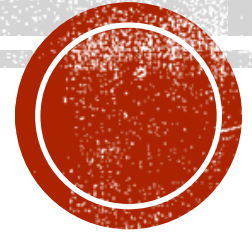


# UYKU KURAMLARI

Doç. Dr. Mustafa SAYGIN

SDÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı



# ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Uykunun oluşumu ile ilgili hipotezleri sayabilmek
- REM uykusu oluşum mekanizmalarını sayabilmek
- NREM uykusu oluşum mekanizmalarını sayabilmek

# AMAÇ

- Uyku oluşumu ile ilgili mekanizmaları öğrenmek.

# UYKU OLUŞUMU İLE İLGİLİ HİPOTEZLER

- 1) Uykunun pasif kuramı
- 2) Serotonin teorisi
- 3) MSS'nde bazı alanların deneysel olarak uyarılması
- 4) Uykuyu uyaran kimyasal faktörler



# UYKUNUN PASİF KURAMI

- **RAS ve/veya tuberomamillar nükleus nöronları** uyanık geçen gün boyunca giderek yorularak inaktive olmaya başlarlar,
  - Eksitator nöronlar devre dışı kalınca inhibitör alan hakimiyeti ele geçirir.
  - **Uyku süresince bu durum tersine döner** ve eksitator nöronlar eski durumlarına dönerler, bu kez inhibitör nöronlar daha zor uyarılabilir hale gelmektedir.



# UYKUNUN PASİF KURAMININ İZAHI

## TEORİ

- Nöronların-glial hücelerin yüksek ATP tüketimi sırasında biriken Adenozin spesifik **A1** reseptörlerine bağlanır → Retiküler sistemin uyanıklığa yol açan **spesifik kolinerjik nöronlarının** ve **hipotalamik merkezlerin inhibisyonu** → **Uyku**

## DESTEKLEYİCİ DELİL

- Kafein ve Teofilin** A1 reseptörlerin bloke ederek adenozinin bu etkisini ve uykuyu önler.



# SEROTONİN TEORİSİ

- Rafe nükleuslarından kalkan lifler retiküler formasyon üzerinden **talamus, korteks, hipotalamus ve limbik sisteme** dağılır.
- Gece giderek artan serotonin salınımı ile uyku oluşur.



# RETİKÜLER İNHİBİTÖR ALAN

- Medulla oblongata'nın medial ve ventral yerleşimli serotonerjik nöronlardan (**Rafe Nükleusları**) meydana gelir.
- Serotonin MSS'de inhibitör özelliktedir.
- Kolinerjik nöronlar üzerinde serotoninin inhibitör etkileri uykunun başlamasında rol oynar.

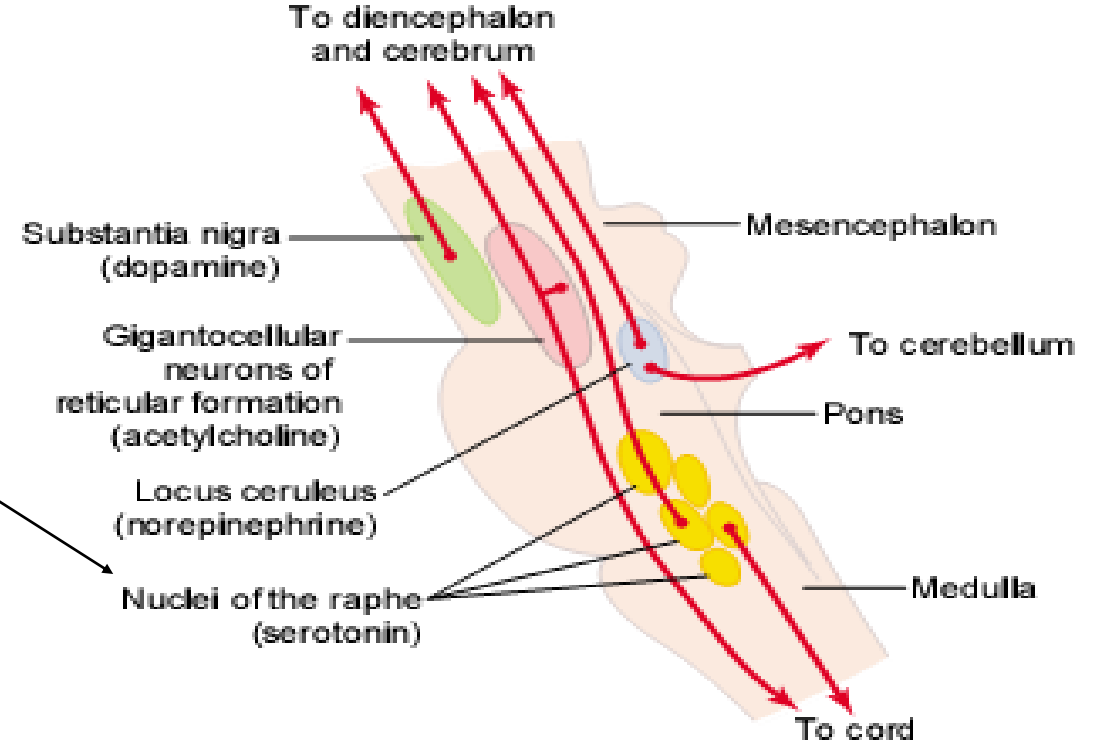


Figure 58-3

Multiple centers in the brain stem, the neurons of which secrete different transmitter substances (specified in parentheses). These neurons send control signals upward into the diencephalon and cerebrum and downward into the spinal cord.



# MSS'NDE BAZI ALANLARIN DENEYSEL OLARAK UYARILMASI UYKUYU DOĞURUR

- N. Vagus'un yer aldığı, bulbus ve ponsun duysal bölgesi **N.Traktus Solitaryus** içindeki bazı **alanlar** uyarıldığında uyku oluşmaktadır.
- Diensefalonda ant. hipotalamustaki **SCN ve preoptik alanın** uyarılması uykuyu doğurur,
- **Orbito-frontal korteksin** uyarılması uyku doğurur.

Talamusun **santral ve medial bölgesindeki bazı çekirdekler** uyarılınca uyku oluşur.

- Bu alanların hasarlarında devamlı uyanıklık, bitkinlik oluşur,

**Rafe nükleusları** uyarılınca uyku oluşur,



# UYKUYU PROVAKE EDEN FAKTÖRLER

- **Pineal bezde melatonin** (sedatif, hipnotoksik) salınımı gece artınca
  - **Oksitosin ve Adh prekürsörü vazotosinin** BOS'daki artışına yol açarak uyku uyarıcı etki gösterir,
- **Delta sleep-inducing peptid** ve **muramil peptid** artışı uykuyu uyarır,

**Kolesistokinin ve Adh,**

**Bazı sitokinler : TNF, IL-1, IL-2 ve  $INF\alpha$**

**Adenozin; uzun süre uyanıklıkta birikir, (Adenozin antagonisti kafeinin uyanık tutucu etkisi var)...**

**Hipotalamusun preoptik alanından salınan PGD uykuyu uyarır. ( $PGE_2$  uykuyu inhibe eder ).**



# UYKU-UYANIKLIK DÖNGÜSÜ

- SCN'un yönettiği sirkadiyen ritimden 2 tip gen sorumludur.
  1. Period'dan sorumlu gen olan *Per*
  2. Zaman ile ilgili olan gen olan *Tim*
- SCN'de lokalize olan bu *Per* ve *Tim* proteinlerinin aktiviteleri ile SCN uyku-uyanıklık döngüsünü düzenler.
- *Per* geni mutasyonlarında sirkadiyen ritim bozuklukları meydana gelir.



# UYKU-UYANIKLIK SIKLÜSÜ

Uyku-uyanıklık siklüsü beynin bilinç düzeyinin kontrolünde rol oynayan **nöral yapılar ve bunların nörotransmitterleriyle** düzenlenir:

- **Nörohormonal Kontrol Sistemi**
- **Retiküler Formasyon**



# UYKUDA ROL OYNAYAN NÖROHORMONLAR

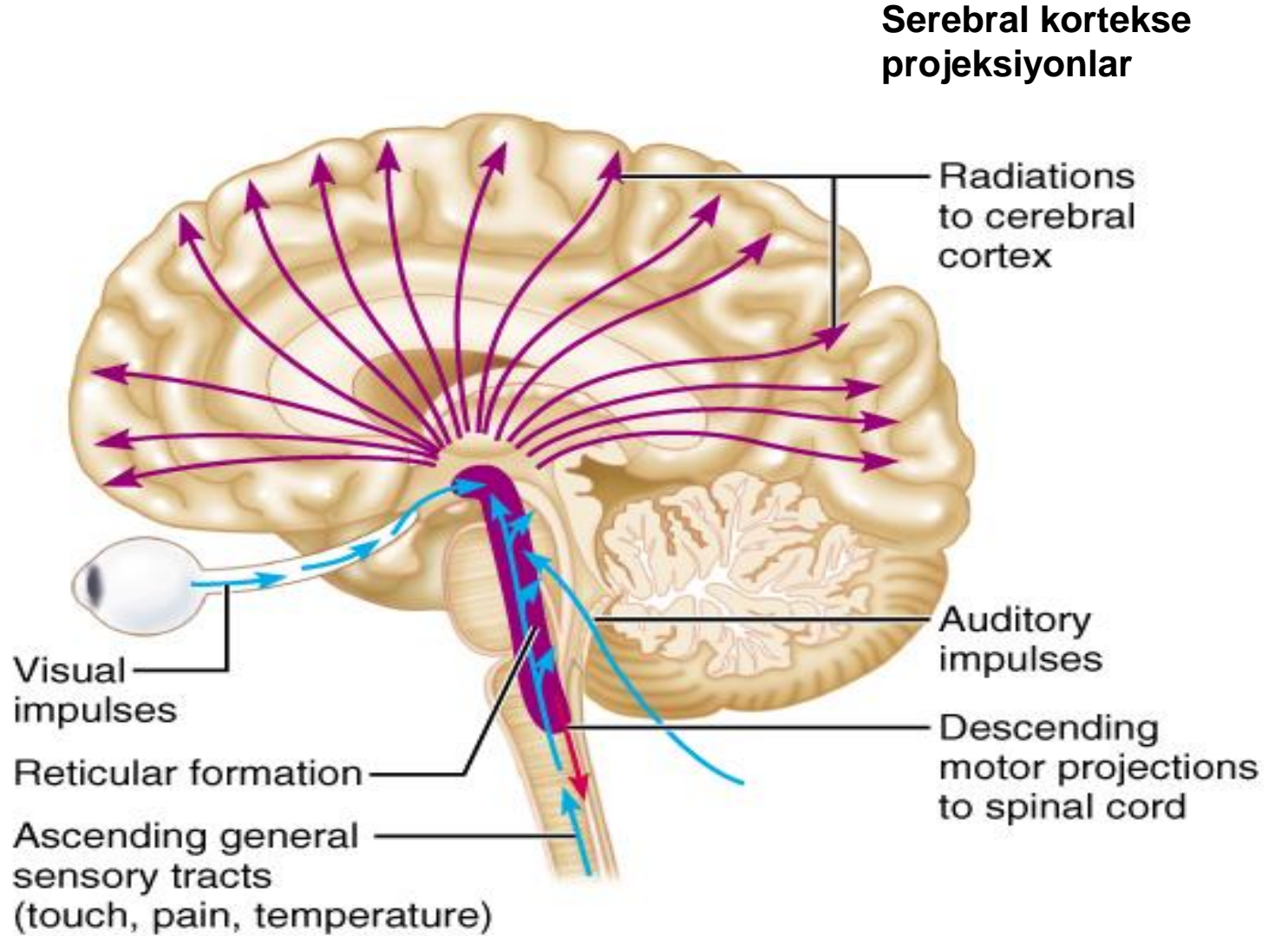
- **Asetil kolin:** Beyin sapında eksitator nöronlardan salınır, (R.Formasyonun dev hücreli nükleusu=**RAS**) **MSS'de eksitator**dür.
- **Serotonin:** Medulla oblongatada **Rafe** nükleuslarından salınır, **inhibitör**dür.
- **Noradrenalin:** Pons ile mezensefalon arasındaki **Locus Seruleus'tan** salınır. **Eksitator** bir nörotransmitterdir.
- **Dopamin:**
  - **İnhibitör ve eksitator** özellikleri var,
  - Bazal gangliyonlardan (**S.Nigra**) salınır,
- **Histamin:** Histaminerjik nöronların yerleştiği başlıca yer hipotalamustaki **"tuberomamillar nükleustur"**.
  - Histaminerjik nöronların **eksitator** etkisiyle uyanıklık oluşur.
  - Antihistaminik ilaçların uykuya yol açması bunu destekler.



# RETİKÜLER FORMASYON

Tüm duysal yollar duyu reseptörlerinden kortekse impulslar taşırken, bu impulslar **kollateraller aracılığıyla retiküler formasyona da ulaşır.**

Bilinç altı koordine hareketlerin yapılmasında ve bütün sinir sisteminin ve vücudun **"uyanık tutulmasında"** görevlidir.



# BEYİN SAPINDA UYKU-UYANIKLIK SIKLÜSÜ İLE İLGİLİ NÖRAL ALANLAR

Retiküler Formasyonda bazı nükleuslar **eksitasyondan** (aminerjik nöronlar), bazıları **inhibisyondan** (serotonerjik) sorumludur.

- Raphe çekirdekleri
- Mediyal (büyük hücreli) grup
- Lateral (küçük hücreli) grup

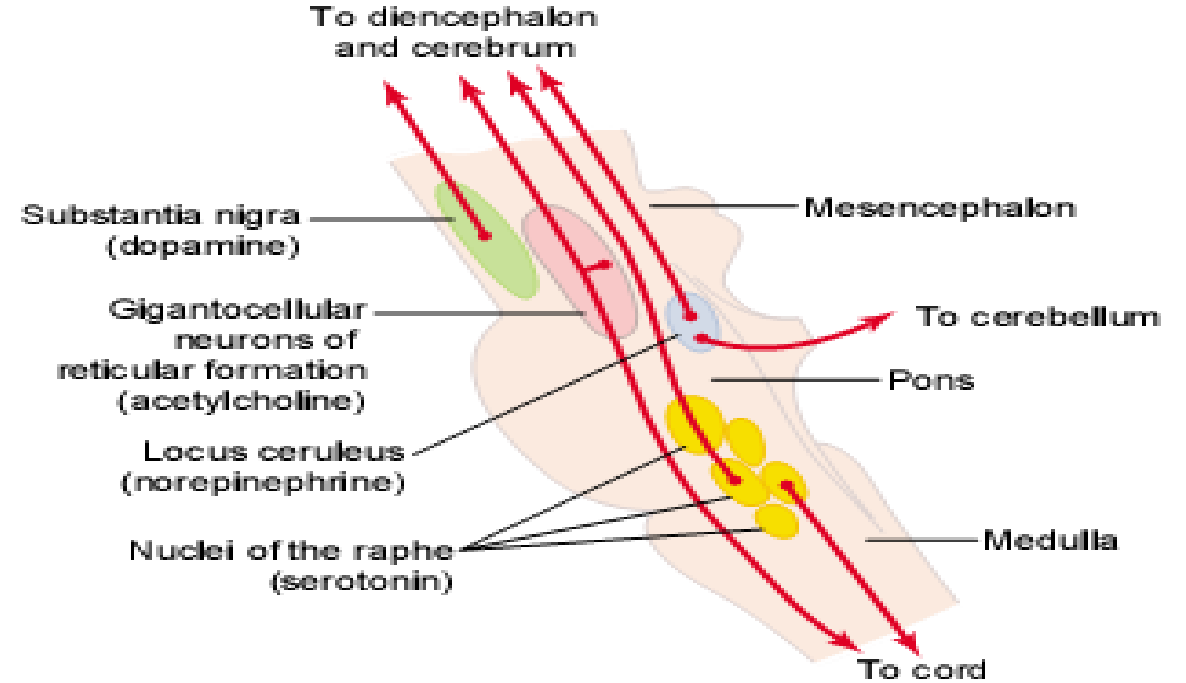


Figure 58-3

Multiple centers in the brain stem, the neurons of which secrete different transmitter substances (specified in parentheses). These neurons send control signals upward into the diencephalon and cerebrum and downward into the spinal cord.



# RAS

Uyanıklık, dikkat ve bilinç üzerine etkili polisnaptik bir yoldur:

- Retiküler Formasyon'un retiküler yapısındaki **eksitator nöron kümelerinden** oluşur:
  - **Dev hücreli nükleus:** Ach beyin aktivitesini uyarıcıdır. **Atropin (antikolinergik)** paradoksal uykuyu inhibe eder.
  - **Küçük hücreli nükleus:** Serebral korteksi eksite eder....

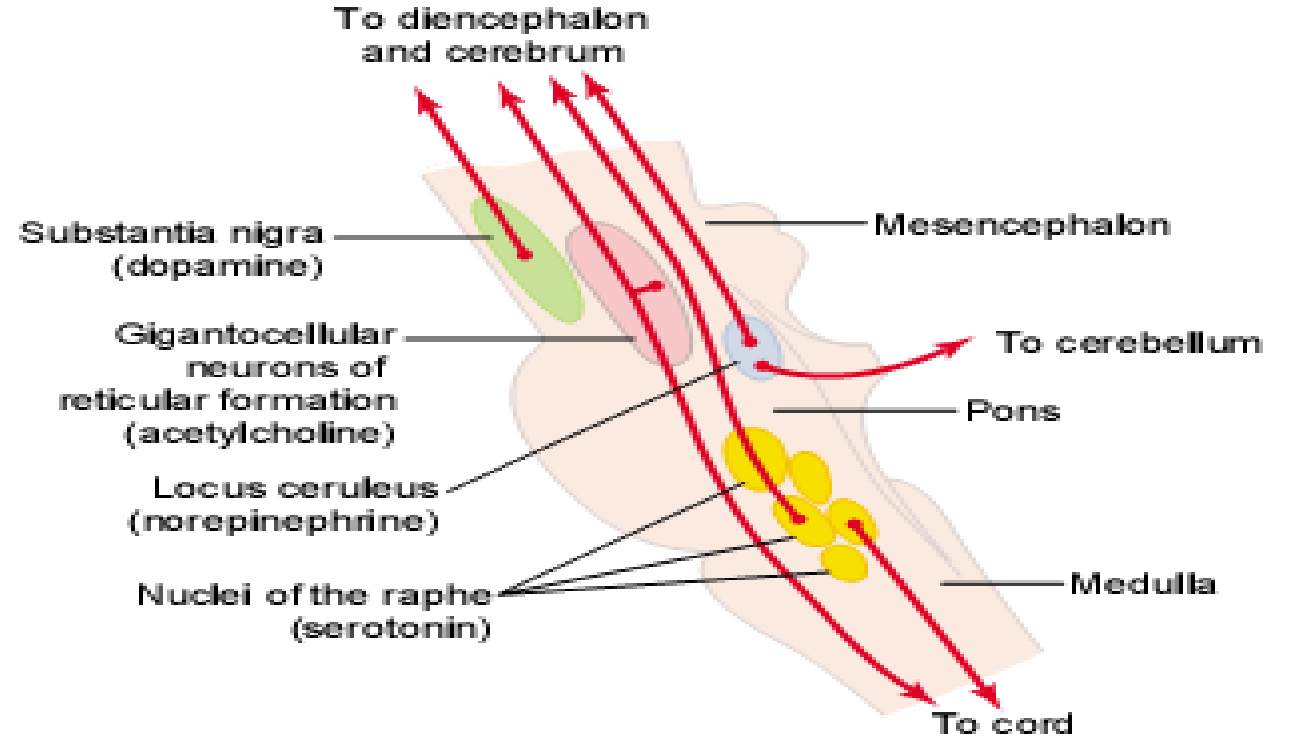


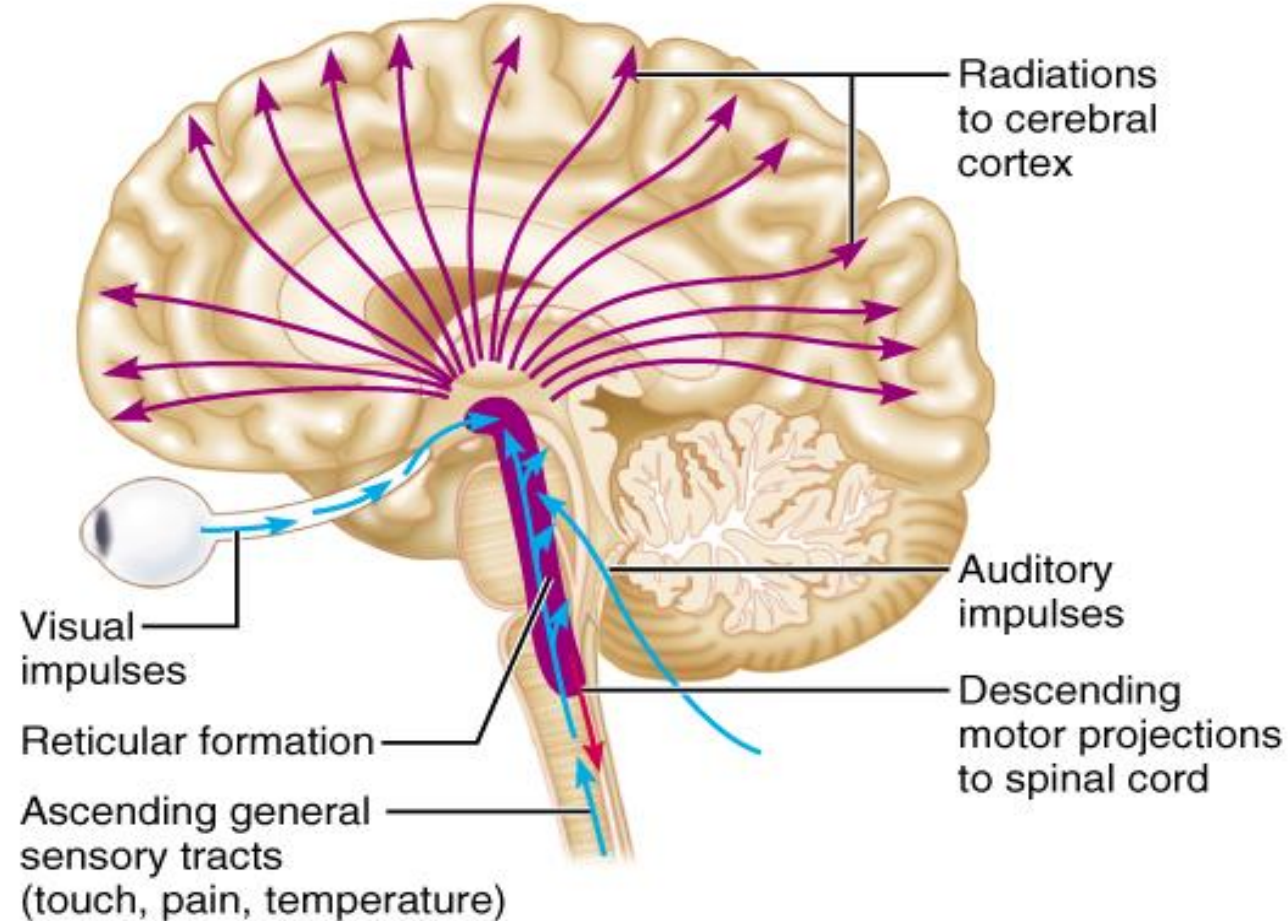
Figure 58-3

Multiple centers in the brain stem, the neurons of which secrete different transmitter substances (specified in parentheses). These neurons send control signals upward into the diencephalon and cerebrum and downward into the spinal cord.



# RAS UYANIKLIKTAN SORUMLUDUR

- Periferden serebral kortekse ulaşan bütün duysal in-put kortekste spesifik alanlarda değerlendirilir.
- Sonrasında korteksten RAS'a uyarıcı impulslar gider, bunu takiben bu kez RAS'dan kortekse uyarıcı yeni impulslar doğar,
- Bu (+) feed-back etki beynin uyanıklık düzeyinin maksimal olmasını sağlar.



# RAS TALAMUS KAPISINI KONTROL EDER

- Çoğu kolinerjik olan nöronlar **talamusa projekte olur** ve buradaki kapının açık ya da kapalı olmasını kontrol ederler.
- Deneysel olarak ponsun üst kısmından yapılan bir kesi **RAS'ı devre dışı bırakacağından** kalıcı bir koma ortaya çıkar.

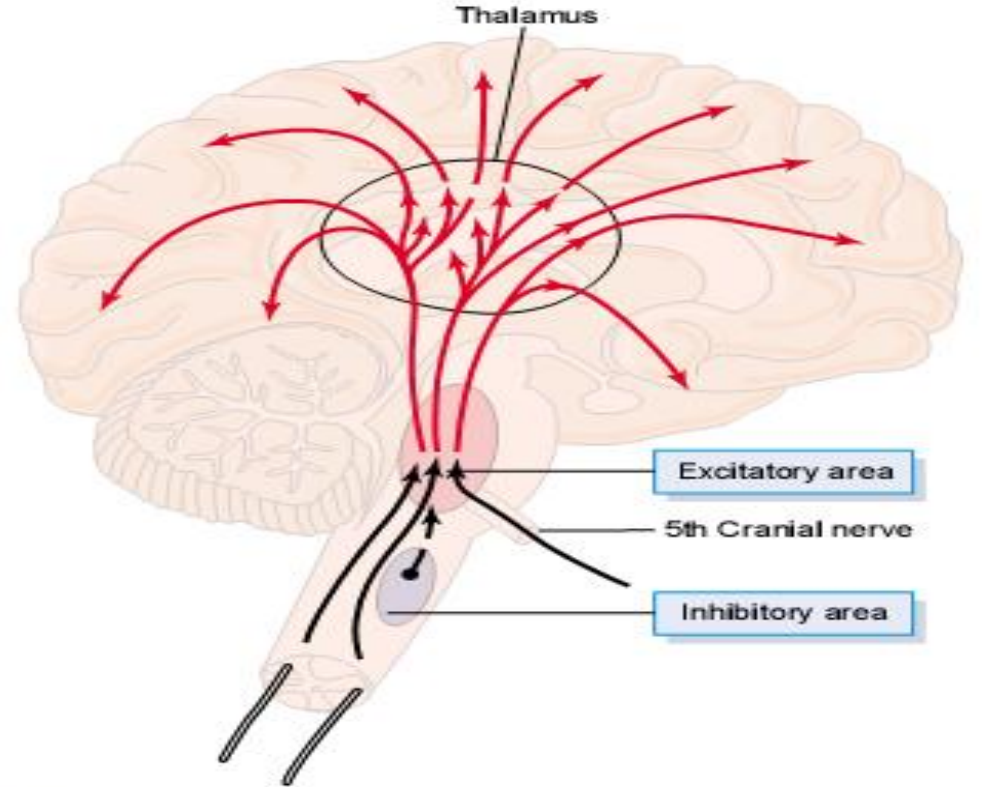


Figure 58-1

Excitatory-activating system of the brain. Also shown is an inhibitory area in the medulla that can inhibit or depress the activating system.



# BEYIN DUYSAL IN-PUTU NASIL KESER?

- Cevap **talamusda** yatar; **koku hariç** hiç bir duysal bilgi talamustan geçmeden serebral kortekse ulaşamaz;
  - **Talamusun kapısı kapalıysa**, o zaman korteks dünya ile ilişkisini kesip **uyku moduna geçilir.**
- **Anahtar etki asetilkolinin etkisidir:**
  - Ach talamustaki nöronları açıp kapatamaz, ama **sensitize eder**; talamik nöronlar hafifçe depolarize olur (**K<sup>+</sup> kanalını kapatarak yaptığı sanılıyor**).
  - Böylece **talamus duysal inputlara daha duyarlı** hale gelir ve uyanıklık halini doğurur.





# REM OLUŞUMU İLE İLGİLİ TEORİLER

- **Asetil kolin salgılayan nöronların** rolünün var, bunun delilleri:

- Kolinerjik maddelerin (**Fizostigmin**) **REM uykusunun** ortaya çıkmasına neden olur (atropin tersini yapar)....

- Bu nöronların yaygın lifleri belirli beyin alanlarında aktivite artışını uyarır.

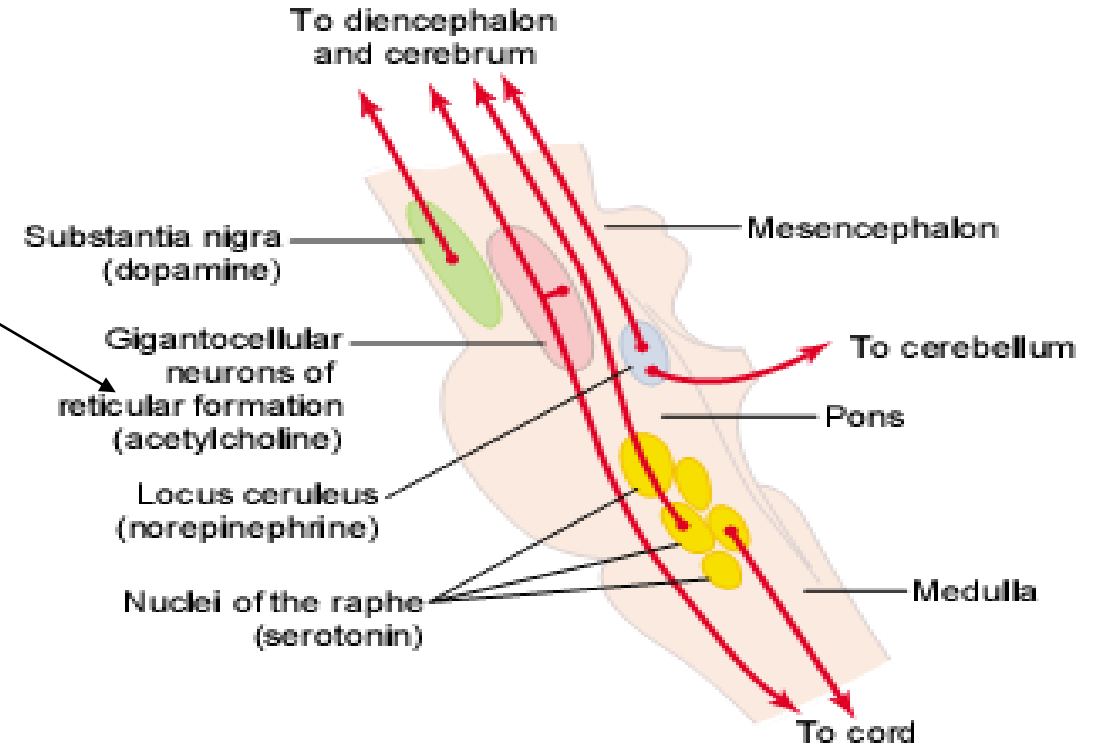


Figure 58-3

Multiple centers in the brain stem, the neurons of which secrete different transmitter substances (specified in parentheses). These neurons send control signals upward into the diencephalon and cerebrum and downward into the spinal cord.



# LOKUS SERULEUS

arasında

- **Dorsal pons ile mezensefalon** yerleşimli:
  - Buradan beyine yayılan lifler **noradrenalin ve korteksi çok yüksek düzeyde aktive eder.**

- **Lokus Seruleus'un REM oluşumunda etkisi vardır.**

Bu teorileri destekleyen önemli deliller:

- **Ach ve noradrenalin sentezini inhibe eden maddeler** SWS'na etki etmeden REM oluşumunu baskılar.

- Bilateral olarak Lokus Seruleus çıkarılınca veya Lokus seruleus lezyonlarında **REM ortadan kalkar.**

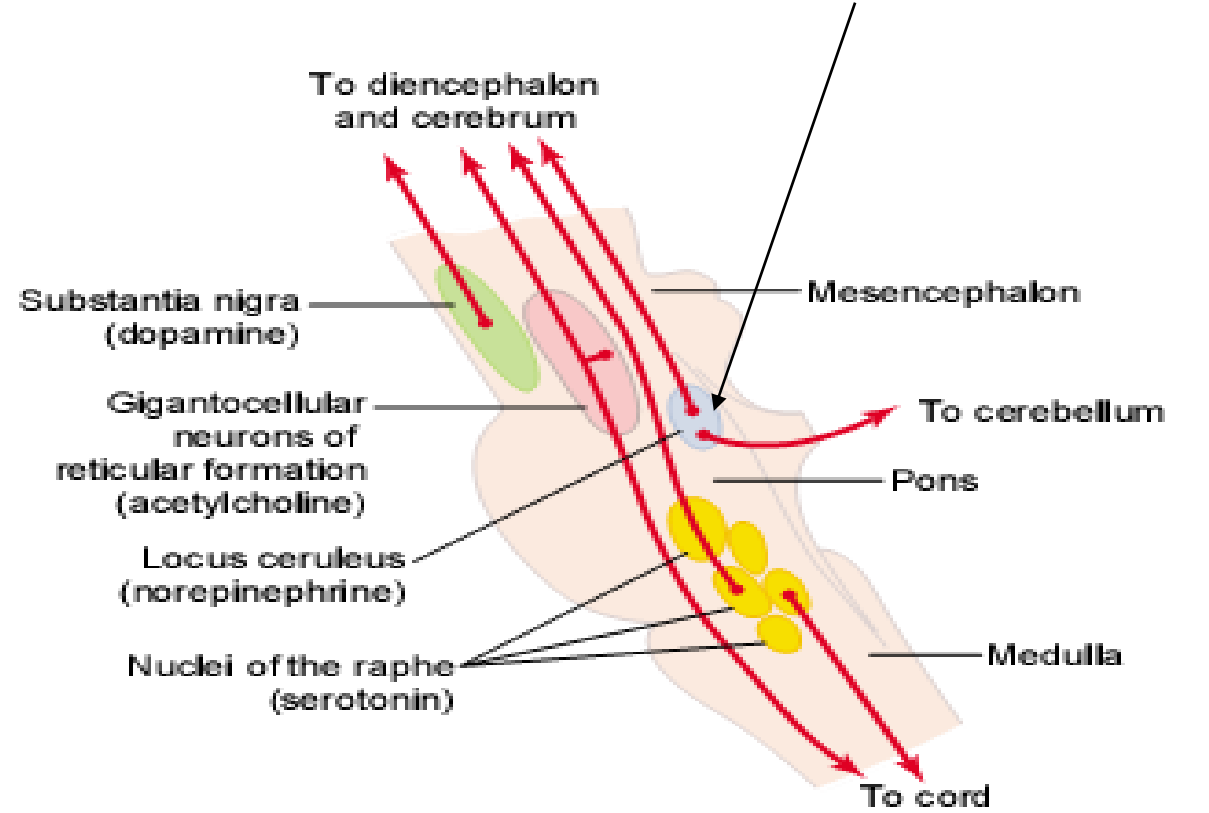


Figure 58-3

Multiple centers in the brain stem, the neurons of which secrete different transmitter substances (specified in parentheses). These neurons send control signals upward into the diencephalon and cerebrum and downward into the spinal cord.



# LOKUS SERULEUS'UN REM'İN BAŞLATILMASINDA KRİTİK ROLÜ (BİR PARADOKS)

- Lokus seruleusun projeksiyonları çok yaygındır:
  - Neokortekse, hipokampusa, talamusa, serebellar kortekse, pons ve medullaya kadar uzanır.
- Uykuda lokus seruleusun ateşleme oranı azalır, **ancak; REM sırasında bu ateşleme oranı ilginç bir şekilde artar.**
- Lokus seruleus lezyonlarında REM ortadan kalkar.
- Amfetamin (katekolamin agonisti) uyanıklık hatta ve uykusuzluk verir.

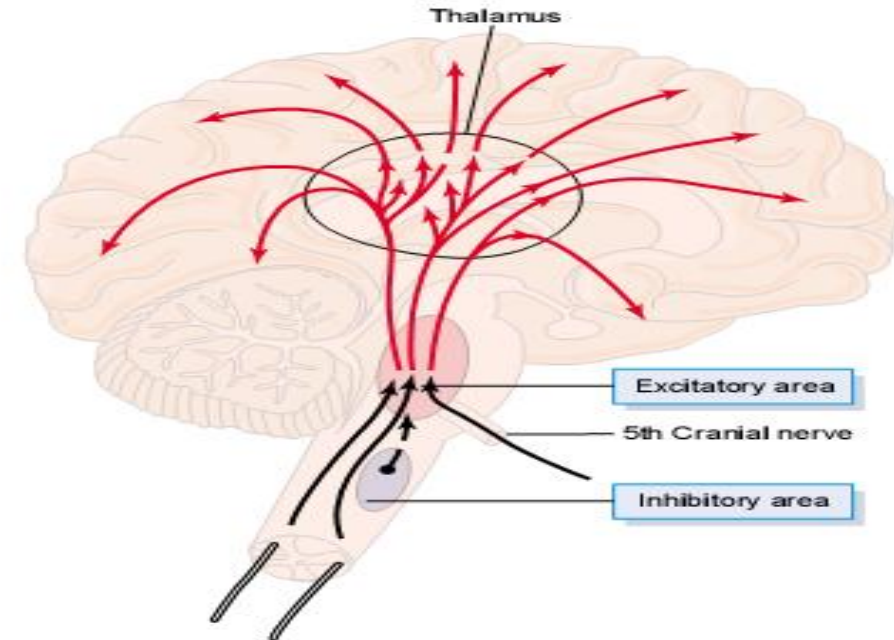
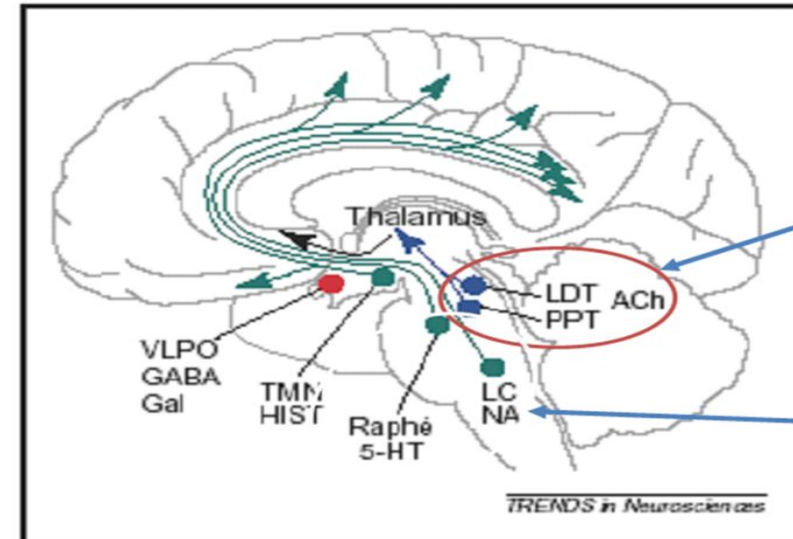


Figure 58-1

Excitatory-activating system of the brain. Also shown is an inhibitory area in the medulla that can inhibit or depress the activating system.

# REM BAŞLATILMASINDA MODELLER

- **1. Resiprokal karşılıklı etkileşim modeli (Mccarley-Hobson)**
  - (REM-on kolinerjik, REM-off aminerjik)
  - PRF(pontin retiküler alan)'de GABA düzeyi azalmasında REM başlatıcı olduğu ileri sürülmekte.
- **2. Luppi ve grubu:** SLD (sublaterodorsal çekirdek) REM-on glutamerjik nöronlar REM-off GABAerjik nöronlar
- **3. Lu ve ark:** Lateral pontin tegmentumda GABA-erjik REM-off SLD'nin dorsal uzanımı olan yerde GABA-erjik REM-on nöronlarının resiprokal aktivitesi.



“REM-On”  
Laterodorsal ve  
pedunculopontine  
tegmentum (ACh)

“REM-Off”  
Locus coeruleus (NE)  
ve raphe nuclei (5-HT)

# **OREKSİN/HİPOKRETİN SİSTEMİ**

- 1998-Sakurai: Oreksin A ve B
- 1998-Lecea: Hipokretinler
- Hipokretinler = Oreksinler
  - Moleküler yapıları ve fonksiyonları tüm memelilerde benzer
  - İkisi de (I ve II ya da A ve B) eksitatör etkili
- VLPO dışında uyku ile ilişkili tüm merkezlerle bağlantılı



# OREKSİN/HIPOKRETİN SİSTEMİ

- Hipokretinler monoaminerjik tonusu artırarak VLPO inhibisyonunun devam etmesini ve uykunun başlamasının önlenmesini sağlar.
- Uyku-uyanıklık döngüsündeki aminerjik-kolinerjik sistem stabilizasyonunda anahtar rol oynar
  - Uyanıklıkta en yüksek etki
  - NREM ve REM uykuda etki minimal



# NREM UYKUSU NASIL OLUŞUYOR

- Hipotalamustaki ventrolateral preoptik nöronlar(VLPO)

↙  
Locus coeruleus (LC),  
Nuc. Raphe (RN)

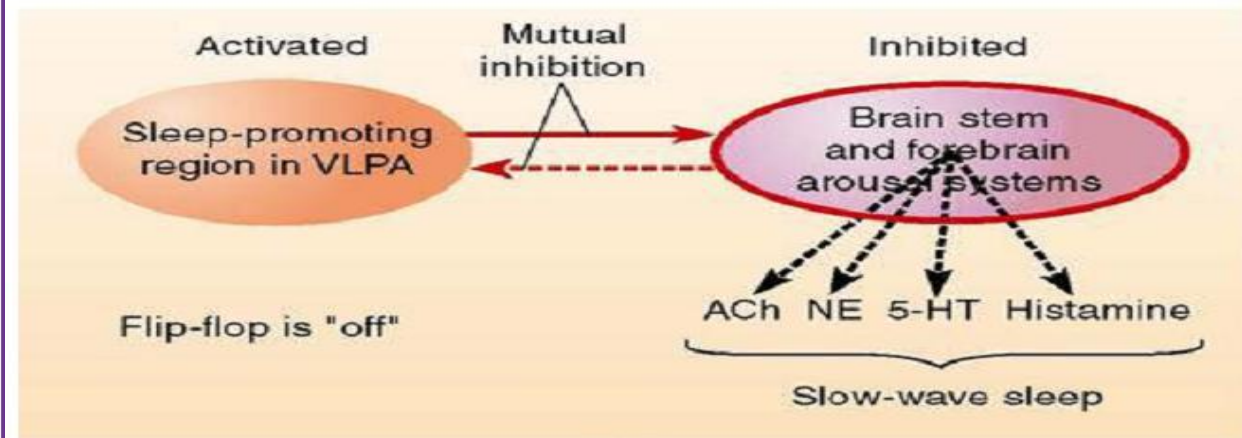
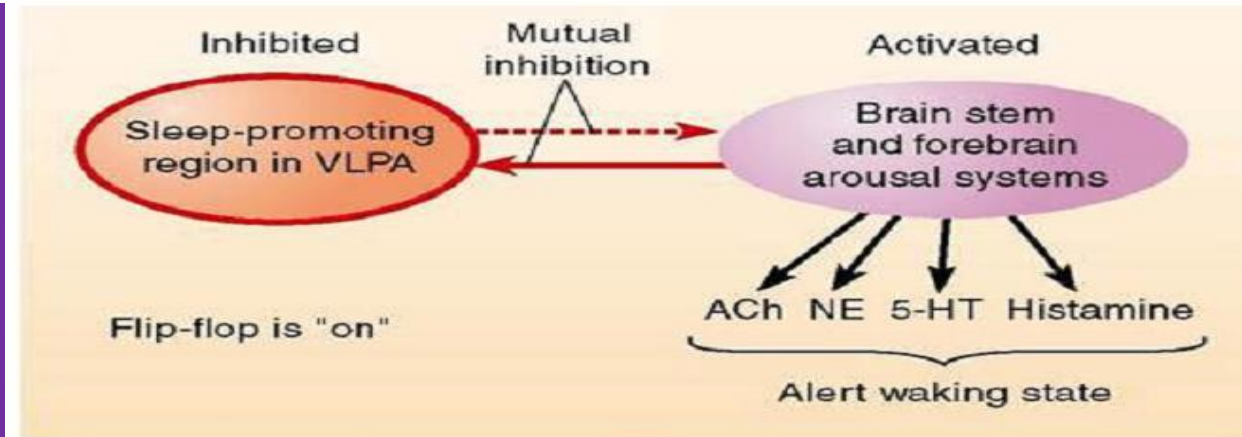
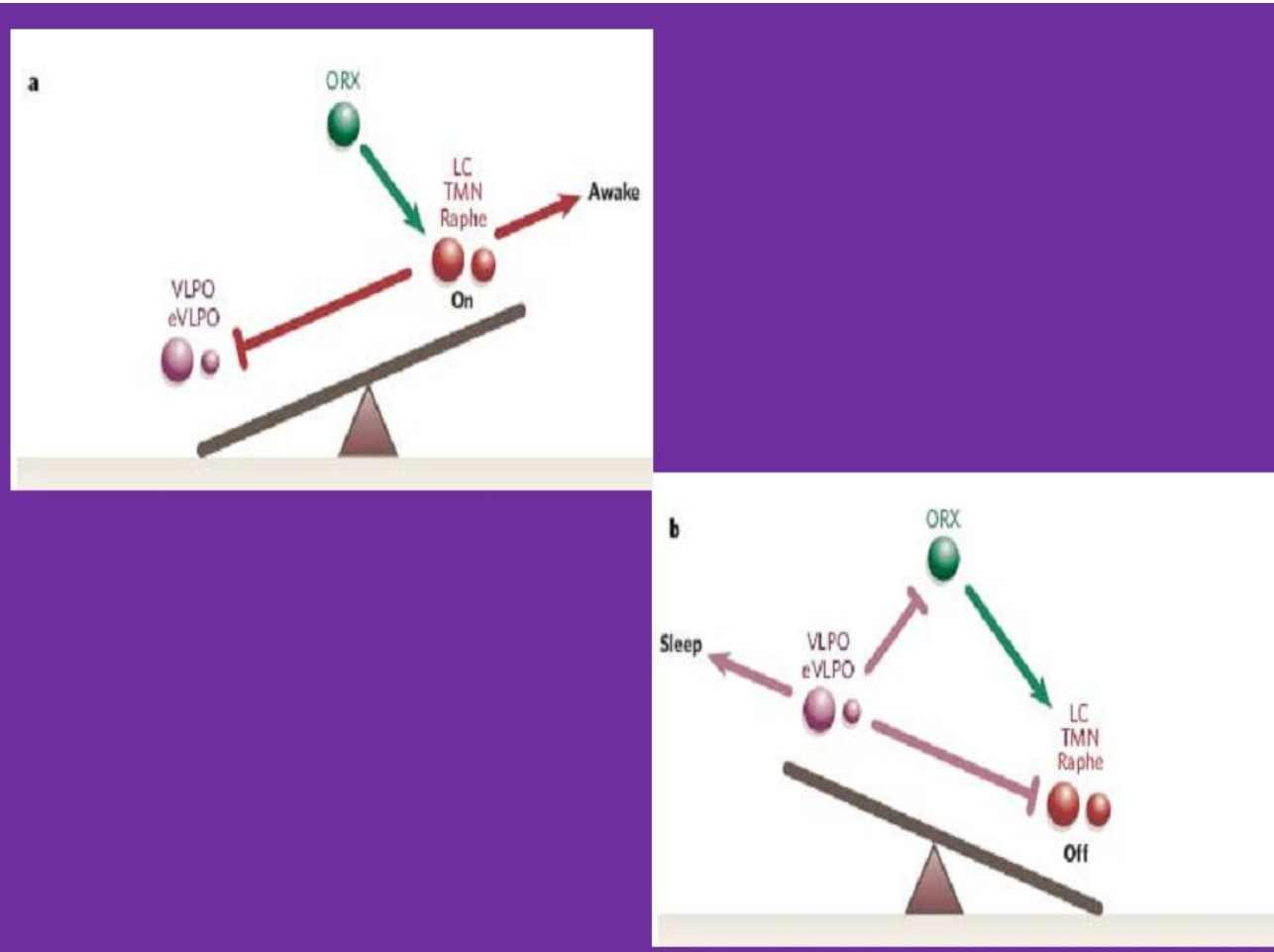
↘  
Tuberomamiller (TMN)

- Uyanıklık süresince artan serotonerjik aktivite → VLPO → GABA ve Galanin'in inhibitör etkileri → TMN'de GABA reseptör aktivasyonu → Histamin düzeyinde azalma → Uyanıklıktan uykuya geçiş
  - Adenozin, GABA, Delta sleep inducing peptid, sleep promoting substance, Enkefalin,  $\beta$  endorfin,  $\alpha$  melanosit



# Uyku-Uyanıklık döngüsünde flip-flop (Tahteravalli) etkisi

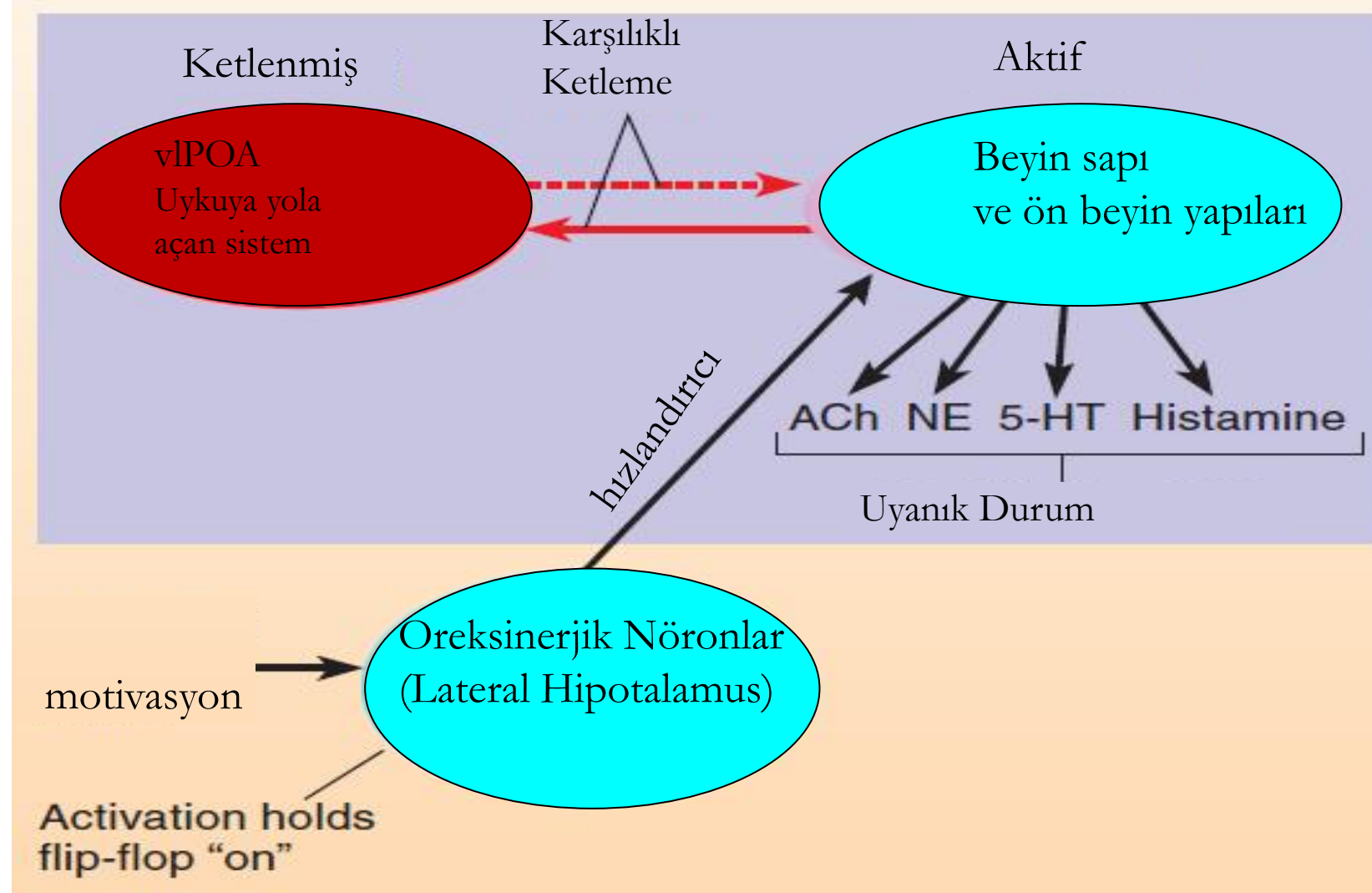
Saper, Nature, 2005; 437:1257-63.



# UYANIKLIK (arousal-uyarılmışlık)

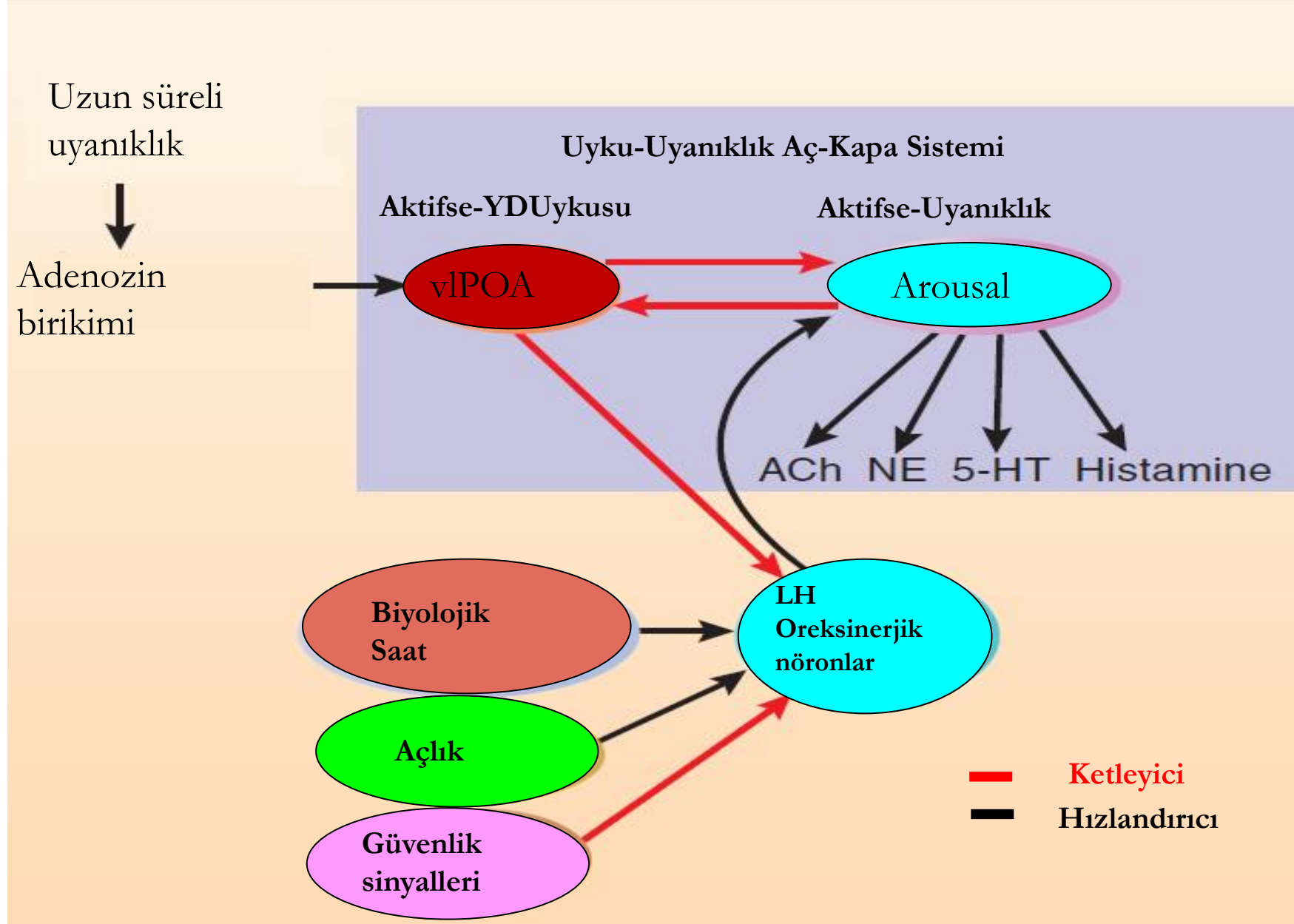
## Oreksinerjik Sistem:

**Oreksinerjik sistem**  
**Uyku-uyanıklık devresinin**  
**Çalışmasını düzenler.**



# UYKU-UYANIKLIK sistemi

Oreksinerjik nöronlar  
Uyku-uyanıklığı  
düzenleyen  
Homeostatik  
Allostatik ve  
Sirkadyen  
sistemlerin üçüyle de  
ilgilidir.



▪ TEŞEKKÜRLER

▪ SORULAR?



*Teşekkürler*



# DERS NOTLARIMI

[saglikveuyku.com](http://saglikveuyku.com) adresinden  
indirebilirsiniz.