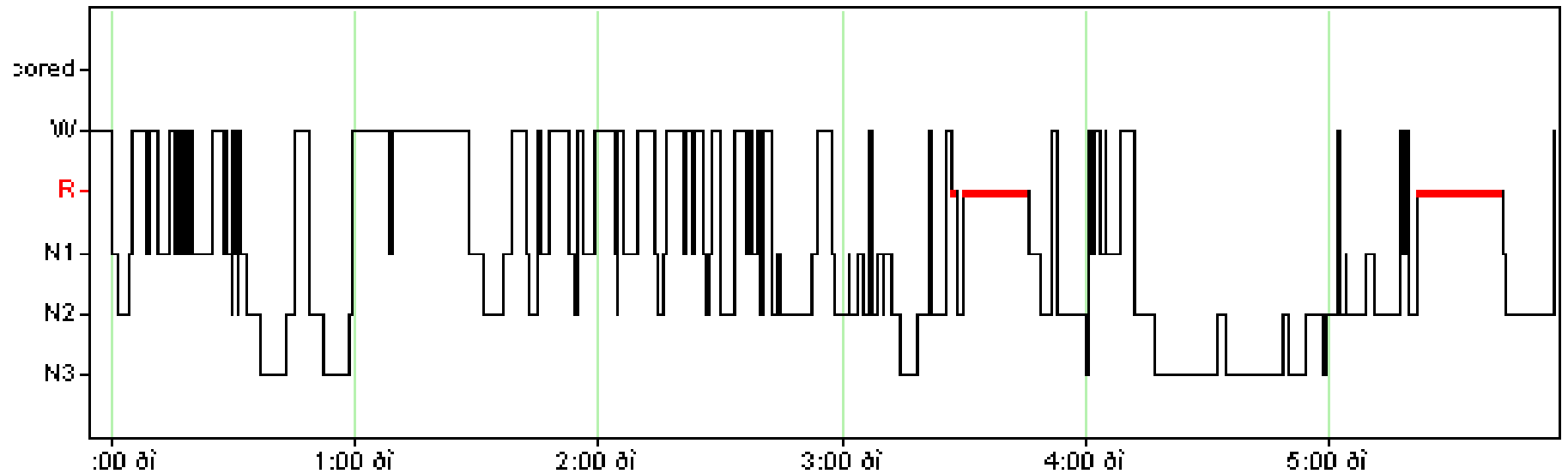


Hypocretin stabilizes the sleep wake switch



Saper et al Trends Neurosci 2001

Ναρκοληψία με καταπληξία

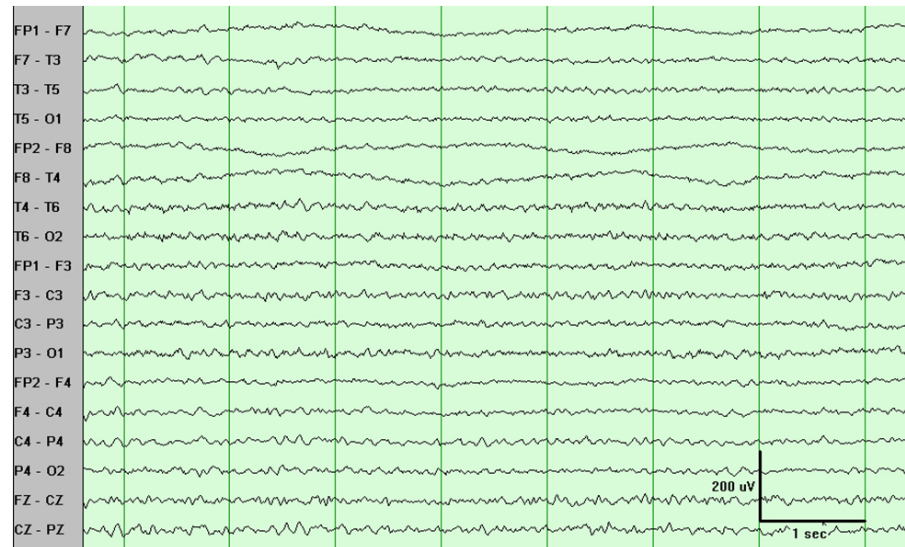
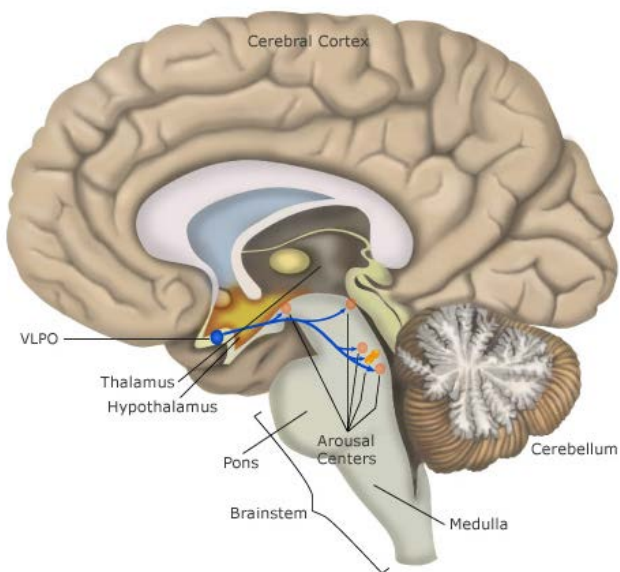


Έναρξη του ύπνου

- Κιρκάδια επίδραση (C): μελατονίνη
- Ομοιοστατική (S): αδενοσίνη

NREM sleep Forebrain (anterior hypothalamus-preoptic region, including ventrolateral preoptic area [VLPO] and basal forebrain)
Solitary tract nuclei
Midbrain raphe
Orbitofrontal cortex
Amygdala
Anterior and dorsomedial thalamic nuclei
Reticular nucleus of the thalamus (generates spindles)
Note: Activity of acetylcholine- and hypocretin-containing cells is lowest or absent during NREM sleep.

The main NREM neurotransmitters are serotonin and gamma-aminobutyric acid (GABA). Other neurotransmitters include adenosine, norepinephrine, and peptides (alpha melanocyte-stimulating hormone, cholecystokinin, cortistatin, growth hormone-releasing hormone, interleukins, muramyl peptides, opiates, and somatostatin).



Ο πρόσθιος υποθάλαμος θεωρείται η βασικότερη ανατομική δομή για την έναρξη του ύπνου. Αυτή η περιοχή ενεργοποιείται στην έναρξη του ύπνου και μέσω των νευροδιαβιβαστών γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και γαλανίνη αναστέλλει τα Hist-Ach κέντρα εγρήγορσης (οπίσθιος υποθάλαμος και δικτυωτός σχηματισμός της γέφυρας) του εγκεφάλου. Στη συνέχεια το GABA επάγει, μέσω της δράσης του στο θαλαμοφλοιϊκό σύστημα (παραγωγή ατράκτων του ύπνου), τον ύπνο και τον διατηρεί (ύπνος βραδέων κυμάτων) (Steriade 2000).

Figure 1 : Major brain regions involved in sleep regulation

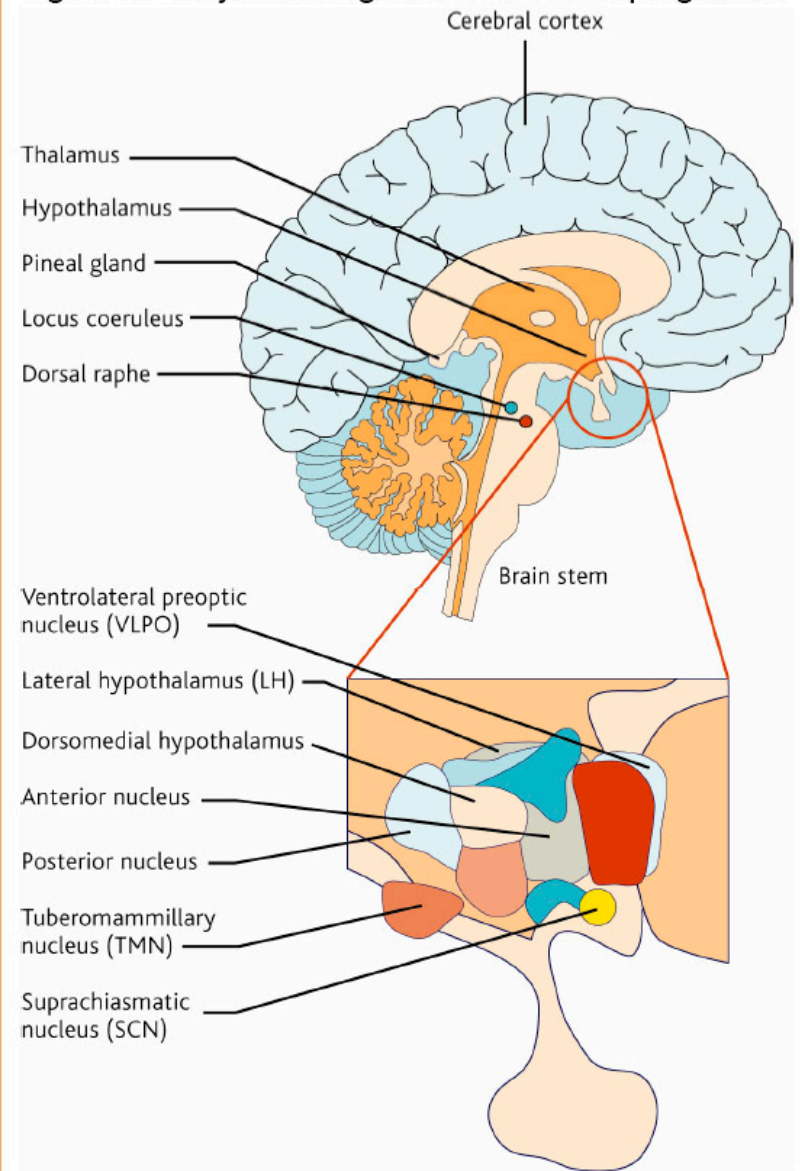
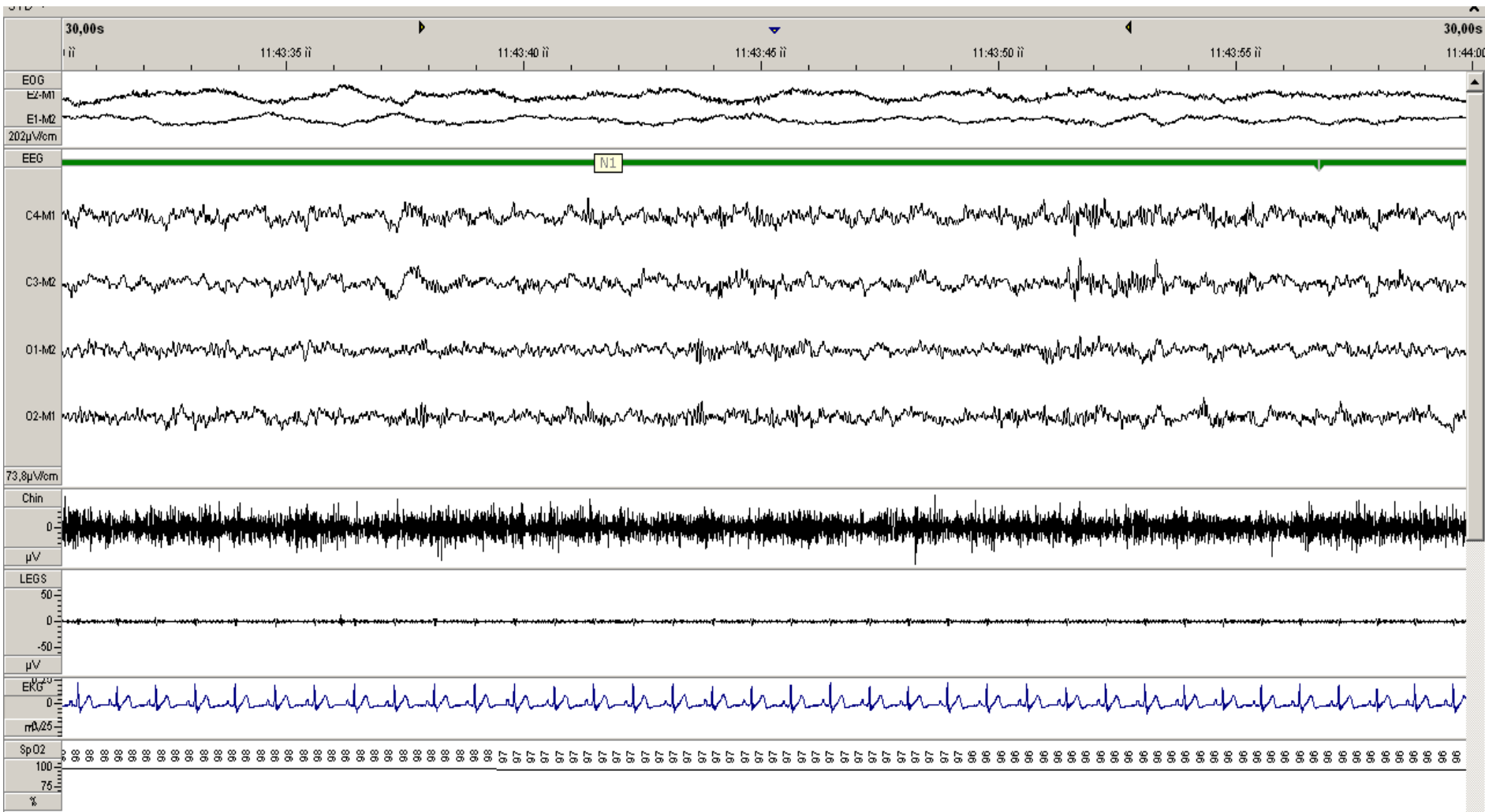


Table 1-5. Neurotransmitters Involved in sleep-wake regulation

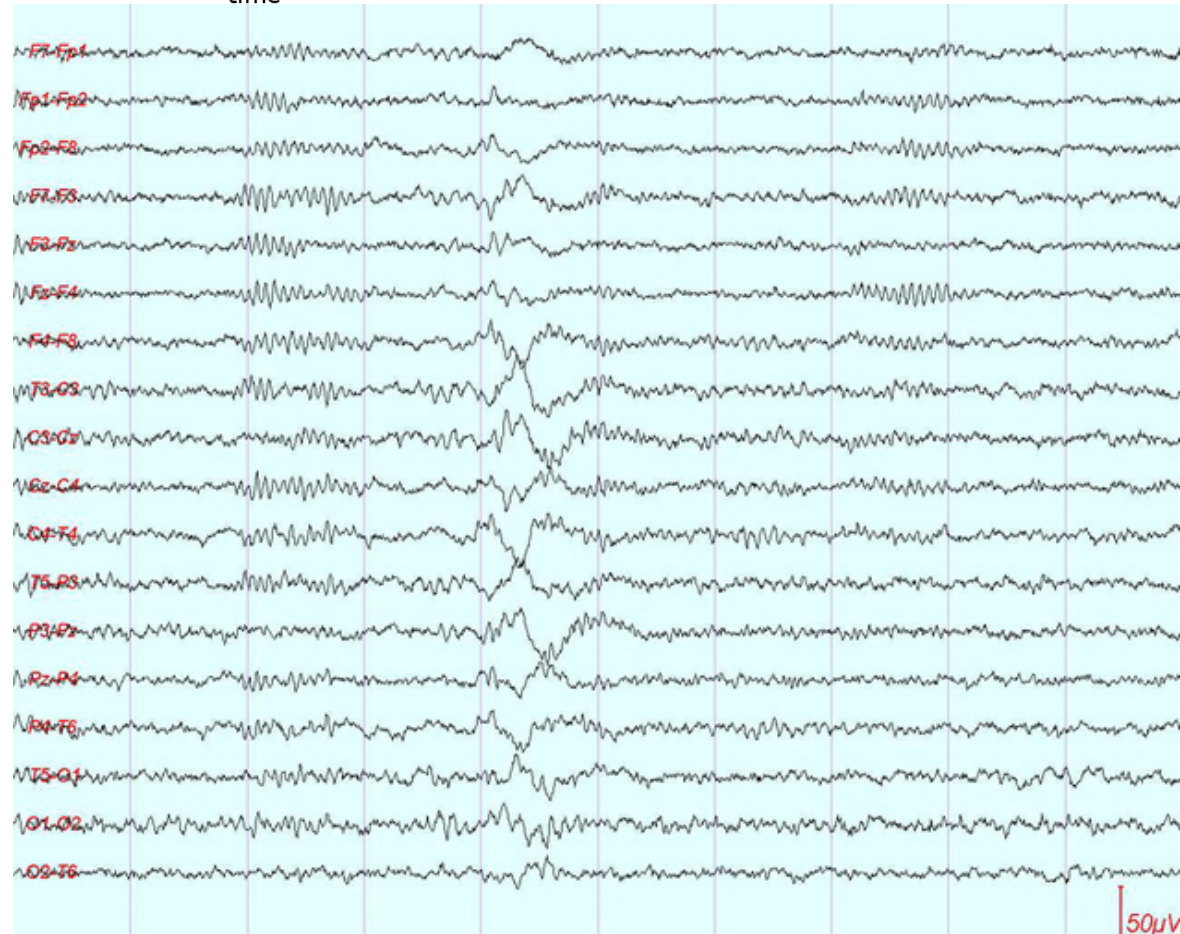
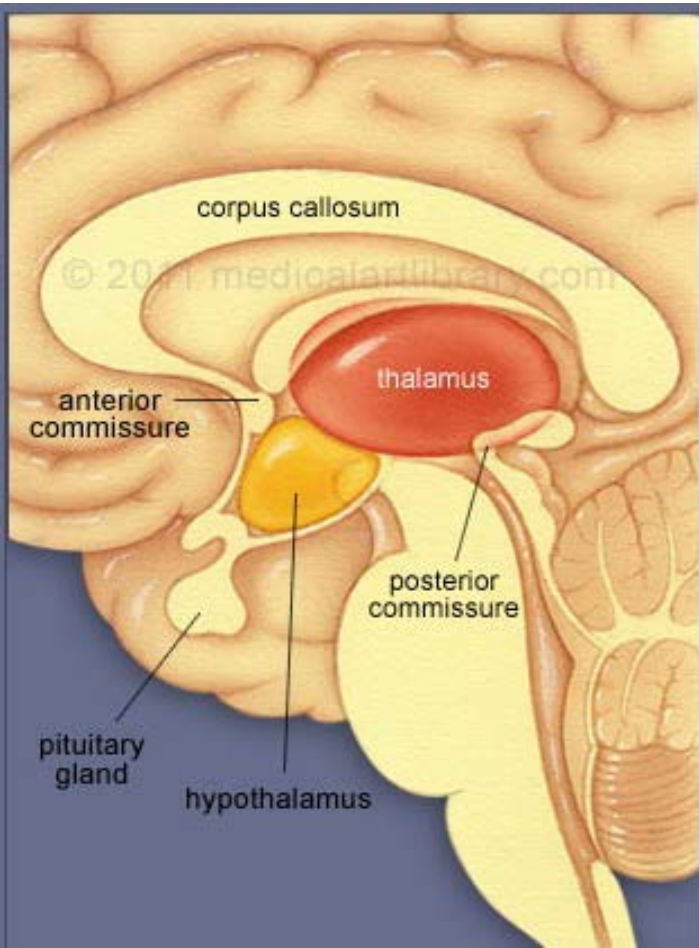
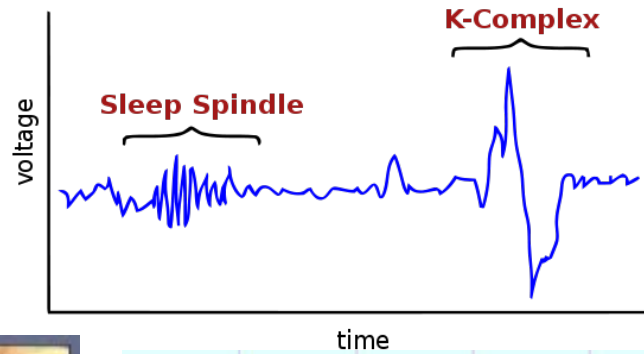
Neurotransmitter	Role
Acetylcholine	<i>Location of neurons:</i> Basal forebrain and laterodorsal tegmentum/pedunculopontine tegmentum (LDT/PPT) <i>Neurotransmitter release:</i> Increase during wake and REM sleep; decrease during NREM sleep <i>Characteristics:</i> Acetylcholine causes cortical EEG desynchronization during wakefulness and REM sleep (role in REM sleep regulation via muscarinic (M2/M3) cholinergic receptors in the pontine reticular formation). REM abnormalities in narcolepsy may be related to hypersensitivity of cholinergic systems.
Adenosine	<i>Location of neurons:</i> Basal forebrain <i>Neurotransmitter release:</i> Occurs during sleep deprivation <i>Characteristics:</i> Levels of adenosine increase during prolonged wakefulness and decrease during sleep recovery. The methylxanthines, including caffeine and theophylline, are psychostimulants that block the action of adenosine.
Dopamine	<i>Location of neurons:</i> Ventral mesencephalic tegmentum and substantia nigra <i>Neurotransmitter release:</i> Occurs during both wake and REM sleep; Increased by amphetamines and related compounds <i>Characteristics:</i> D2/D3 dopamine receptor agonists cause sedation. A decrease in arousal follows lesions of dopamine neurons.
Gamma- amino-butyric acid (GABA)	<i>Location of neurons:</i> Ventrolateral preoptic area, thalamus, hypothalamus, basal forebrain, cerebral cortex <i>Neurotransmitter release:</i> Sleep <i>Characteristics:</i> GABA is the main CNS inhibitory neurotransmitter. Alcohol, barbiturates, benzodiazepines, and nonbenzodiazepine benzodiazepine receptor agonists (eg, zolpidem) act on the GABA-A receptor, whereas sodium oxybate acts on the GABA-B receptor.
Glutamate	<i>Characteristics:</i> Glutamic acid is the main excitatory CNS neurotransmitter.
Glycine	<i>Neurotransmitter release:</i> Occurs during REM sleep <i>Characteristics:</i> Glycine is the main inhibitory neurotransmitter in the spinal cord and causes REM sleep-related paralysis via hyperpolarization of spinal motoneurons.
Histamine	<i>Location of neurons:</i> Tuberomammillary nucleus of the posterior hypothalamus <i>Neurotransmitter release:</i> Occurs during wakefulness <i>Characteristics:</i> Histamine H-1 receptor blockers increase sleepiness.
Hypocretin 1 and 2 (orexin)	<i>Location of neurons:</i> Perifornical region of lateral hypothalamus <i>Neurotransmitter release:</i> Occurs during wakefulness

Neurotransmitter	Role
	<i>Characteristics:</i> Hypocretin acts on other CNS centers related to sleep-wake regulation, including the dorsal raphe, locus ceruleus, tuberomammillary nuclei, and spinal cord. Hypocretin system dysfunction is associated with narcolepsy-cataplexy.
Immunomodulators	<i>Neurotransmitter release:</i> NREM sleep <i>Characteristics:</i> A variety of immunomodulators promote NREM sleep, including Interleukin-1 and -6, tumor necrosis factor alpha (TNFα), prostaglandin D2, arginine vasotocin, cholecystokinins, cortistatin, C-reactive protein, delta sleep-inducing peptides, growth hormone-releasing factors, muramyl peptides, somatostatin, and vasoactive intestinal peptide.
Melatonin	<i>Location of neurons:</i> Pineal gland <i>Neurotransmitter release:</i> Occurs during the night <i>Characteristics:</i> Melatonin receptors are present in the suprachiasmatic nuclei and hypothalamus.
Norepinephrine	<i>Location of neurons:</i> Locus ceruleus <i>Neurotransmitter release:</i> Occurs during wake, decreases during NREM sleep, and is absent during REM sleep <i>Characteristics:</i> Norepinephrine is involved with maintenance of wakefulness.
Serotonin	<i>Location of neurons:</i> Raphe nuclei, thalamus <i>Neurotransmitter release:</i> Highest during wake, decreased during NREM sleep, and lowest during REM sleep <i>Characteristics:</i> Agents that inhibit serotonin reduce REM sleep.

Είσοδος στο στάδιο 1



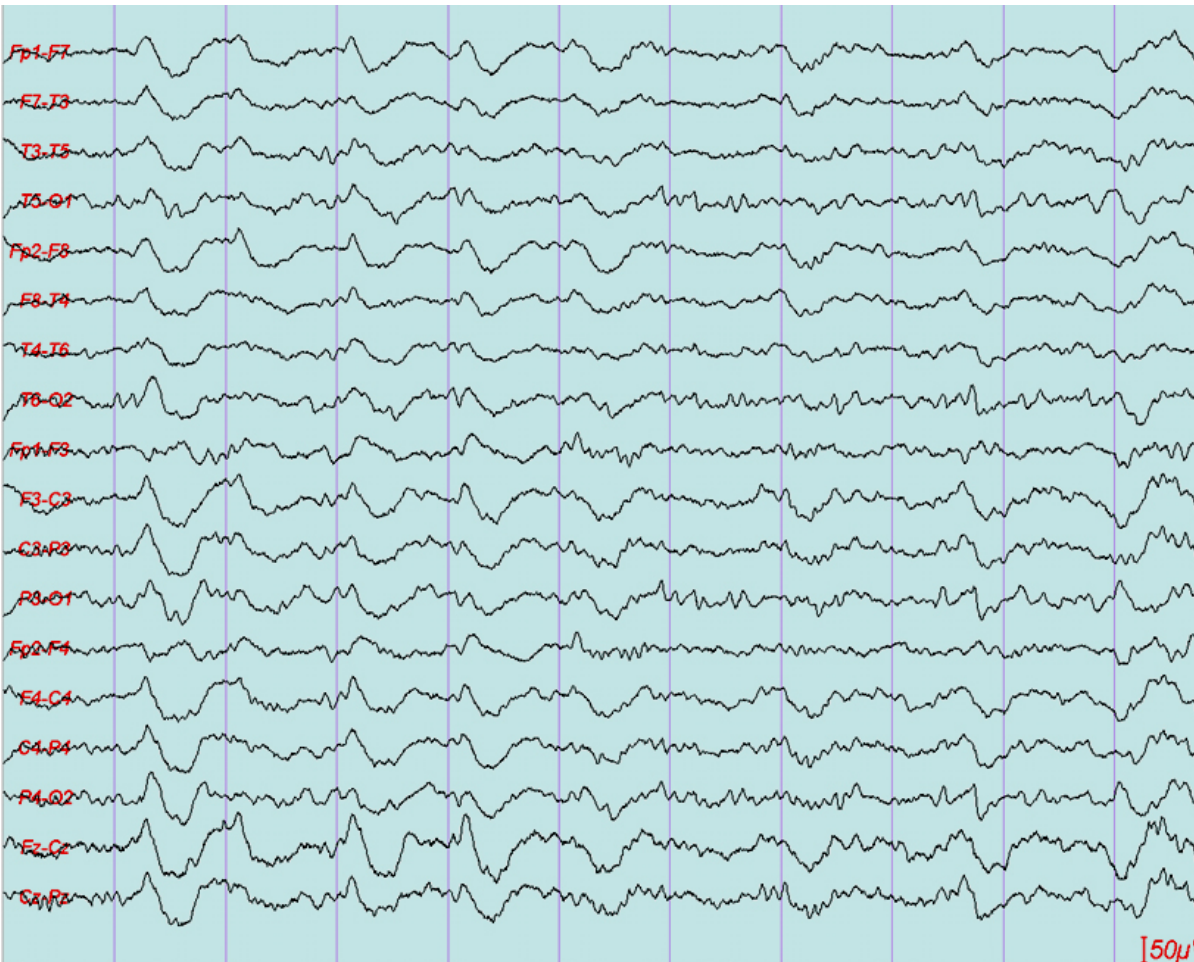
Εμβάθυνση του ύπνου



Στάδιο βραδέων κυμάτων

Ίσως η πιο
σημαντική στιγμή
στον ύπνο

Μέγιστο Θαλαμικό
αποκλεισμό
Μέγιστη
Παρασυμπαθητική
διέγερση
Έκκριση αυξητικής
ορμόνης



Κατά την διάρκεια του ύπνου NREM

- Υπάρχει αυξημένη δράση του παρασυμπαθητικού
- Μειώνεται η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση
- Υπάρχει υποαερισμός
- Μειώνεται η έκκριση γαστρικών υγρών και σιέλου.
- Αυξάνεται η παραγωγή ορμονών όπως η αυξητική και η προλακτίνη και μειώνεται η έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH).

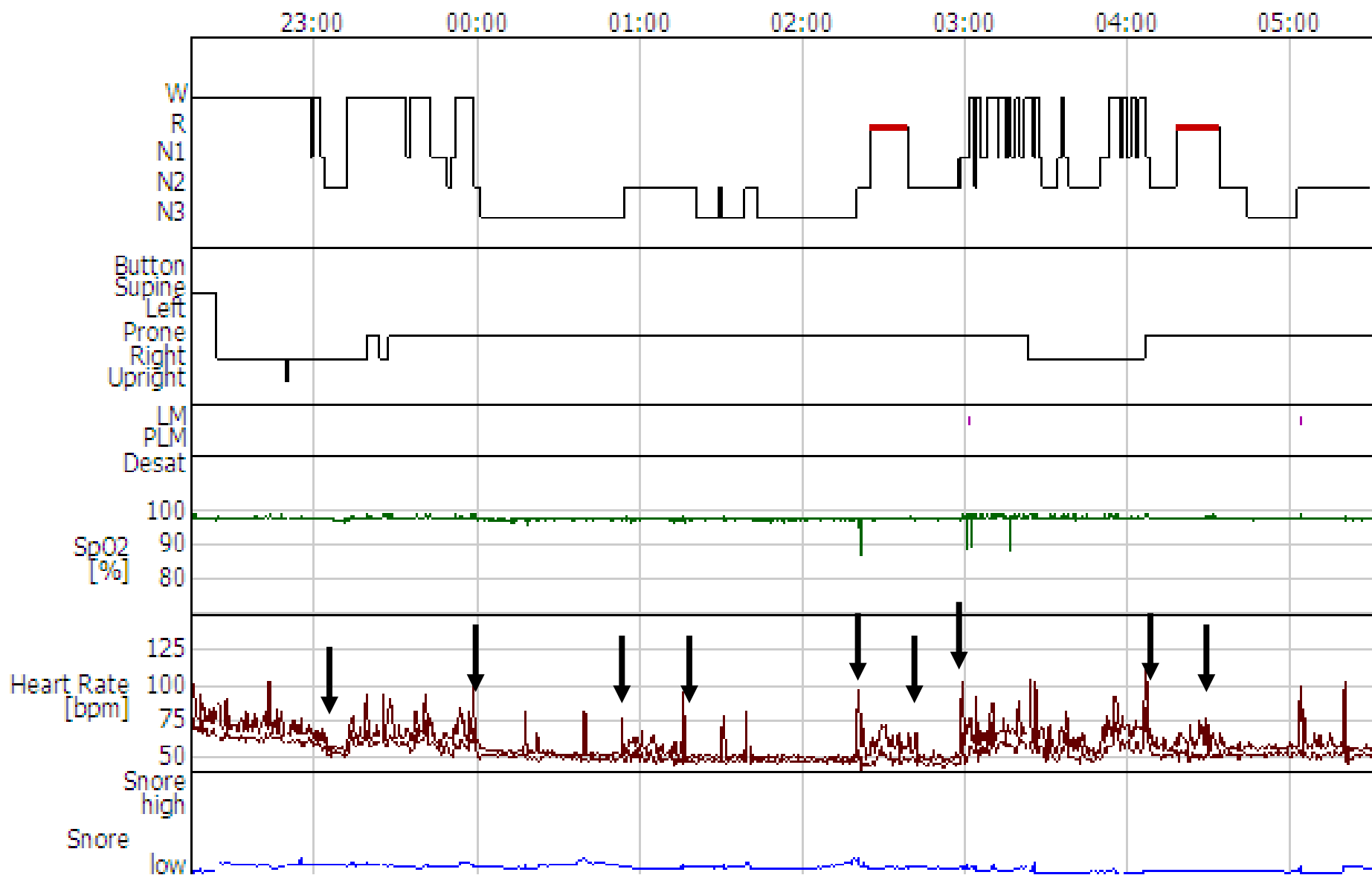
Καρδιακός ρυθμός και στάδια ύπνου

Επικράτηση του παρασυμπαθητικού

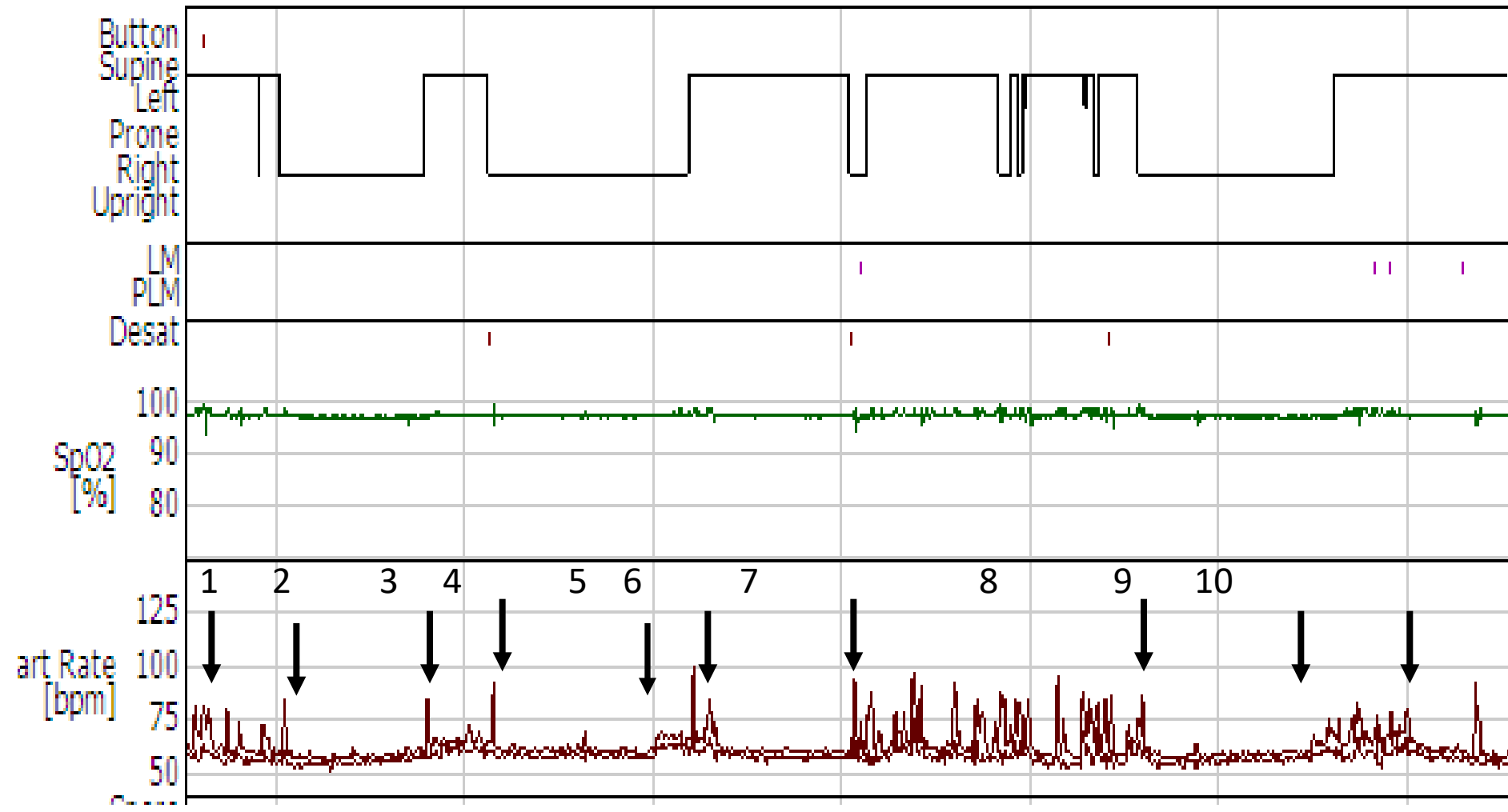
Παθήσεις που προκαλούν συνεχείς εγέρσεις καταστρατηγούν την ισορροπία ΣΥΜΠ-ΠΑΡ υπέρ του συμπαθητικού.

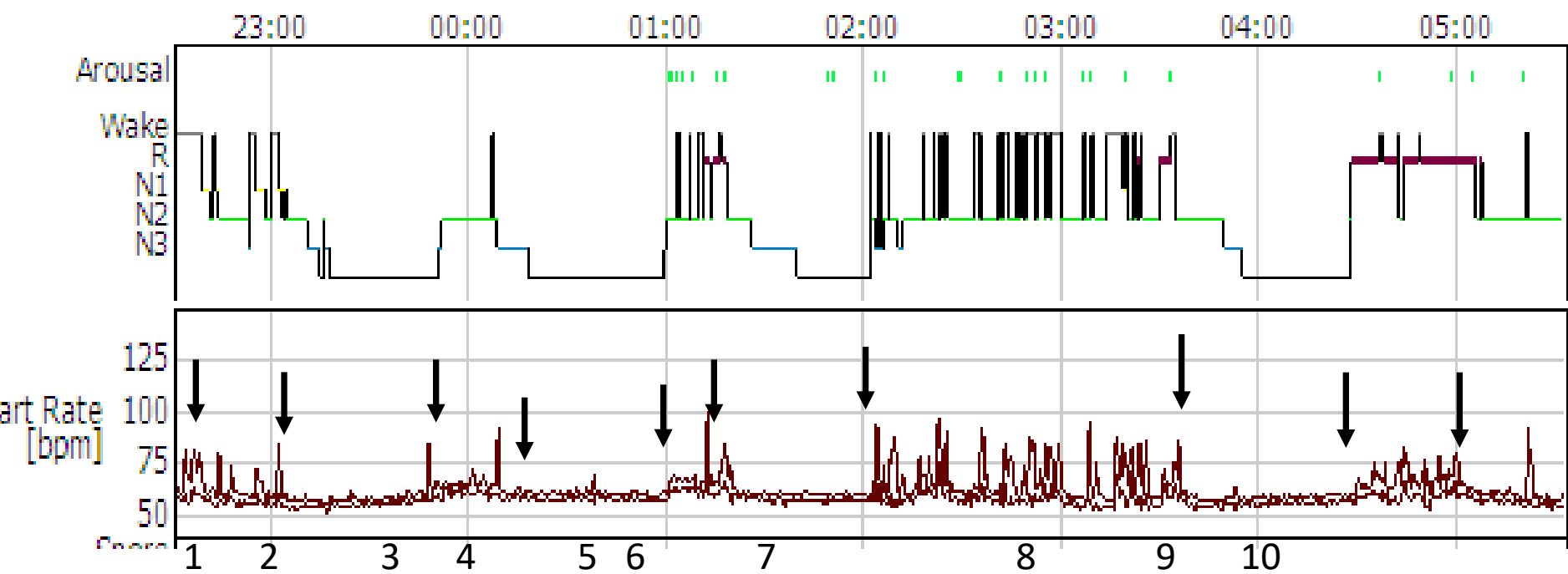


Υπέρταση, καρδιοπάθεια, αρτηριοπάθεια;

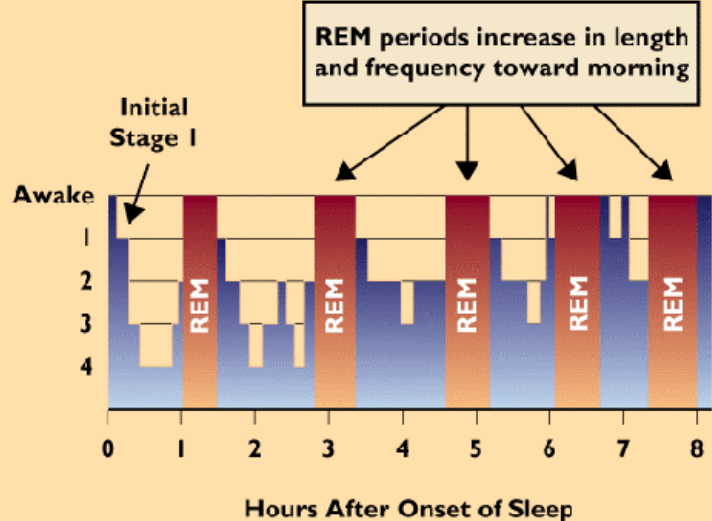


Οι μεταβολές του καρδιακού ρυθμού στον ύπνο





Ύπνος REM



REM sleep

Pons (pedunculopontine tegmental nuclei and the laterodorsal tegmental nuclei)

Brainstem reticular formation, especially oral pontine reticular formation

Other brainstem (lower medullary) and spinal cord neurons

Note: REM sleep is associated with activation of "REM-on" cholinergic neurons and inhibition of "REM-off" noradrenergic neurons (locus ceruleus), serotonergic neurons (dorsal raphe) and histaminergic neurons (posterior hypothalamus).

In animal models, ponto-geniculo-occipital (PGO) waves are generated by the mesopontine neurons, accompanied by activation of the lateral geniculate and occipital cortex (P = pons, G = geniculate, O = occipital).

Muscle atonia or hypotonia is a result of inhibitory postsynaptic potentials originating from the pons, projecting to the alpha and gamma motor neurons of the anterior horn cells of the spinal cord via the medullary magnocellular nucleus and lateral reticulospinal tract.

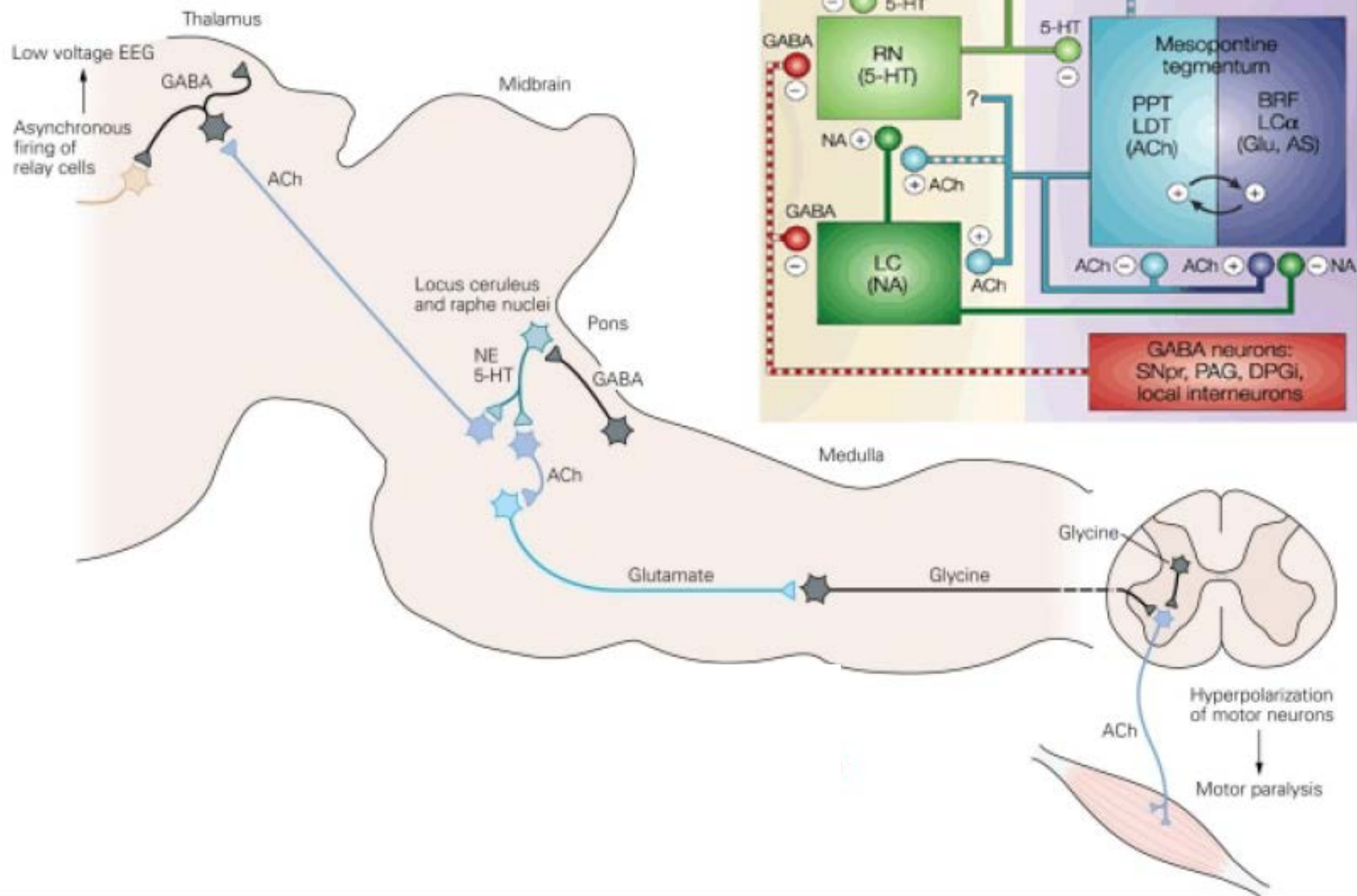
The main REM sleep neurotransmitter is acetylcholine.

Other neurotransmitters include GABA and glycine.

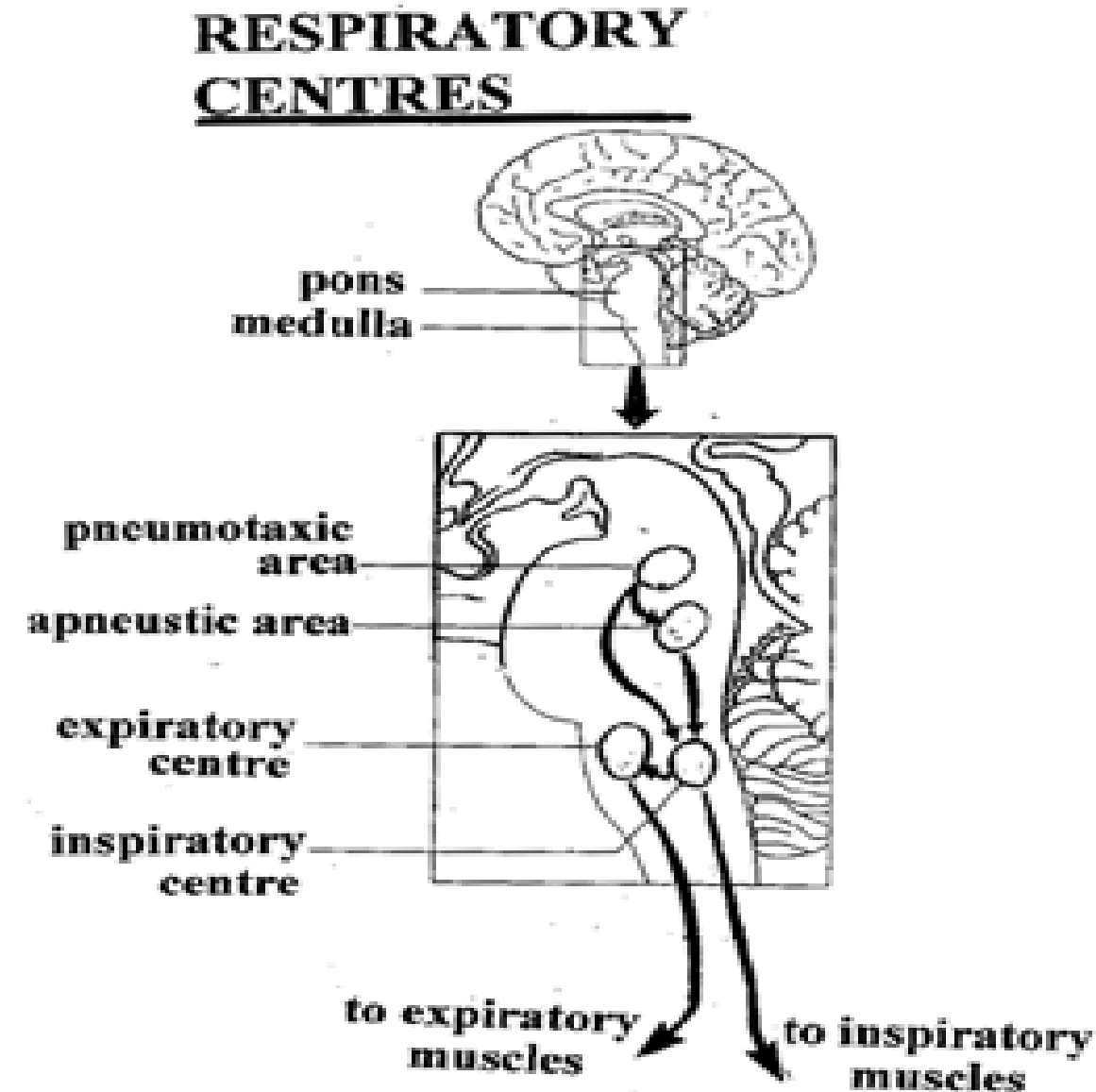
Note: Muscle atonia results from inhibition of motor neurons

Note: Cholinergic agonists (physostigmine) decrease REM sleep latency.

Serotonin inhibits PGO wave generation.

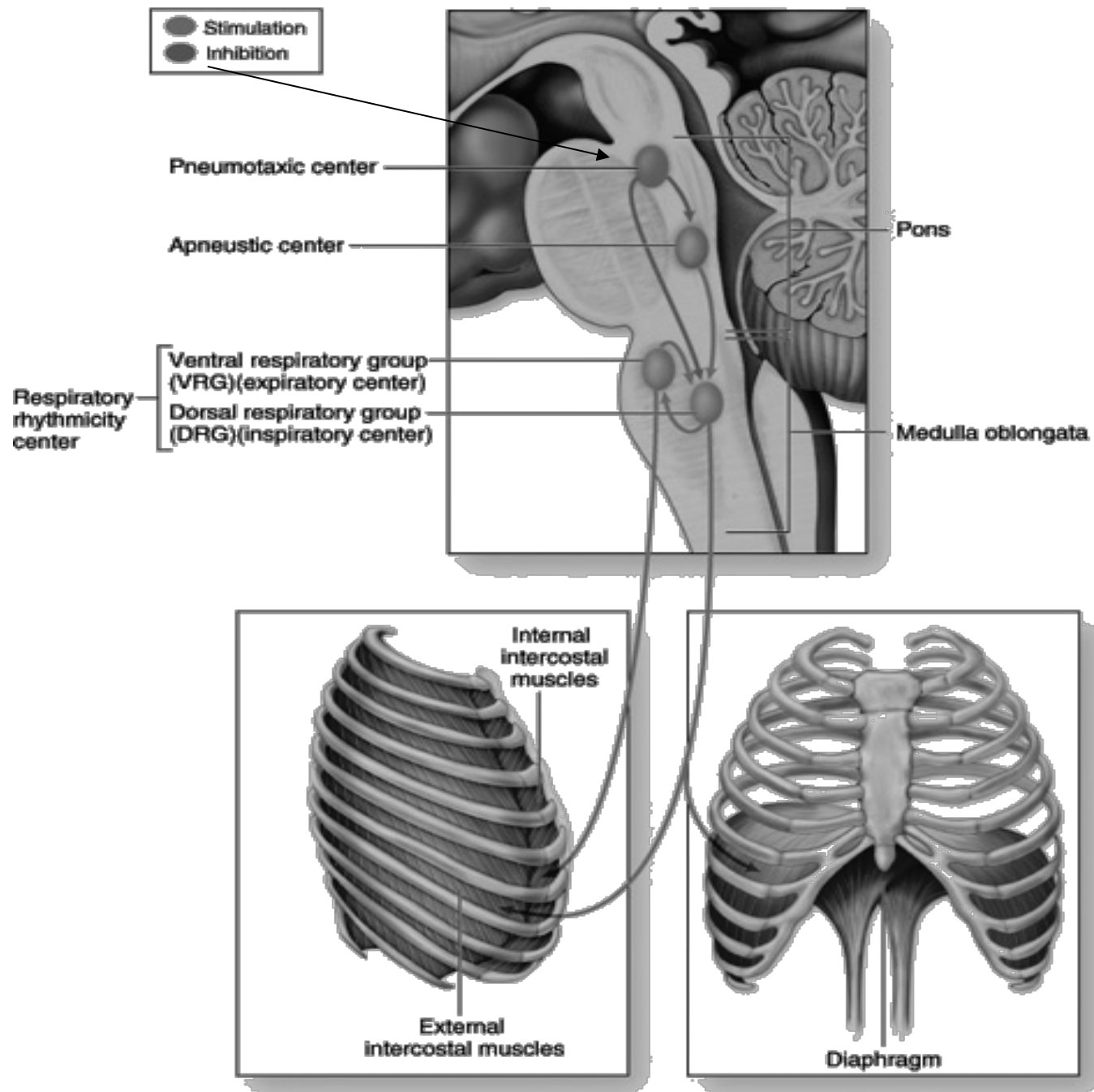


Η αναπνοή στον ύπνο

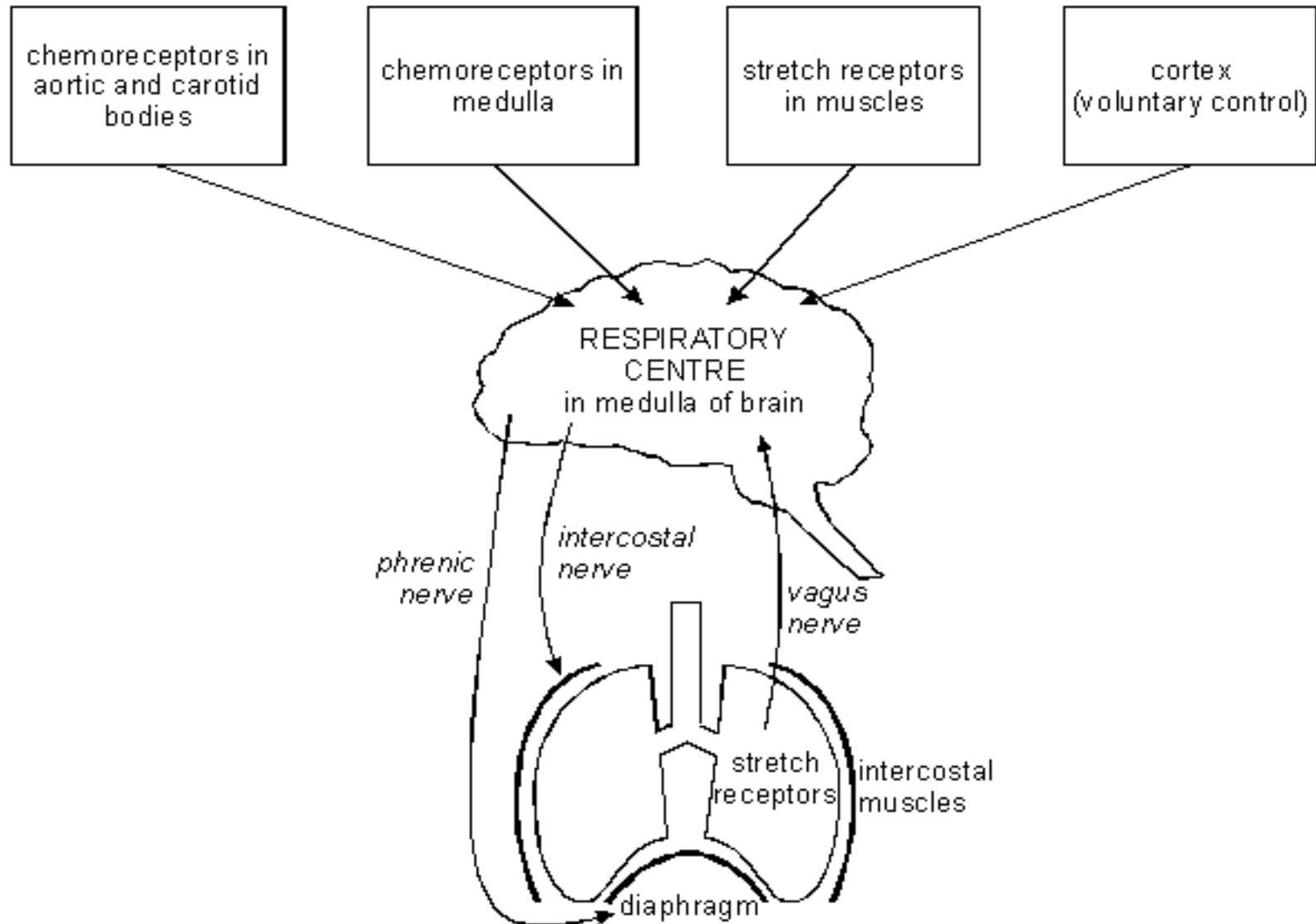


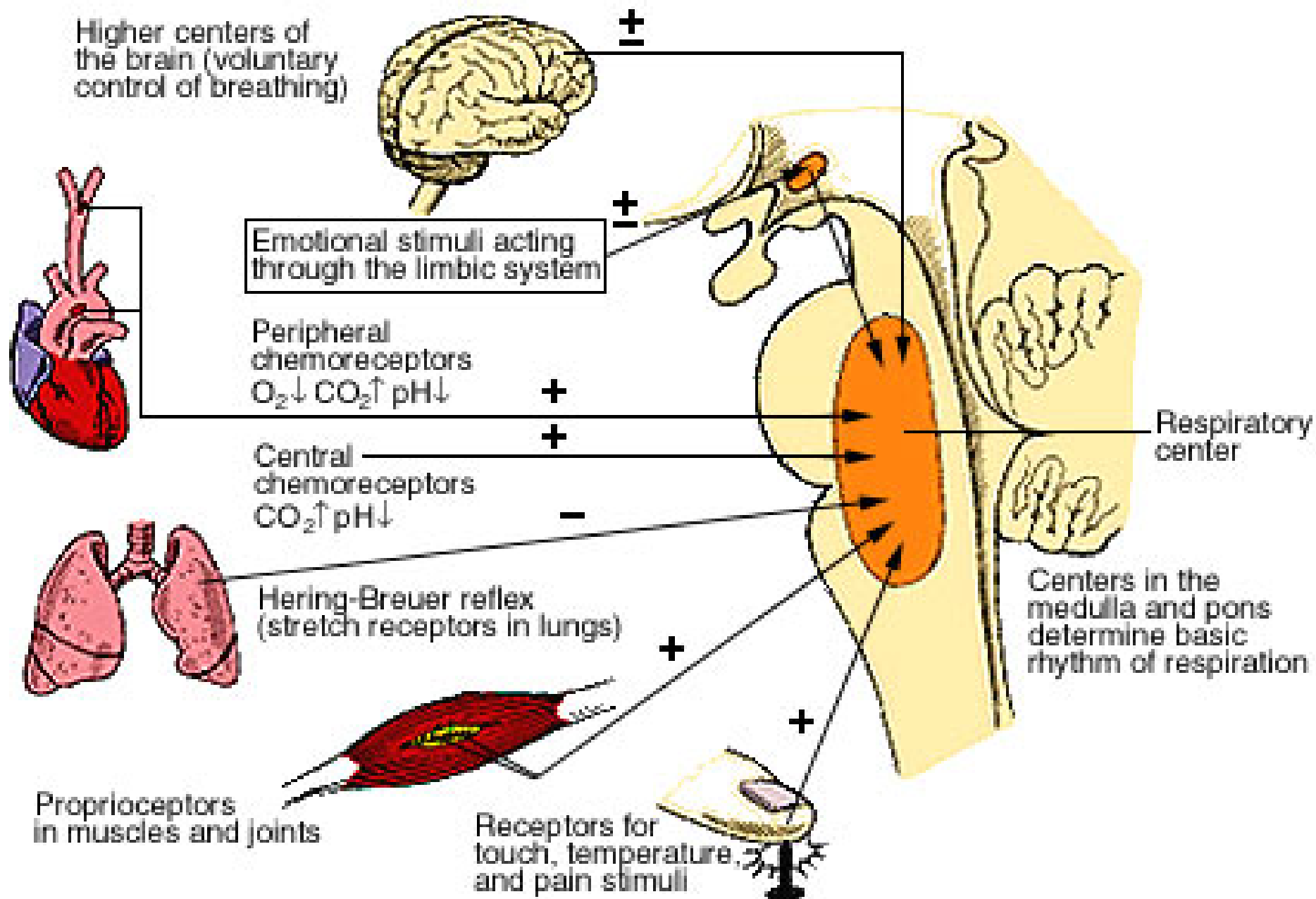
Εκτελεστικός μηχανισμός

- Κινητικοί νευρώνες πρόσθιων κεράτων νωτιαίου μυελού (πολυμυελίτιδα, μεταπολυομυελιτιδικό σύνδρομο, πλαγία μυατροφική)
- Φρενικό νεύρο-μεσοθωρακικά νεύρα (νευροπάθειες)
- Διάφραγμα και μεσοπλεύριοι μύες (μυοπάθειες)



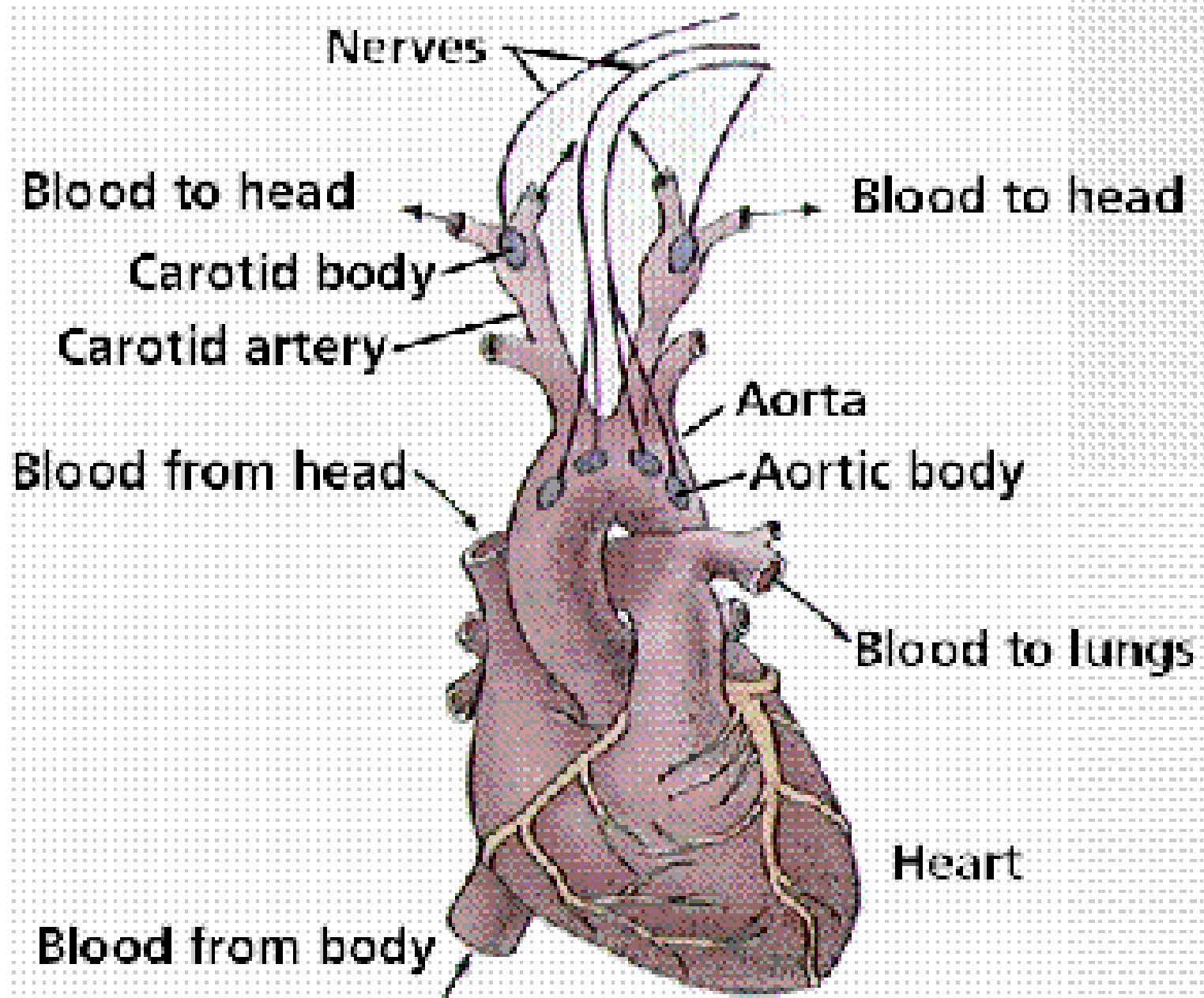
Ελεγκτικός - ρυθμιστικός μηχανισμός





Χημειοϋποδοχείς

- χημειοϋποδοχείς - αορτή & καρωτίδα
(περιφερικοί χημειοϋποδοχείς) & και στον
προμήκη (κεντρικοί χημειοϋποδοχείς)
(δυσλειτουργία των χημειοϋποδοχέων ή
των περιφερικών νεύρων)
- Πιο ευαίσθητη στην αύξηση του CO₂
παρά στην ελάττωση του O₂ → αύξηση
του ρυθμού αναπνοής



Ύπνος

Με την έναρξη του ύπνου

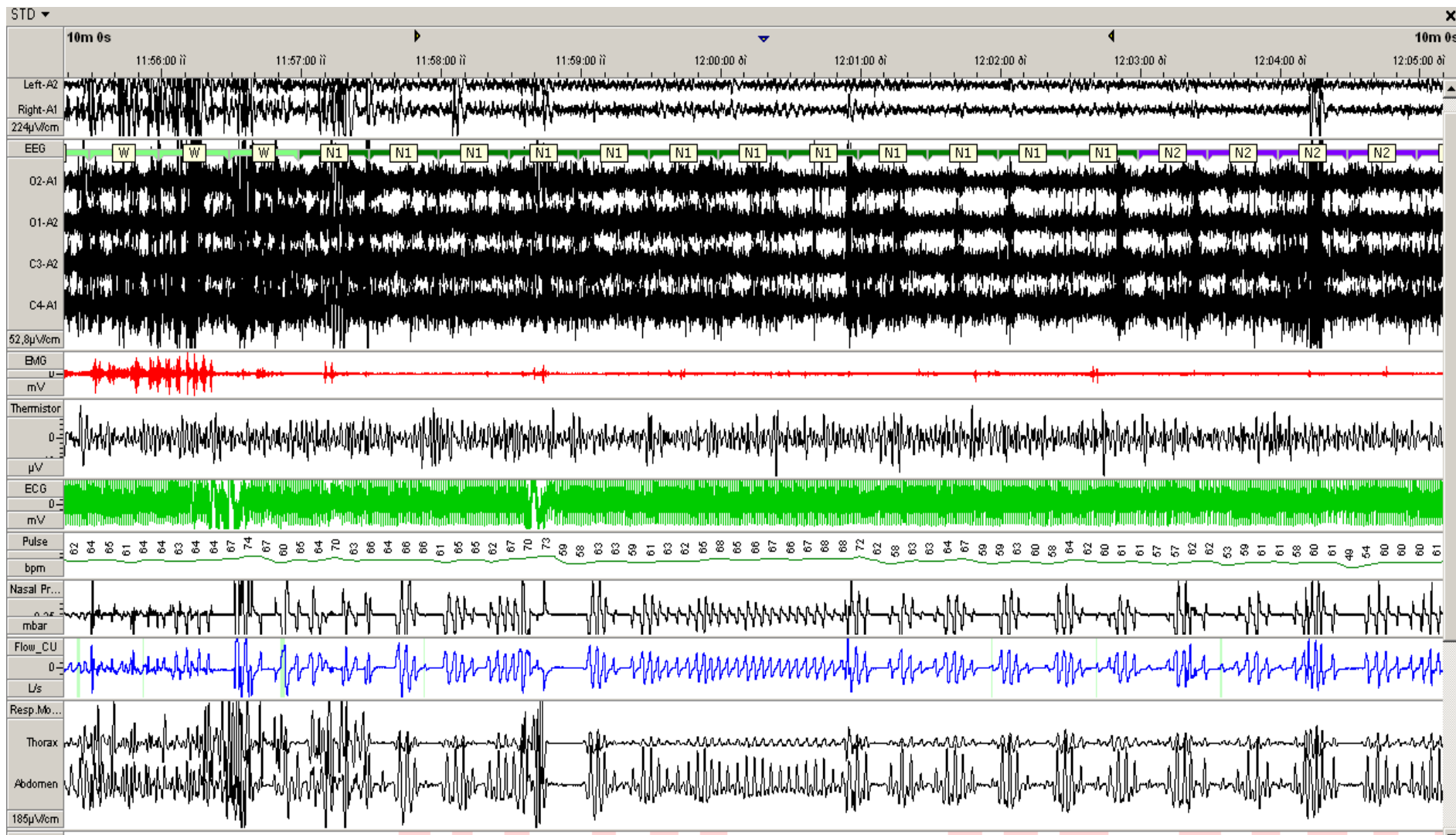
- Χάνεται η συμπεριφορική – εκούσια παράμετρος. **Η αναπνοή εξαρτάται από την λειτουργία των κέντρων αποκλειστικά (βλάβη των κέντρων → κατάρα του Odin (κεντρική άπνοια με την είσοδο στον ύπνο. Βελτιώνεται στο REM)**
- Αυξάνει η αντίσταση των ανωτέρων αεραγωγών πιο επιρρεπείς σε απόφραξη και ροχαλητό **(εγέρσεις)**
- Ελάττωση του αερισμού (ήπια αύξηση του CO₂) → **τάση για υπεραερισμό ?**

- Οι χημειοϋποδοχείς διεγείρονται πιο δύσκολα (ελαττωμένη αντίδραση σε $\uparrow\text{CO}_2$ και $\downarrow\text{O}_2$). Πιο έντονο στο REM στάδιο.
- Ουδός άπνοιας 35mmHg PaCO₂
- Τα πρώτα στάδια είναι ιδιαίτερα ασταθή και η περιοδική αναπνοή είναι φυσιολογικό φαινόμενο

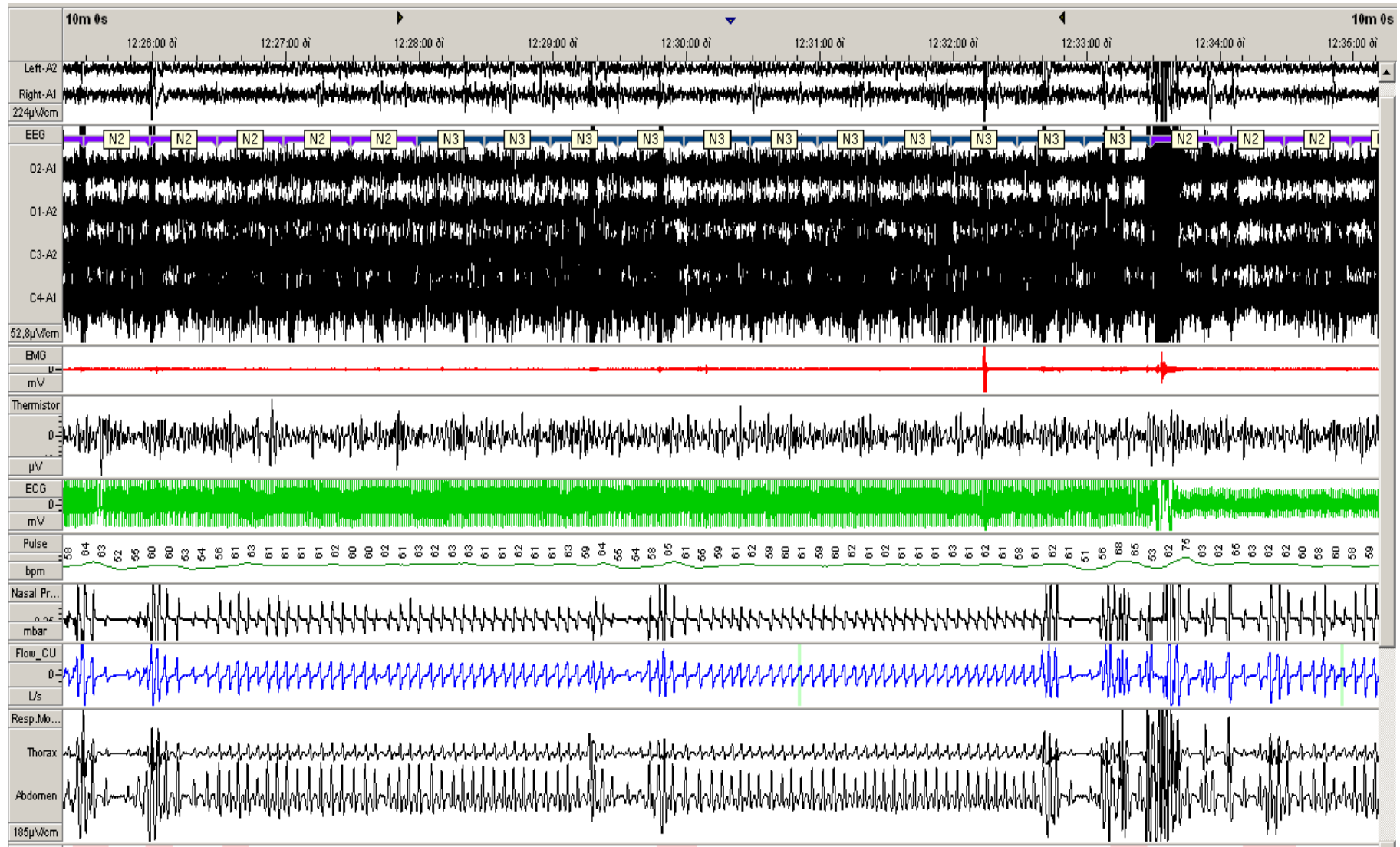
Ο ρόλος του CO₂

- Η αύξηση του είναι το πιο ισχυρό ερέθισμα διέγερσης του αναπνευστικού κέντρου οδηγώντας σε αύξηση του ρυθμού και του βάθους αναπνοής

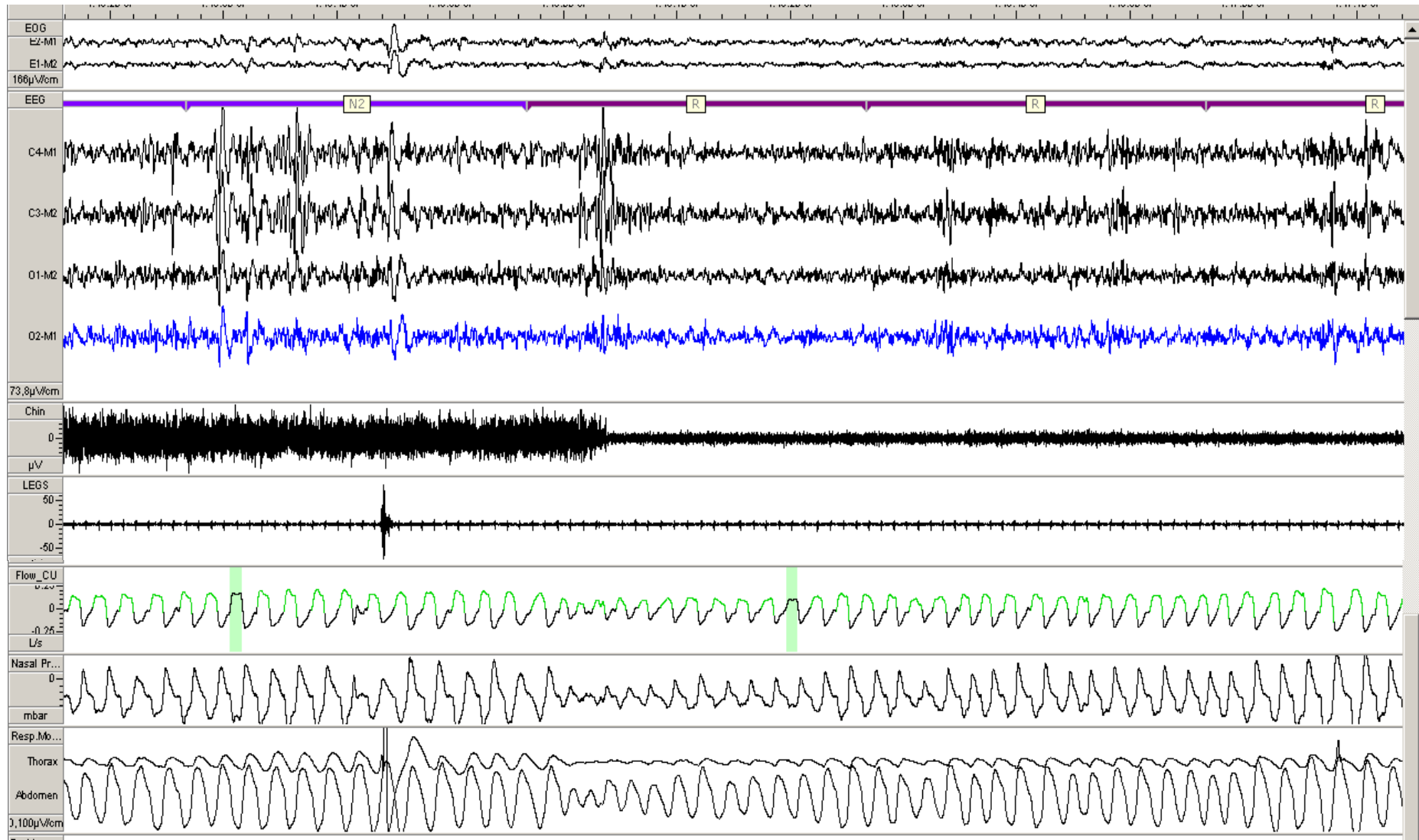
Ασταθής αναπνοή στα πρώτα στάδια



Εξισορρόπηση σε βαθύτερα στάδια



Σωστό ή λάθος;



Κίνηση στο στάδιο REM

- Παράλυση όλων των μυών
- Οφθαλμοκινητικοί μύες
- Ο μυς του διαφράγματος

Διαταραχή της συμπεριφοράς στο στάδιο REM του ύπνου

- Εκδραμάτιση του ονείρου
- Τα όνειρα είναι σχεδόν στο σύνολό τους εφιαλτικά
- Ο άνθρωπος πάντα αμύνεται
- Συχνές κακώσεις
- Συχνά συνοδεύει ή προηγείται εκφυλιστικών νοσημάτων και κυρίως νόσου Πάρκινσον



Υπνική Παράλυση

