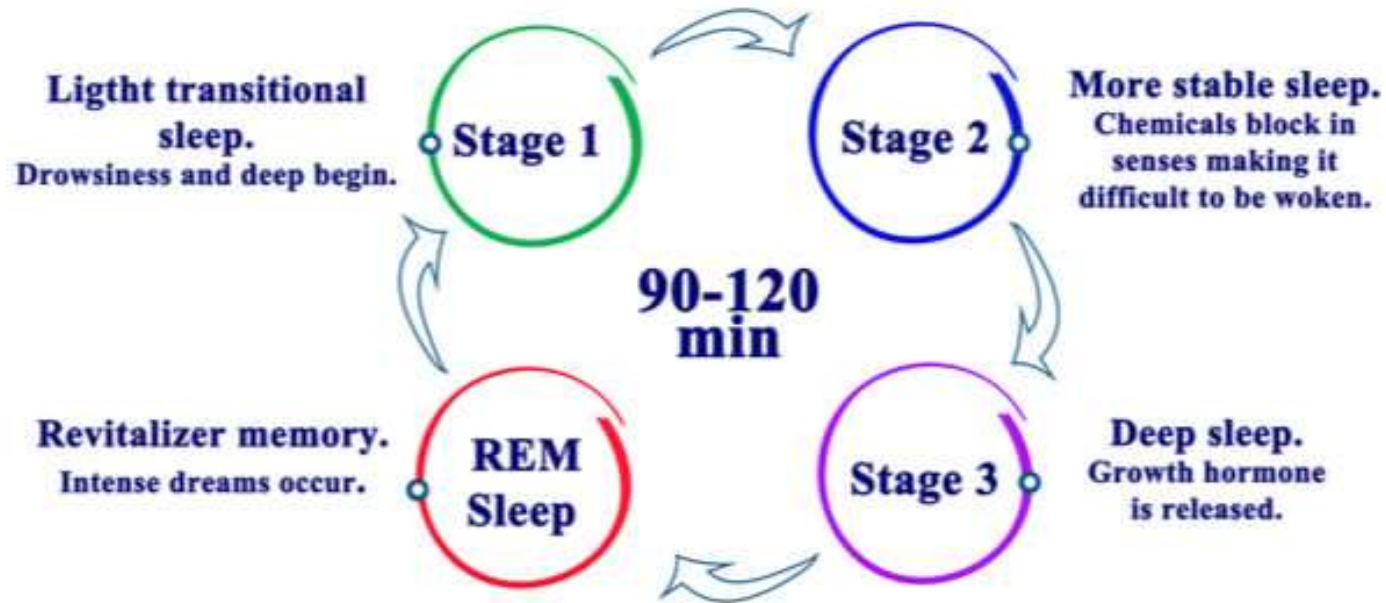


Somnul

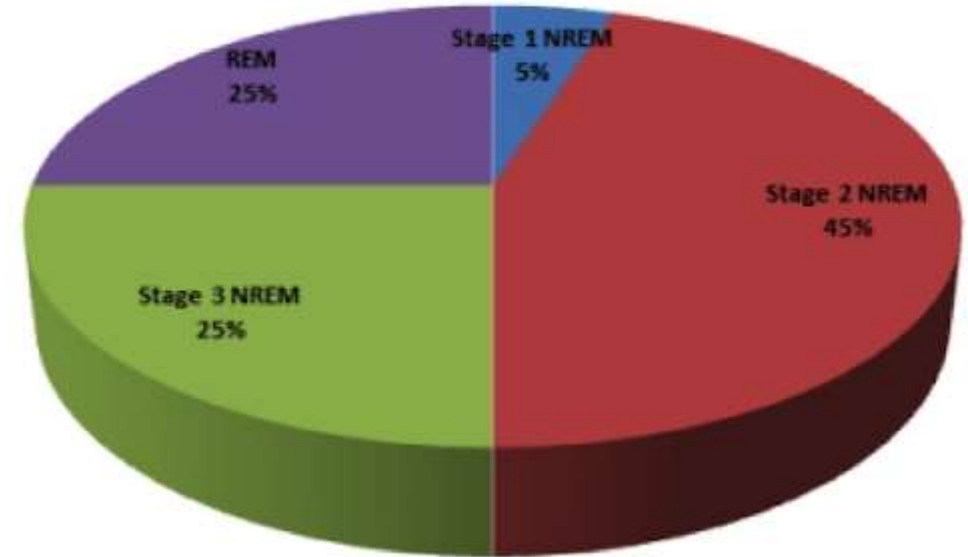


ETAPE ȘI CICLURI DE SOMN

Sleep Cycle Stages



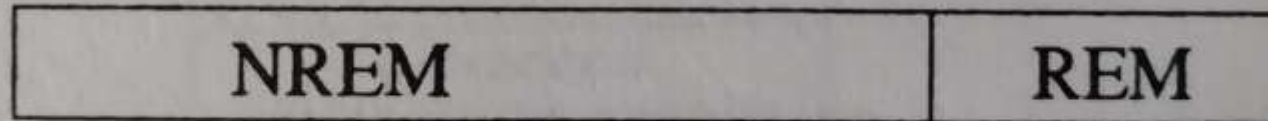
Duration of Sleep Stages



ETAPE ȘI CICLURI DE SOMN

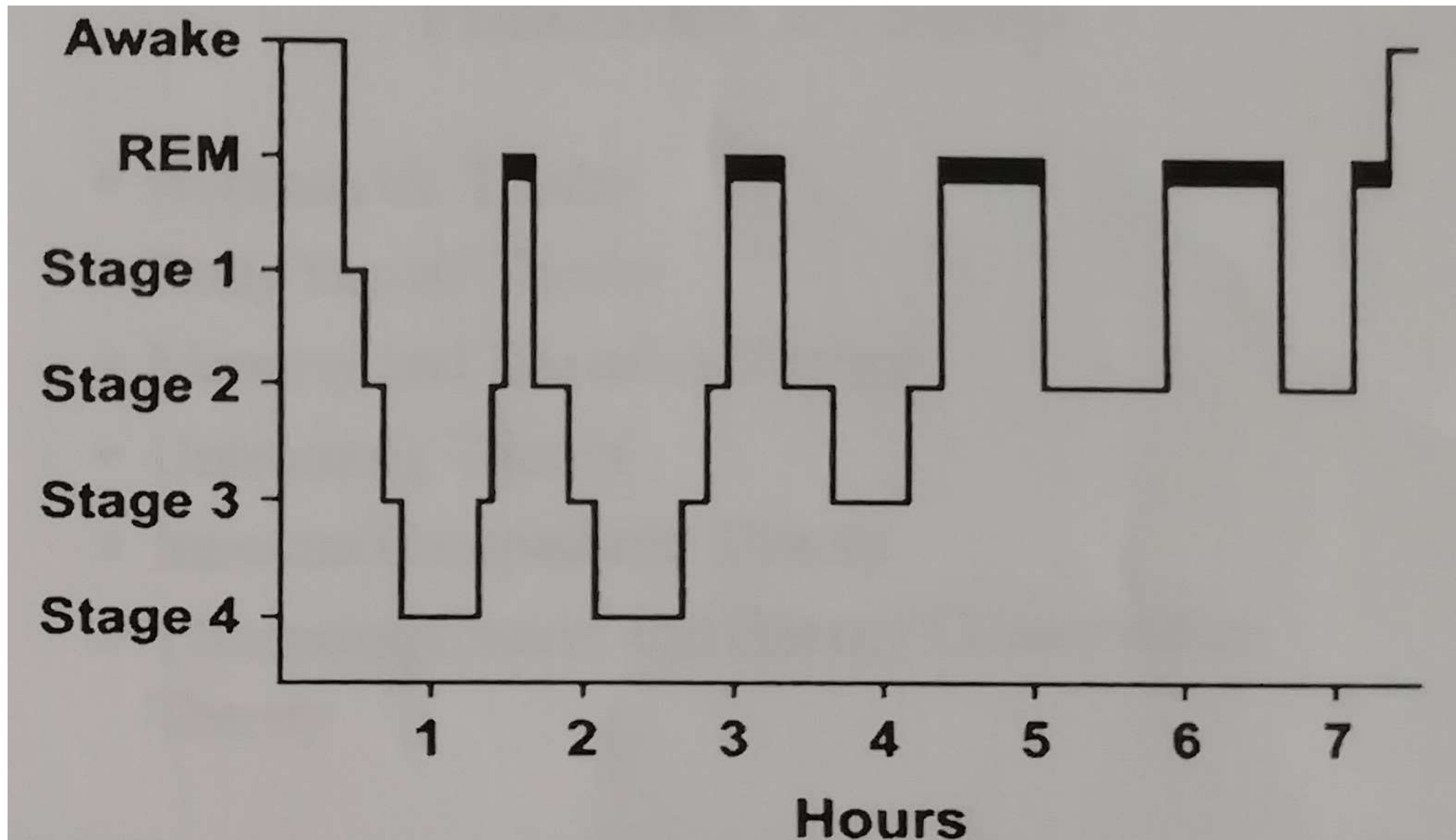
Normal Sleep

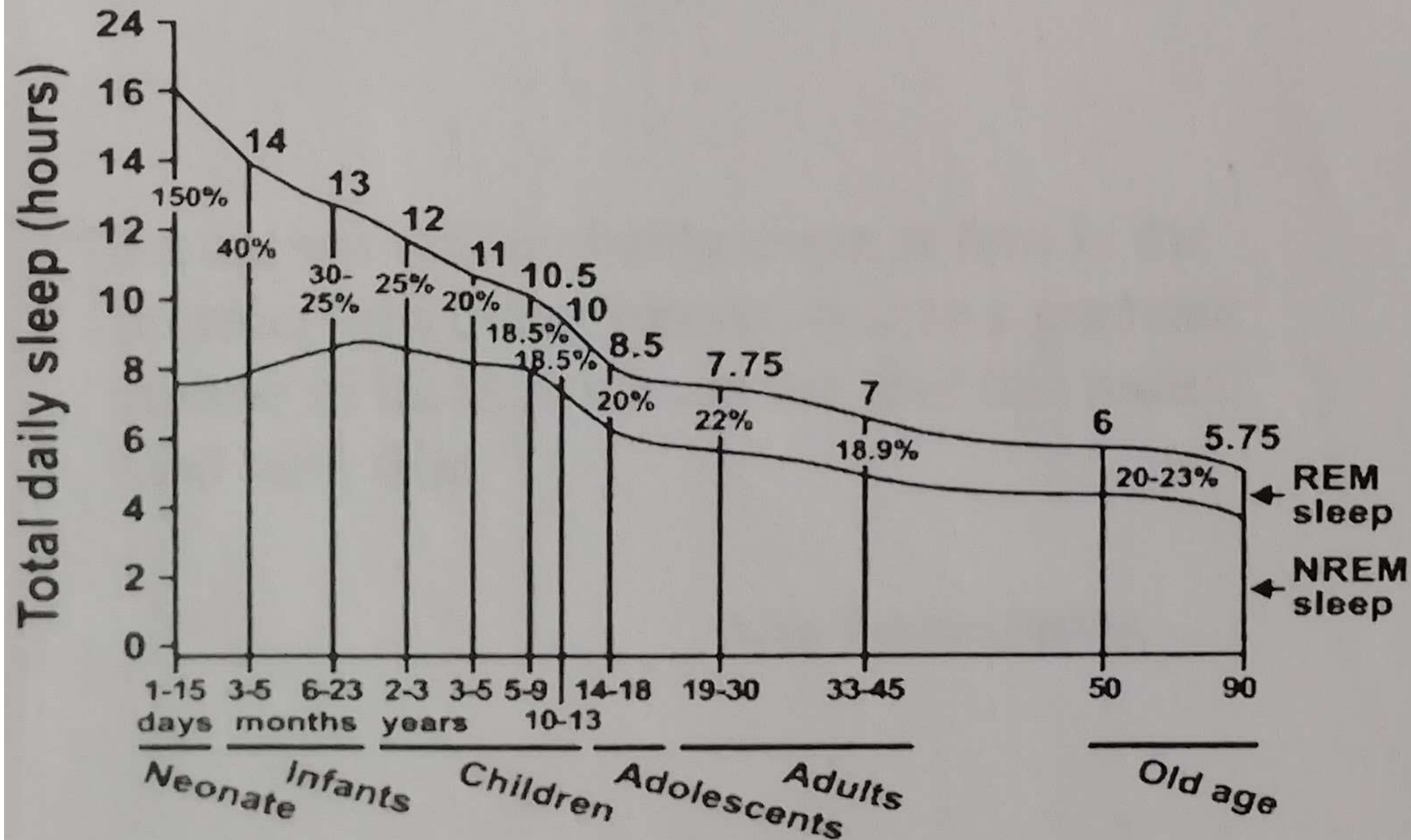
- 4-6 cycles, each approximately 90 minutes
- In each NREM sleep followed by REM sleep



One Cycle

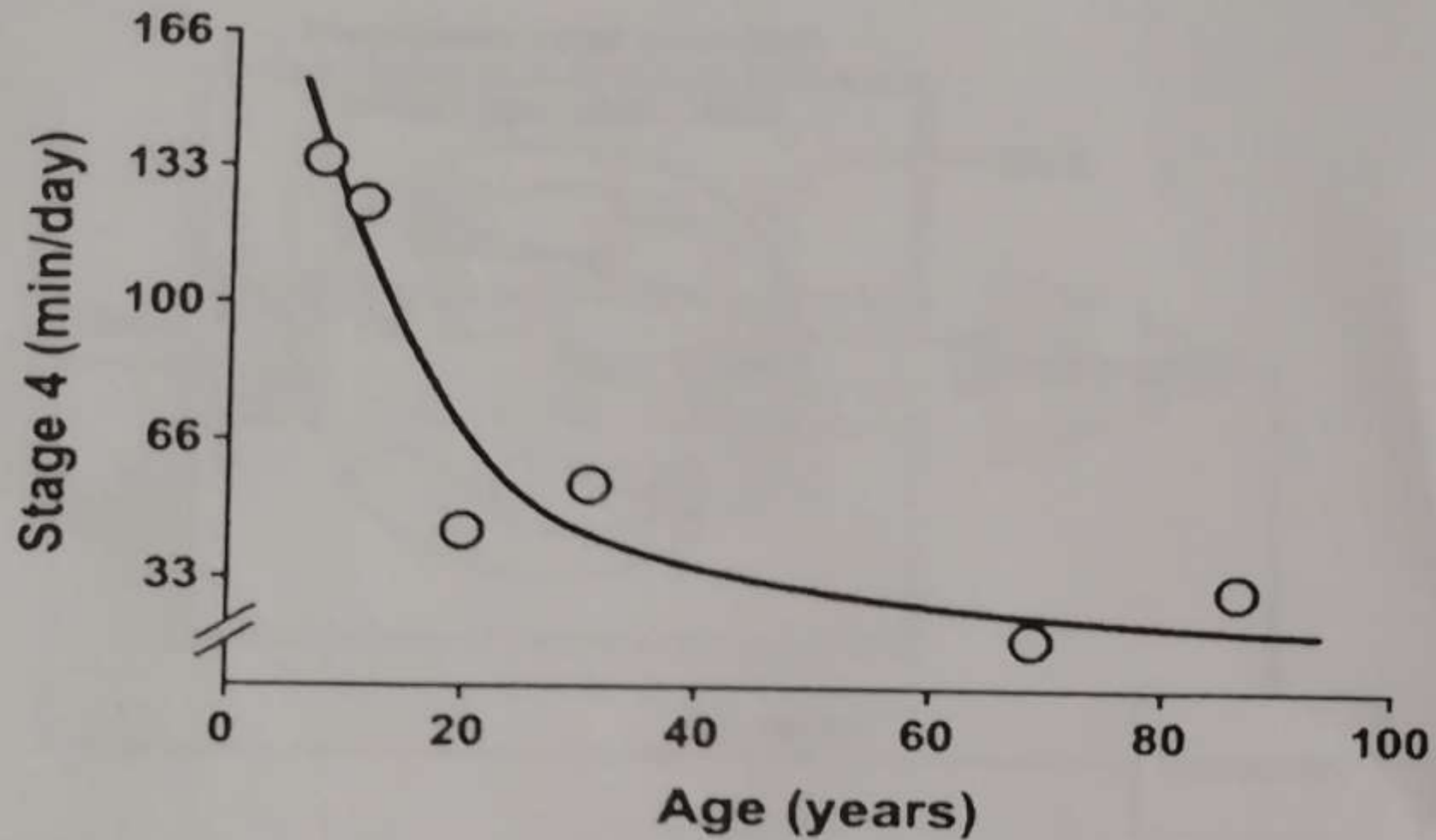
ETAPE ȘI CICLURI DE SOMN





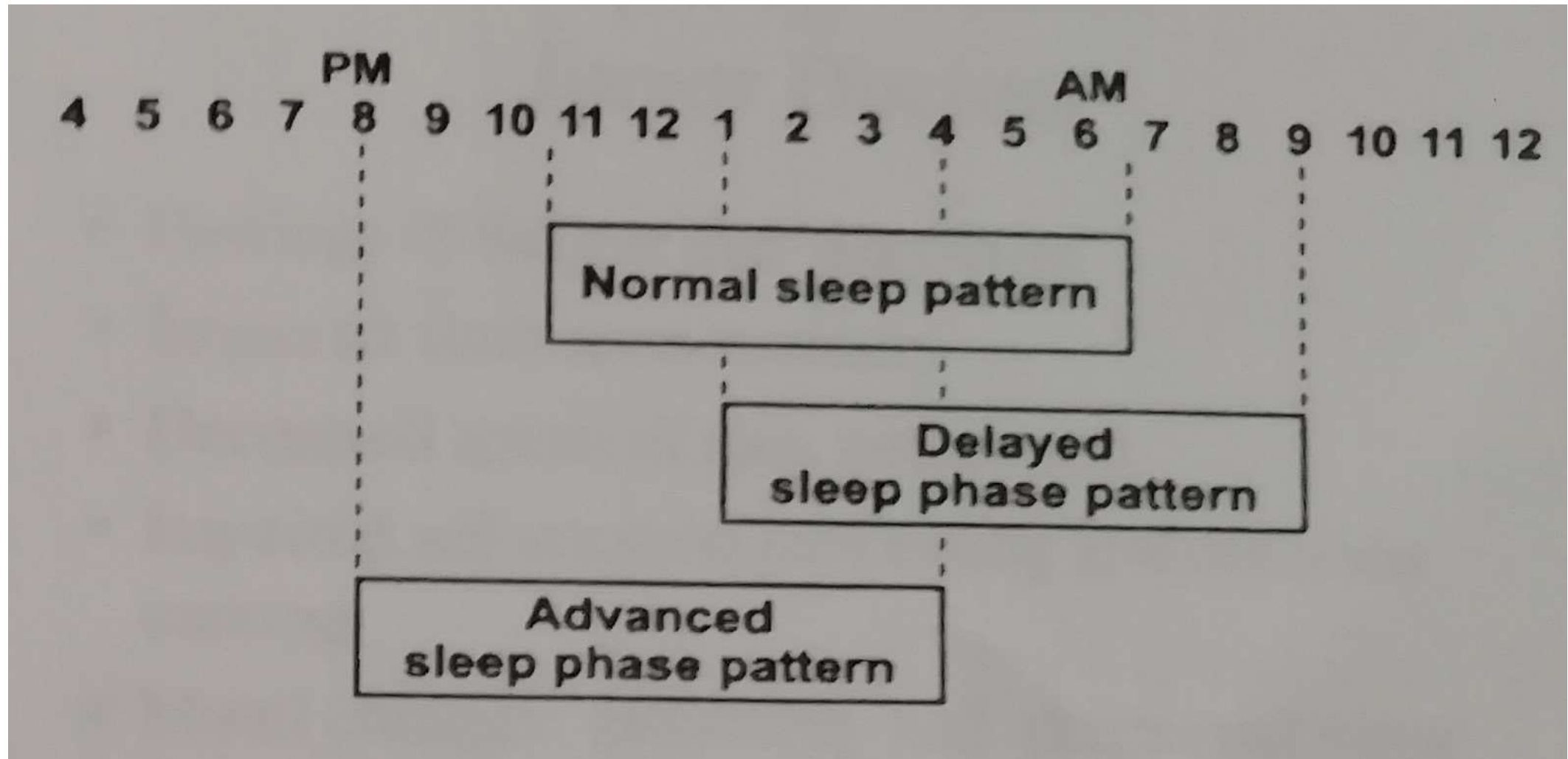
Sleep in the Elderly

- Decreased nocturnal total sleep time
- Possible decrease 24 hour total sleep time
- Increased daytime napping
- Increased awakenings
- Decreased slow wave sleep
- Increased periodic limb movements
- Increased apneas and hypopneas
- Advanced sleep phase pattern



Durata somnului
profund scade
odată cu vârsta

Variația individuală a pattern-urilor de somn



“When you are old and grey
and full of sleep,
And nodding by the fire,
take down this book”

W. B. Yeats

Maud Gonne, *the Muse*



“When you are old and grey
and full of sleep,
And nodding by the fire,
take down this book”

W. B. Yeats



“Sleep shall neither night or day
Hang upon his pent-house lid;
He shall live a man forbid:
Weary sen’nights nine times nine
Shall he dwindle, peak and pine.”

William Shakespeare: Macbeth



Macbeth, King of Scotland (c. 1005–1057)

Functions of Sleep

- Hypnotoxic Theory
- Body Repair Theory
- Memory and Learning Theory
- Unlearning Theory
- Immune Competence Theory
- Thermoregulation and Energy Conservation Theory

Somn și rezolvarea problemelor / creativitate

“The answer will probably come at four in the morning in a dingy laboratory... to a graduate student in biology who never read this paper. God bless him.”

Alan Rechtschaffen

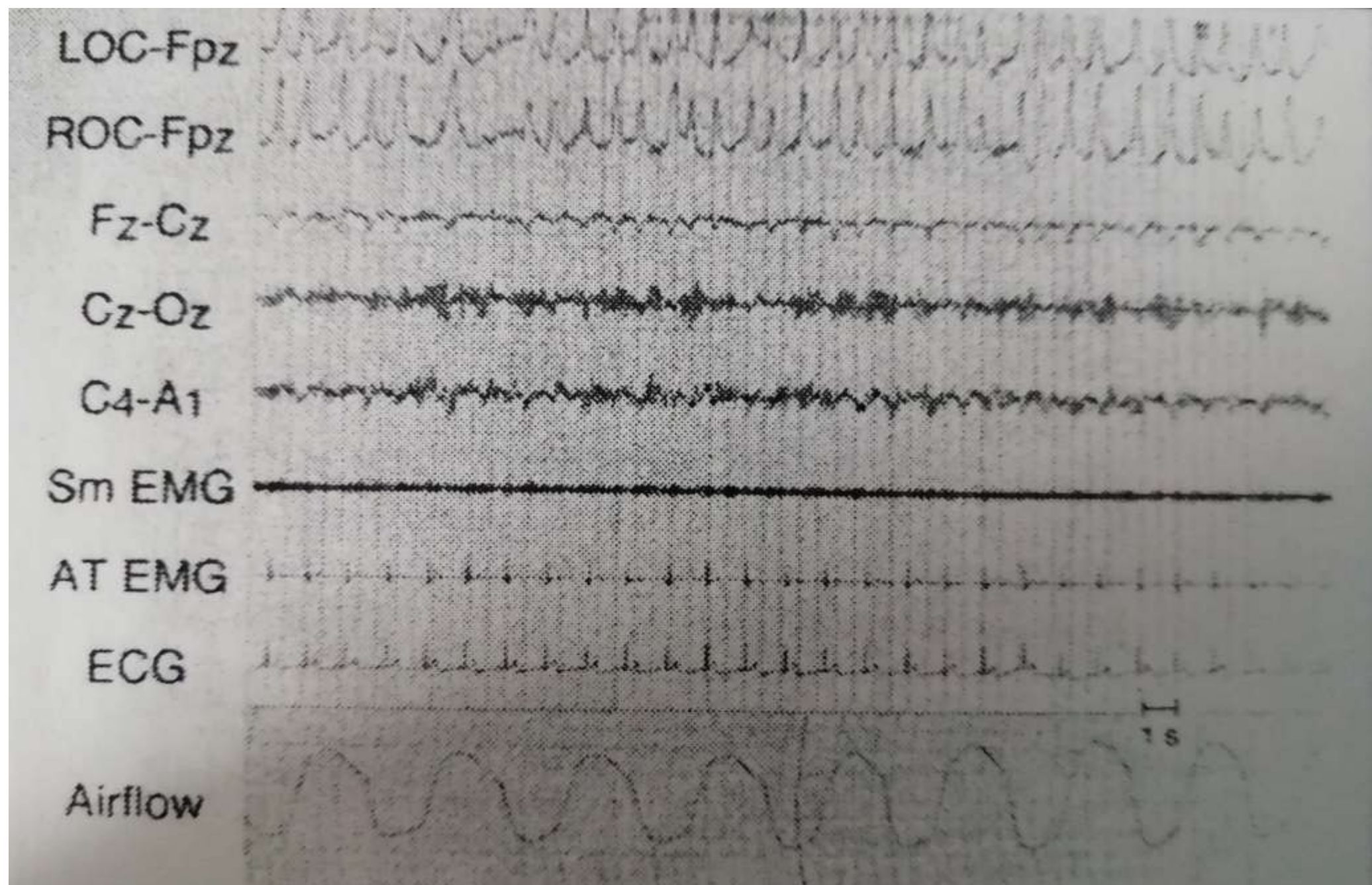
Sleep Deprivation: Junior Doctors

- Feelings of fatigue and sleepiness
- Impaired short term memory
- Decreased speed of data perception
- Impaired information processing and decision making
- Mood changes: irritability and decreased vigor

Five hours sleepeth a traveler,
Seven a scholar,
Eight a merchant,
And eleven every knave.

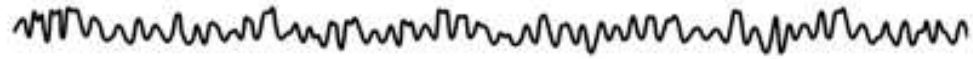
17th century proverb

În anumite
limite
...Nevoile de
somnia sunt
INDIVIDUALE!



Normal Adult Brain Waves

Awake with
mental activity



Beta
14-30 Hz

Awake and
resting



Alpha
8-13 Hz

Sleeping



Theta
4-7 Hz

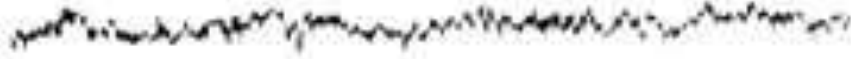
Deep sleep



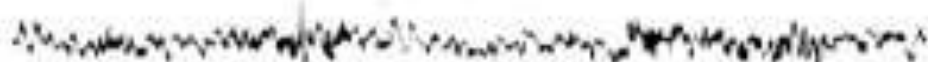
Delta
<3.5 Hz



1 sec

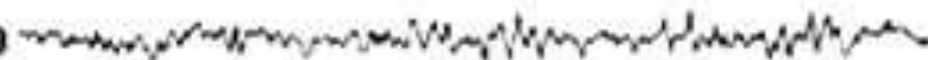
Awake 

Calm Wakefulness 
Theta Waves

Stage 1 
Theta Waves

Stage 2 
Sleep Spindles & K Complexes

Stage 3 & 4 
Delta Waves

REM Sleep 

NREM Sleep

- Decreased heart rate and blood pressure
- Decreased respiratory tidal volume
- Regular ventilation, apart from stage one
- Decreased skeletal muscle tone
- Decreased cerebral blood flow

Stage 1 NREM Sleep

EEG

Low voltage, mixed frequency, esp theta

Rudimentary V-waves, <0.5 sec

Rudimentary spindles, <0.5 sec

EOG

Slow eye movements

EMG

Usually below level of Stage W

LOC-Fp_z

ROC-Fp_z

F_z-C_z

C_z-O_z

C_z-A₁

Chin EMG

100 μ V

5 seconds

Stage 2 NREM Sleep

EEG

Sleep spindles (12-14 Hz, 0.5 sec or longer)

K complexes (diphasic waves, >0.5 sec)

EOG

No specific features, sometimes SEMs

EMG

Similar to Stage 1

L eye

R eye

Fz - Cz

Cz - Oz

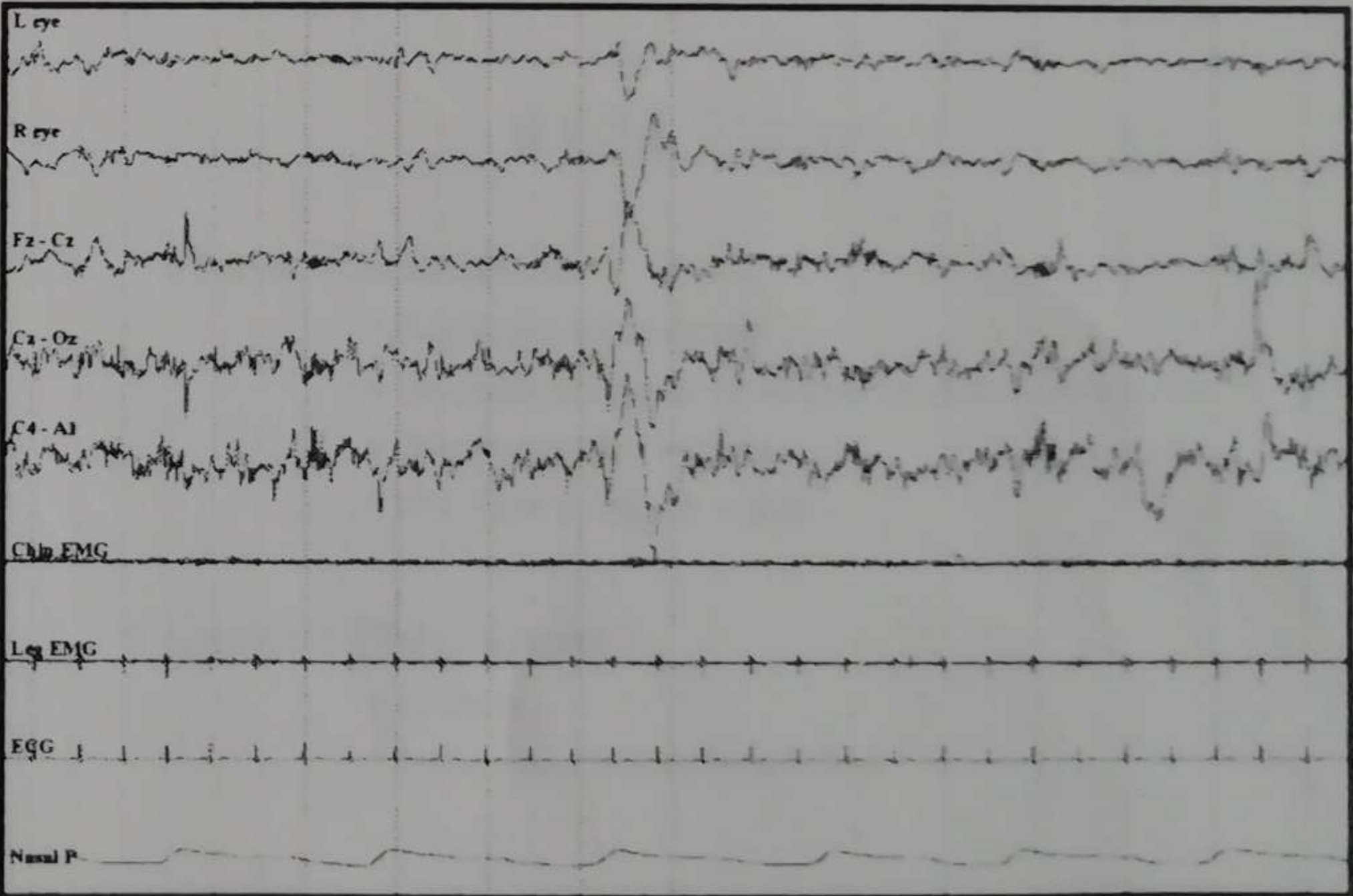
C4 - A1

Chin EMG

Leg EMG

EKG

Nasal P



Stage 3 NREM Sleep

EEG

Each epoch 20-50 % delta activity
(2 Hz or less, amplitude $>75 \mu\text{v}$)

EOG

No activity

EMG

Similar to Stage 2

L eye

R eye

Fz - Cz

Cz - Oz

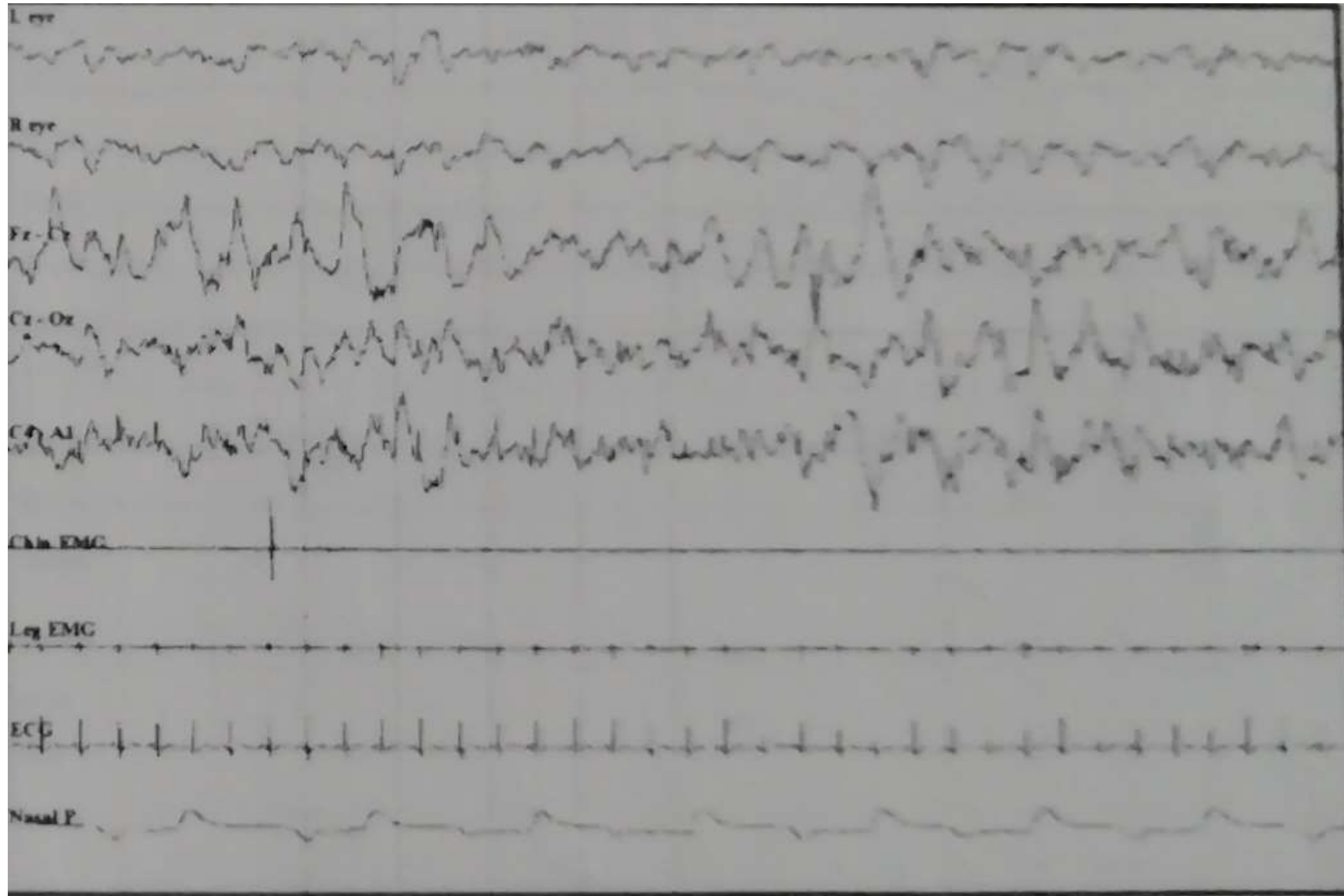
Cz - Al

Chin EMC

Leg EMC

ECG

Nasal P.



Stage 4 NREM Sleep

EEG

Each epoch 50 % delta activity
(2 Hz or less, amplitude $>75 \mu\text{v}$)

EOG

No activity

EMG

Similar to Stage 3

L eye

R eye

Fz - Cz

Cz - Oz

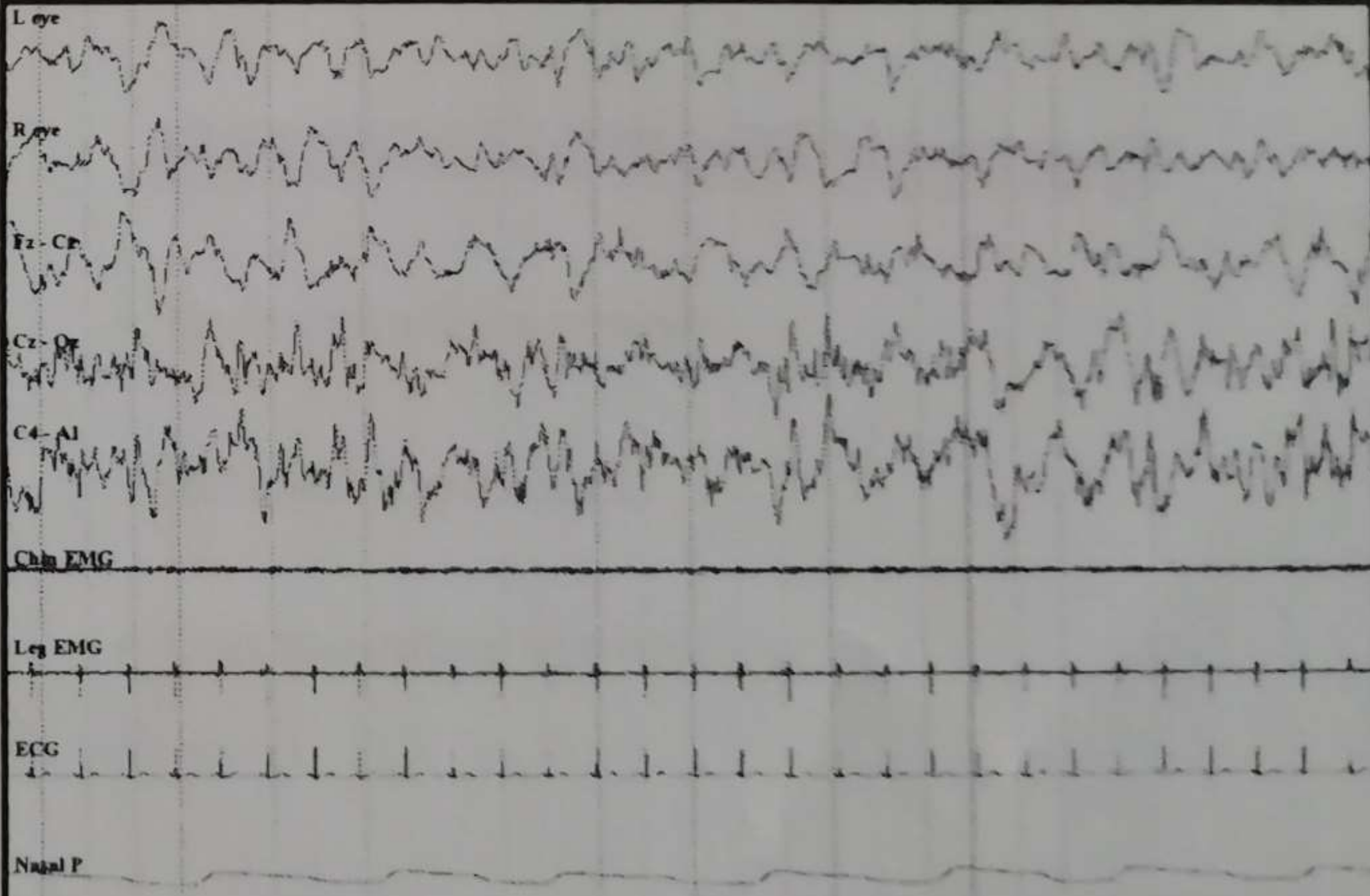
C4 - A1

Chin EMG

Leg EMG

ECG

Nasal P



REM Sleep

- Tonic Phenomena
 - Desynchronized cortical EEG
 - Voluntary muscle atonia
 - Impairment of thermal regulation
 - Penile erections / clitoral engorgement

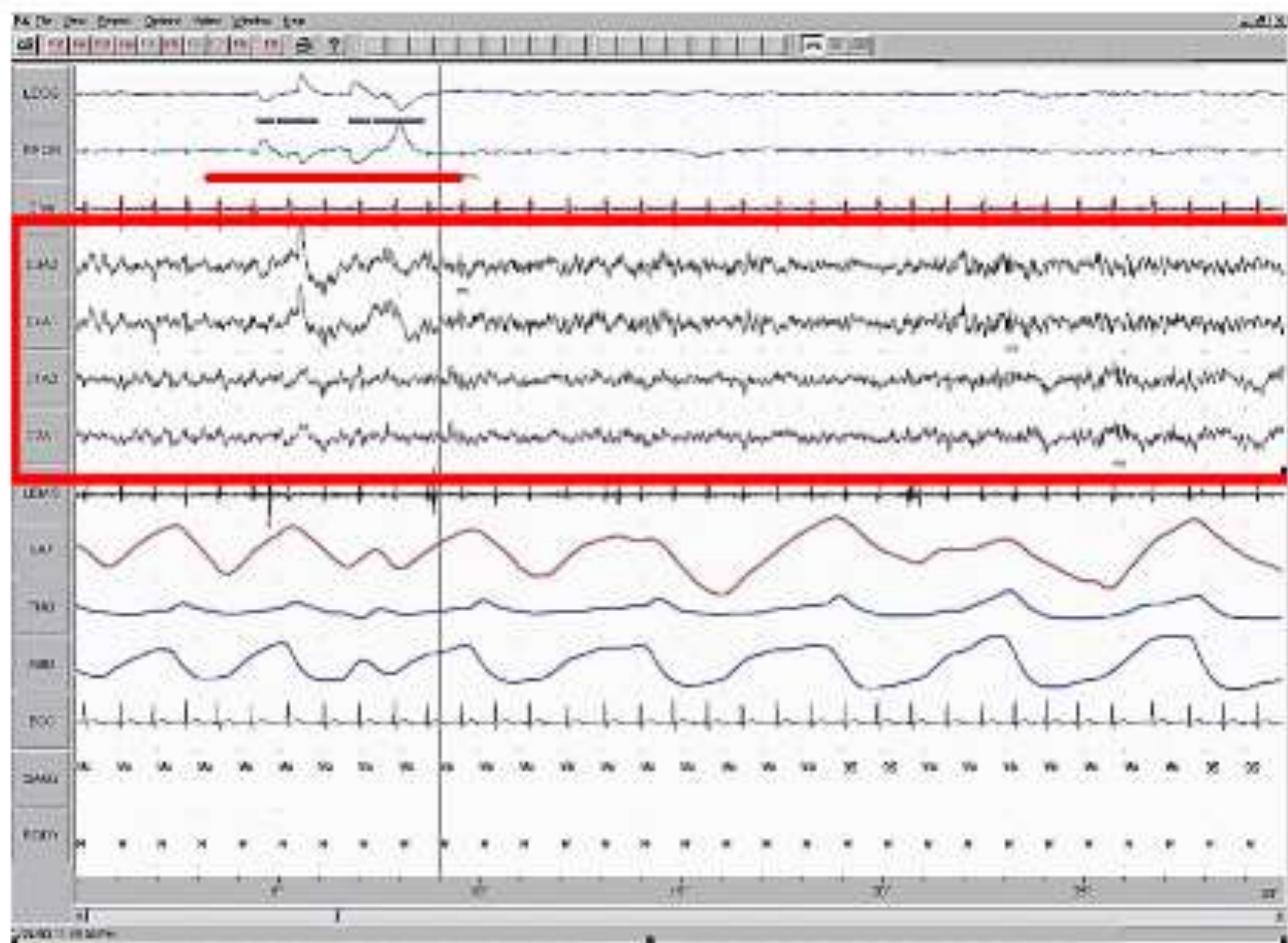
REM Sleep

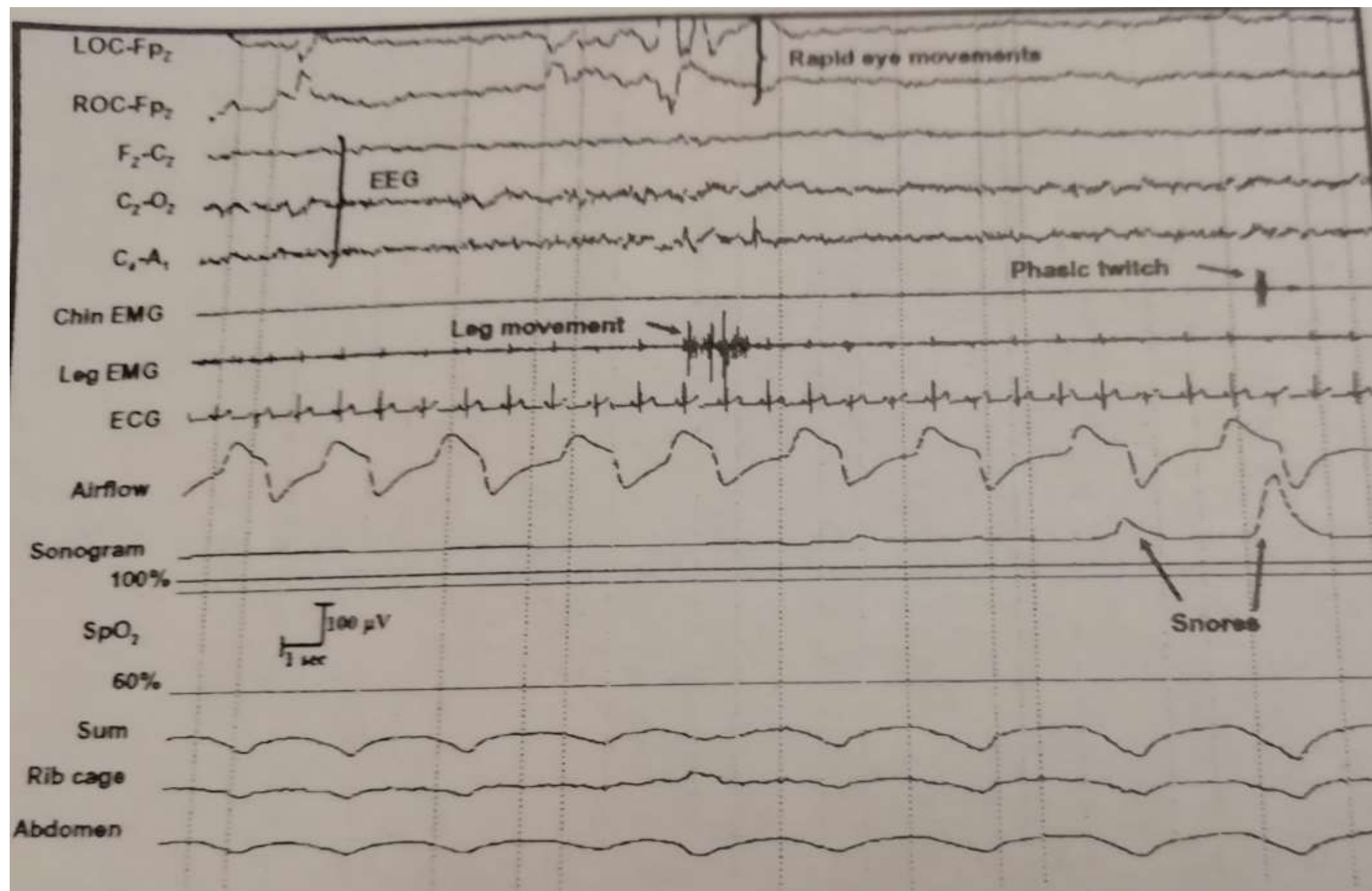
- Phasic Phenomena

- Rapid eye movements
- Irregular acceleration of heart and respiratory rate
- Phasic muscle twitches
- PGO and sawtooth waves

- General Phenomena

- Dreams
- Increased cerebral blood flow

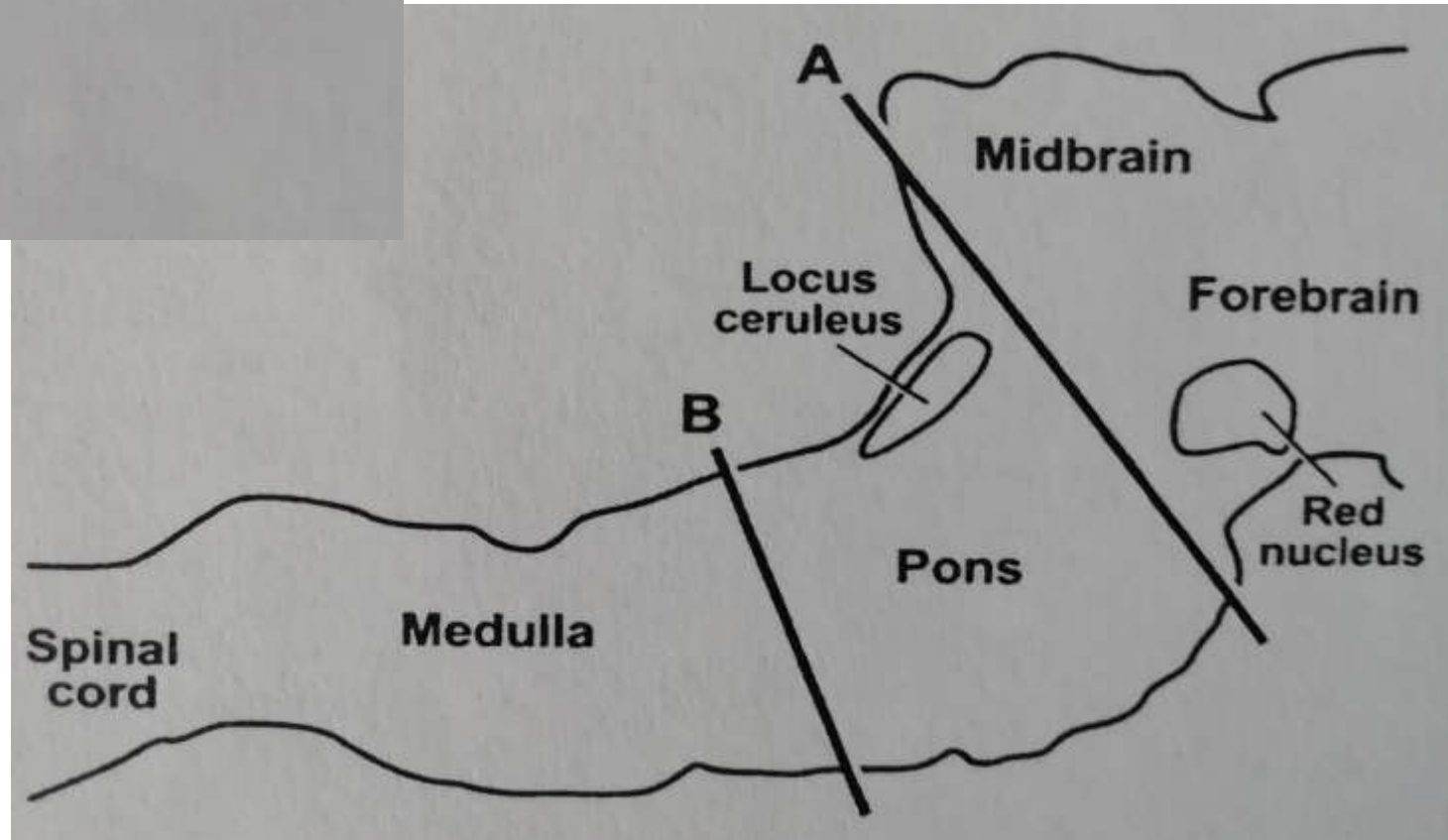


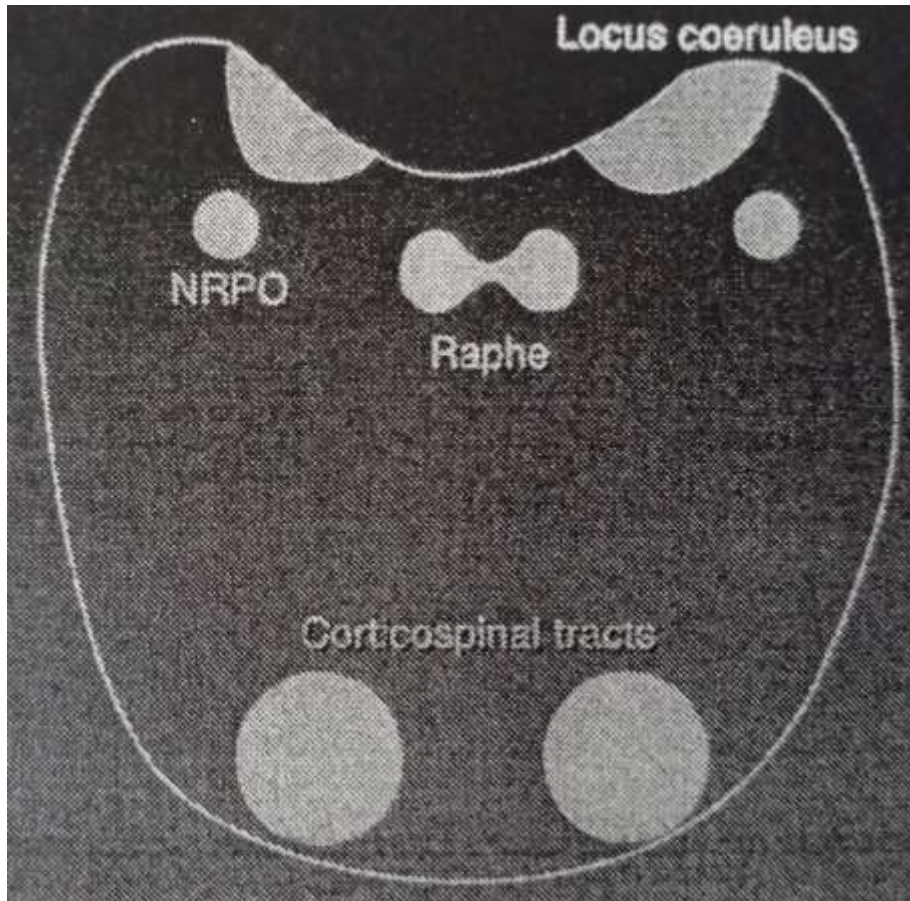




Localization of the REM Generator

- Transection Experiments
- Ablation Experiments
- Unit Recording Studies





➤ **REM Sleep-On Cells: NRPO**

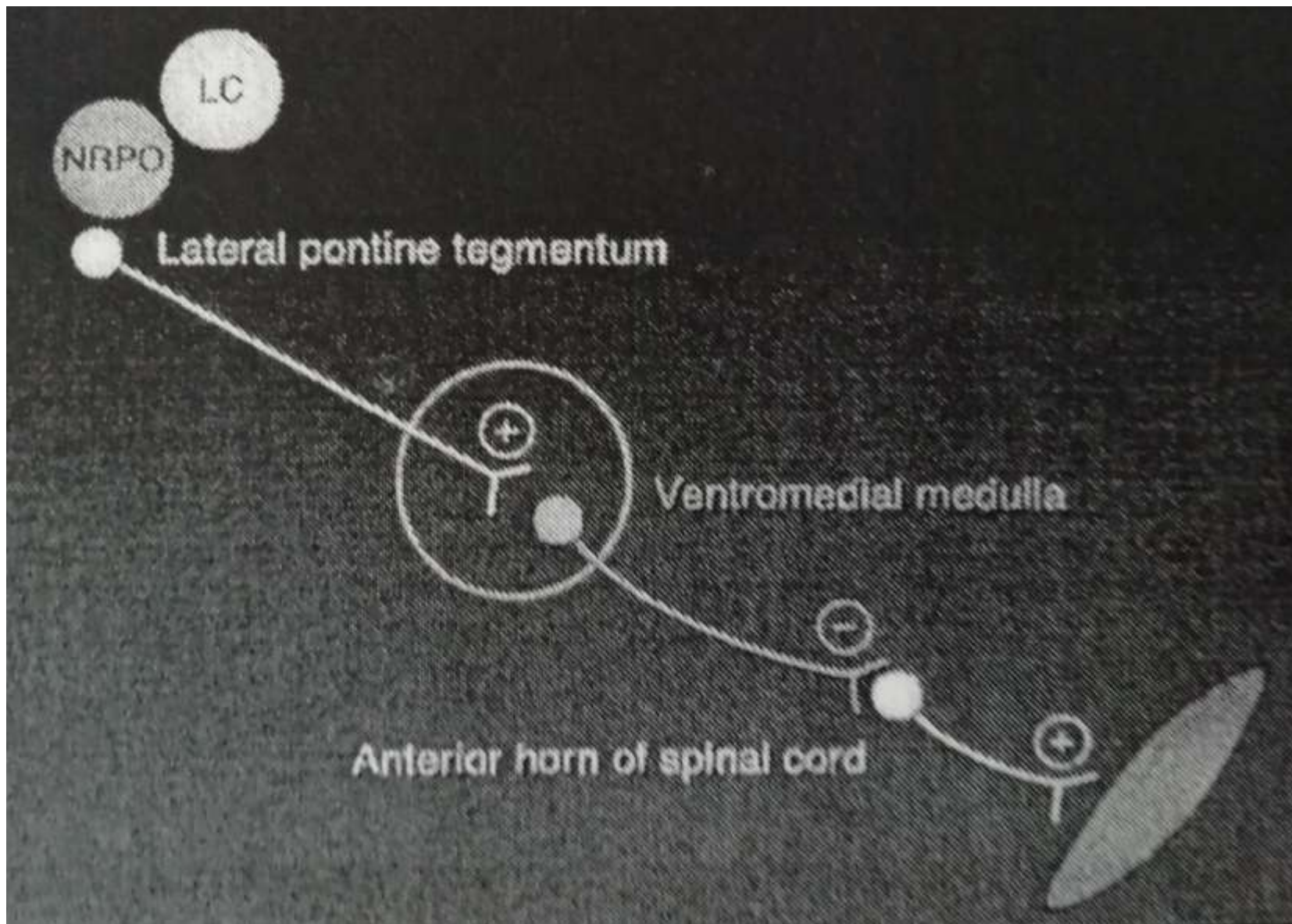
(nucleus reticularis pontis oralis) – Ach

➤ **REM Sleep-Off Cells:**

❖ Locus Caeruleus (NA)

❖ Raphe Nuclei (5-HT)

Descarcă tonic când trează; (foarte) încet în somnul NREM; tăcut în somn REM

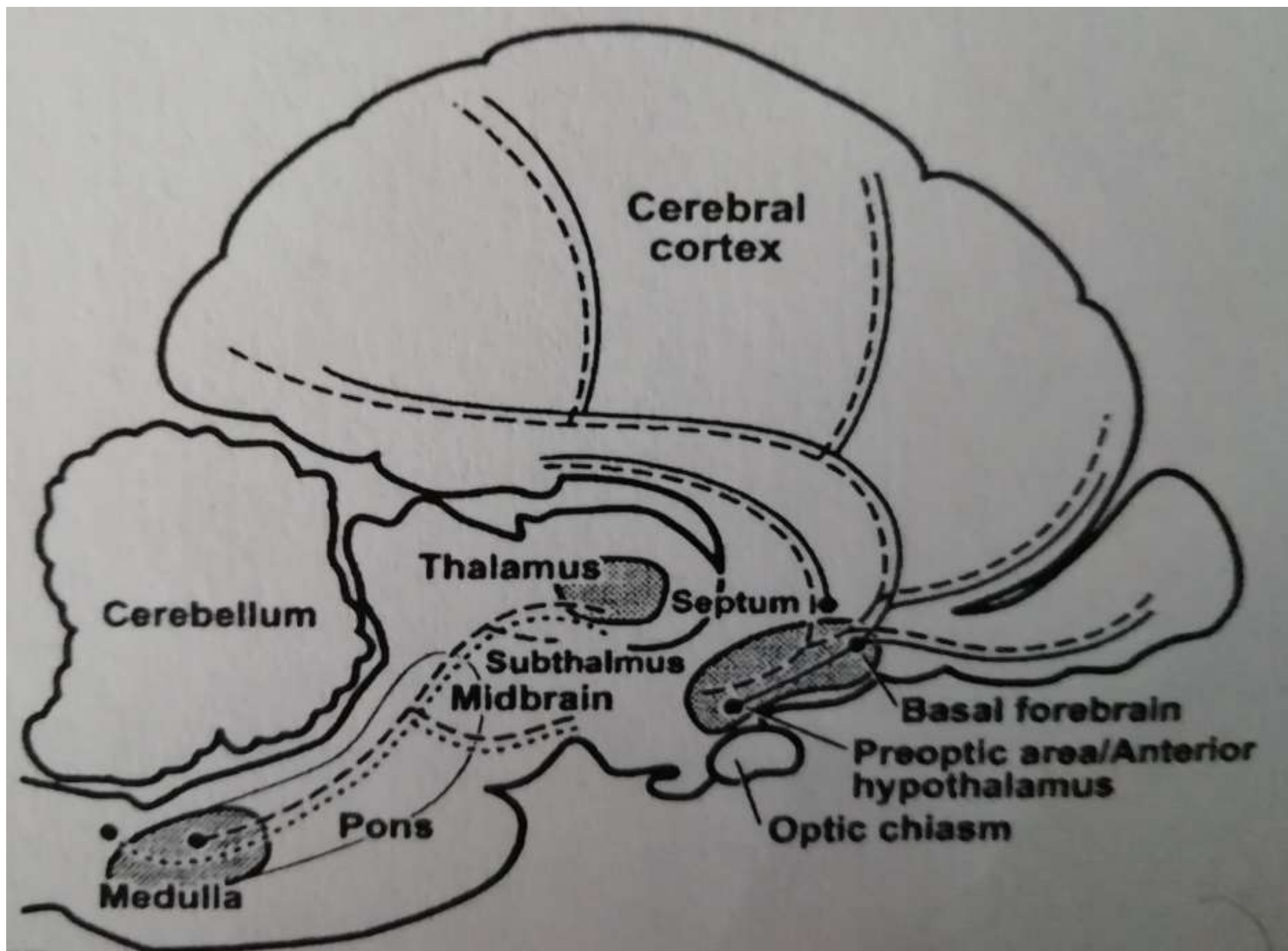


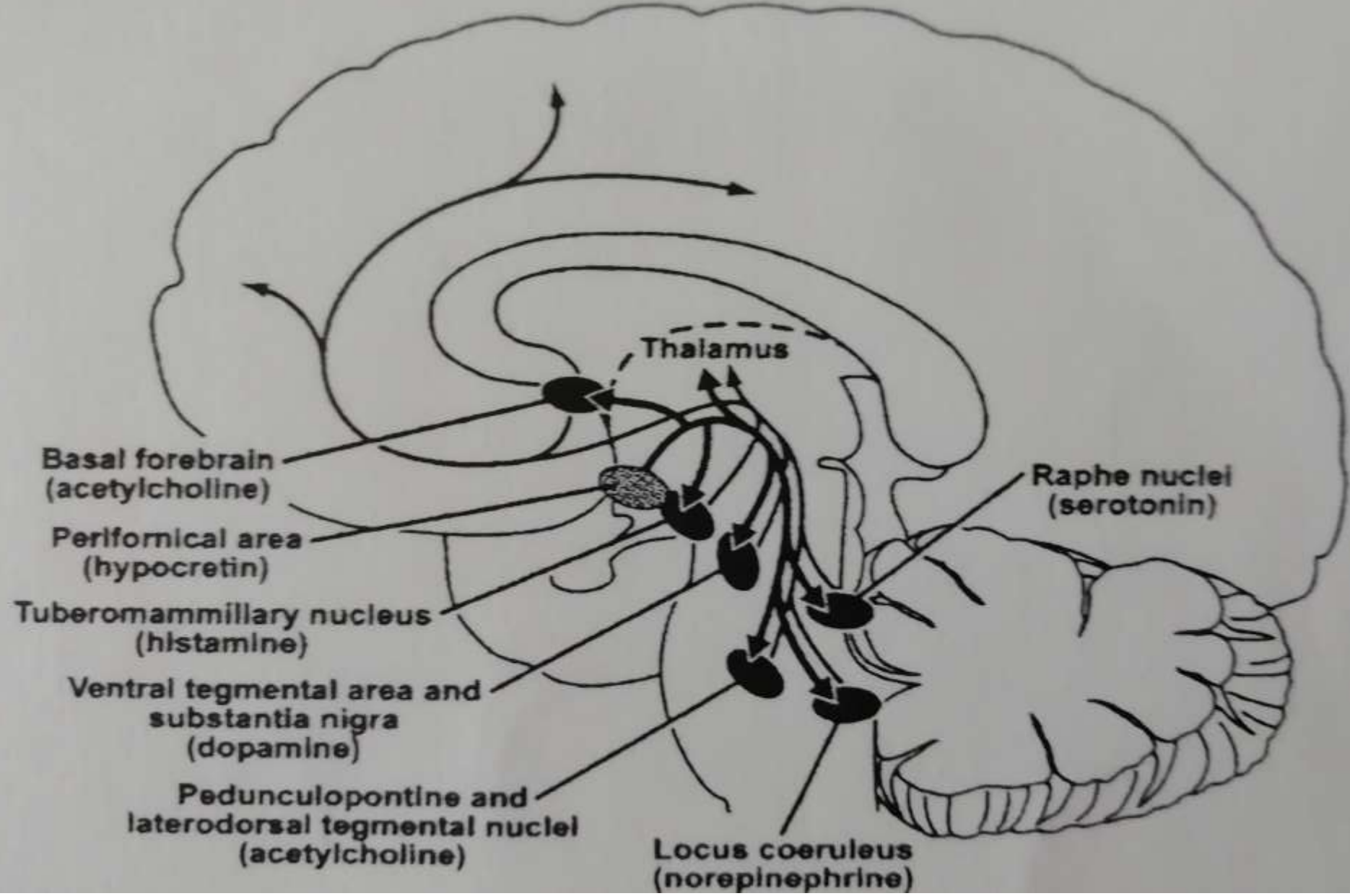
Nu ne putem mișca în timpul somnului REM.

Unde Ponto-Geniculo-Occipitale

- ✓ Generat în tegmentul pontin (zona peribrachială)
- ✓ ACH
- ✓ Inhibat de nucleii rafeului (5-HT)
- ✓ Proiectii către: Mezencefal, Talamus (nuclee geniculate), Cortex (în special occipital)

➤ VIGILENȚĂ



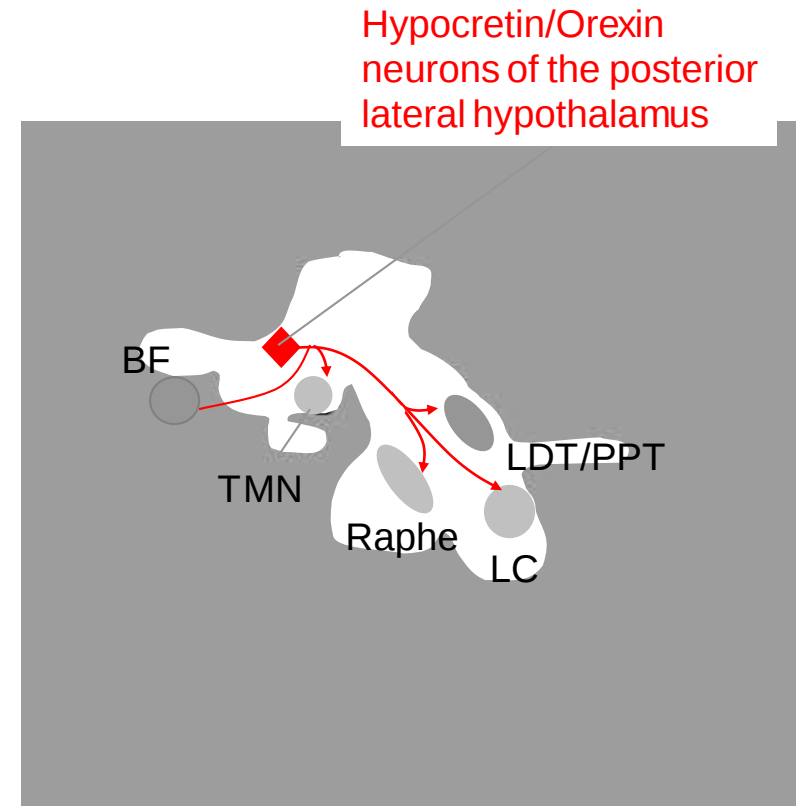
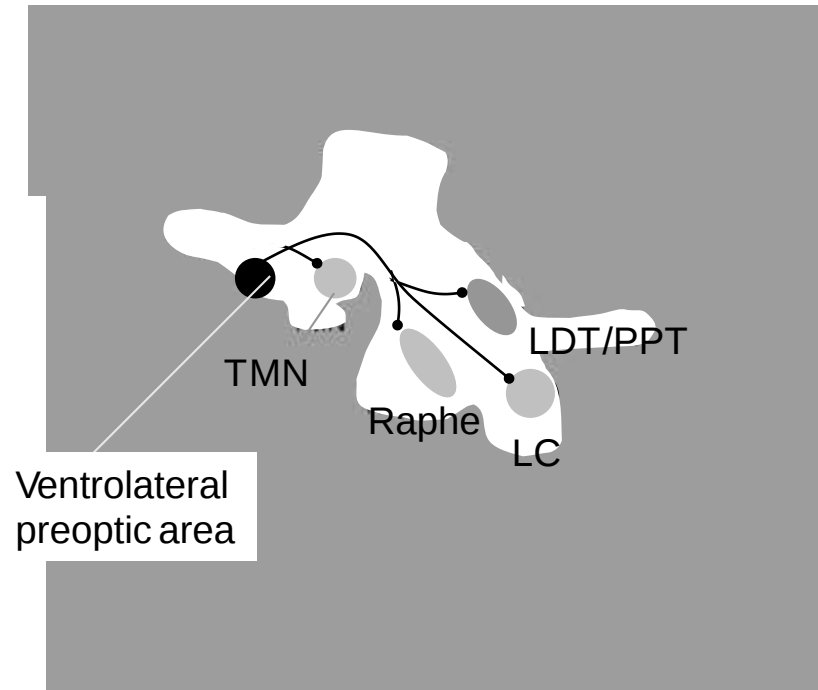


Generatori de somn (non-REM)

- Nucleul medular al tractului solitar
- Nucleus reticularis al talamusului
- Zona preoptică a hipotalamusului anterior
- Zona bazală a creierului - substanța inominată și banda diagonală

Generatori ai starii de veghe

- Formatiunea reticulară mezopontină
- Nucleii talamici nespecifici
- Hipotalamusul posterior
- Zona bazală a creierului



Ventrolateral preoptic area

— — — — —

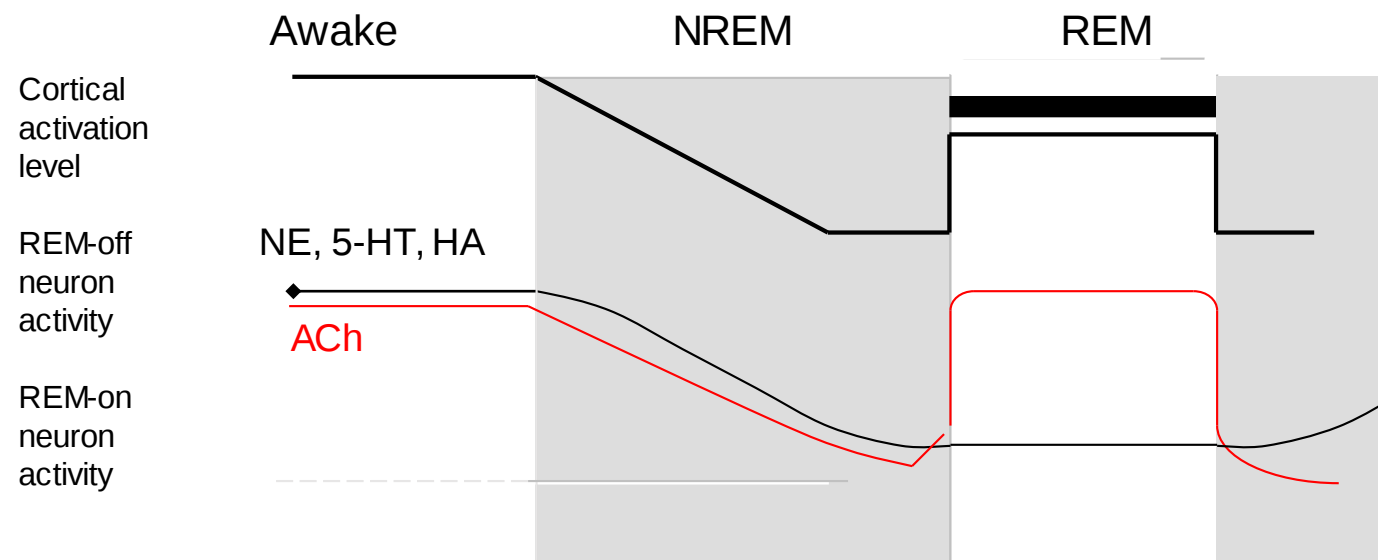
GABA

Cholinergic and monoaminergic arousal systems

+

←

Hypocretin/Orexin neurons of the posterior lateral hypothalamus



Biochimia somnului – Hypocretins (Orexins)

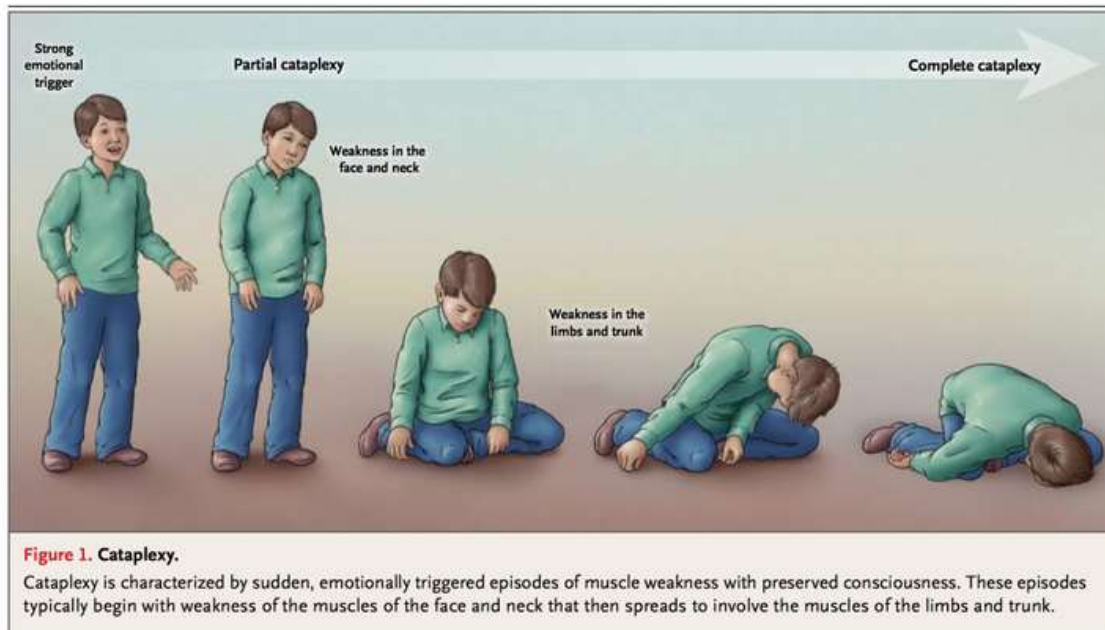
- Neuropeptide sintetizate în hipotalamusul posterolateral
- Proiecții către: sistemul limbic; creierul antero-bazal; tegmentul mezencefalic
- Hcrt-1 și Hcrt-2 de la un precursor comun – Prehipocretina

Receptori:

- HcrtR1 - afinitate mare pentru Hcrt-1
- HcrtR2 - afinitate mare pentru Hcrt-1 și Hcrt-2

NARCOLEPSIE SI CATAPLEXIE

- **Narcolepsia** este o „tulburare cronică a somnului caracterizată prin somnolență copleșitoare în timpul zilei și atacuri bruște de somn”
- **Cataplexia** este o pierdere bruscă și scurtă a tonusului muscular voluntar declanșat de emoții puternice, cum ar fi râsul. Condiția este cel mai frecvent asociată cu narcolepsie. „Intruziunea somnului REM în starea de veghe”



- In dogs, narcolepsy is an autosomal recessive disorder caused by a deletion in the hypocretin (orexin) type 2 receptor gene

Lin et al Cell 1999;98:365-376

- Hypocretin (orexin) knockout mice develop narcolepsy-like symptoms

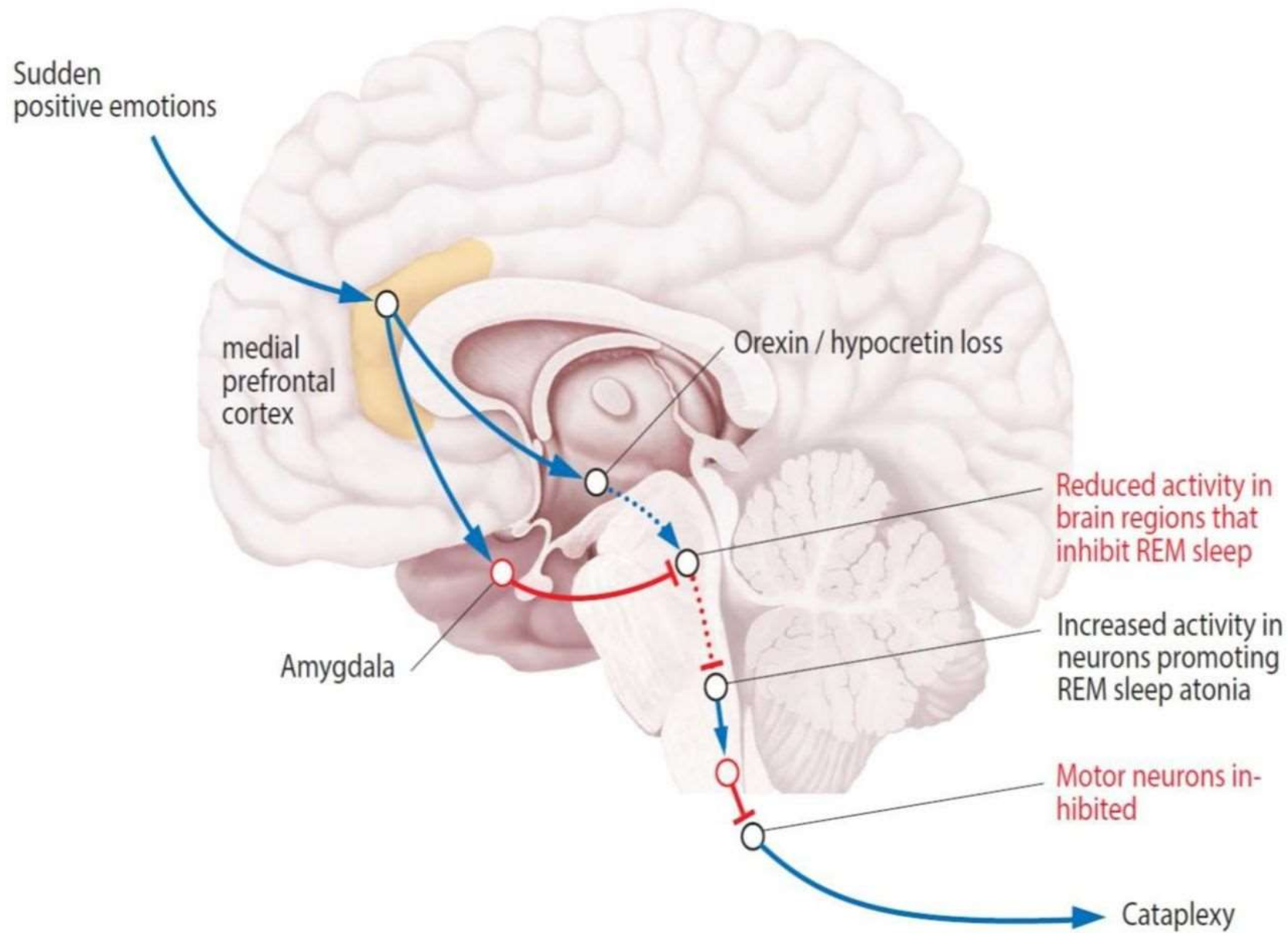
Chemelli et al Cell 1999;98:437-451

Pathology of Hypothalamus in Human Narcolepsy

- 85-95% loss of Hcrt producing neurons in hypothalamus of 4 narcoleptic brains compared to 12 controls
- Increased astrocytes in Hcrt region, suggesting gliosis

Neuron 2000;27:469-474

- Majoritatea narcolepticilor cu cataplexie au niveluri scăzute sau nedetectabile de Hcrt-1 în LCR.



➤ Tratamentul narcolepsiei:

- ❖ Modafinil - promovează starea de veghe. Inhibitor slab al recaptării dopaminei care activează indirect eliberarea de Hcrt și histamină, dar mecanismul precis de acțiune rămâne necunoscut

➤ Tratamentul cataplexiei:

- ✓ Terapia antidepresivă cu doze relativ mici este tratamentul tradițional; acestea funcționează cel mai probabil prin inhibarea somnului REM, predominant prin creșterea concentrațiilor de monoamine din creier
- ✓ Oxibatul de sodiu este probabil cel mai eficient medicament pentru cataplexia severă, administrat înainte de culcare și o dată în timpul nopții; mecanismul său precis de acțiune rămâne obscur.
- ✓ Pitolisantul este un nou agent pentru tratarea somnolenței diurne excesive din narcolepsie, care ajută și la controlul cataplexiei prin creșterea concentrațiilor de histamină din hipotalamus.

Biochimia somnului: alți jucători

➤ **Adenozina**

- ❖ promovează somnul prin receptorii A 1 și A 2A din creierul bazal
- ❖ concentrațiile cresc în timpul stării de veghe, în special în timpul stării de veghe prelungite și duc la creșterea senzației de somnolenta și a somnului de recuperare
- ❖ Cofeina: un antagonist neselectiv al adenozinei

➤ **PROSTAGLANDINE**

- ❖ PGD2 - favorizează somnul
- ❖ PGE2 - promovează starea de veghe

➤ **Îmbunătățesc somnul cu unde lente:**

- ❖ Citokine (IL-1, TNF)
- ❖ GHRH
- ❖ Peptida care induce somnul Delta (Delta Sleep Inducing Peptide)

CEASUL BIOLOGIC

NUCLEUL SUPRACHIASMATIC AL HIPOTALAMUSULUI

Periodicity of the Human Circadian Pacemaker

- Initial data: 24.9 hours
(temporal isolation experiments)
- Recent data: 24.3 hours
(temporal isolation experiments in darkness)

ZEITGEBERS



Free-running cycle



Entrained cycle

24 +
hours

24
hours

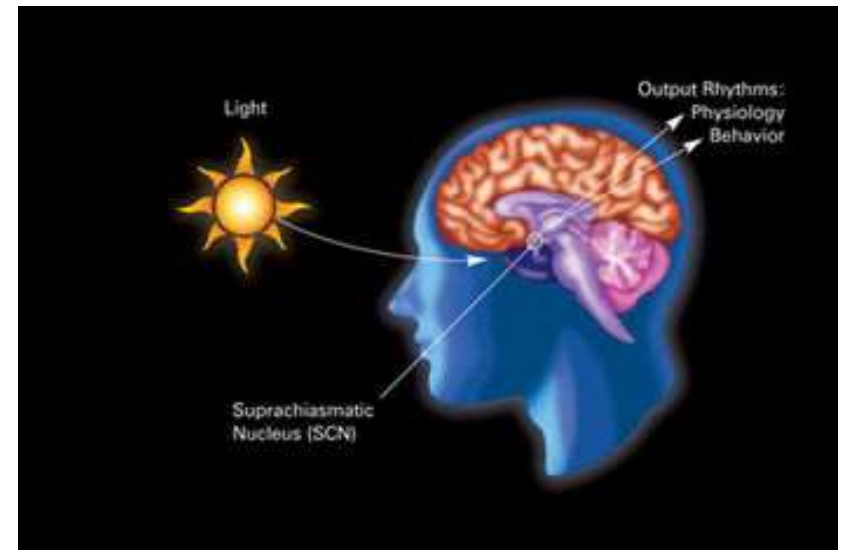
Genetic Control of the Clock

- In drosophila, two genes, *Per* and *Tim*, produce proteins which diffuse back into the nucleus inhibiting their own synthesis
- This provides a molecular oscillation over a circadian cycle
- A mutation in a similar human gene causes familial advanced sleep phase syndrome

Cel mai important Zeitgeber: LUMINA

- O subclasă de celule ganglionare retiniene servește ca fotoreceptori independenți
- Folosesc melanopsina, un pigment fotosensibil
- Nu urmează căile optice clasice
- Se proiectează direct către nucleii suprachiasmatici ai hipotalamusului prin tractul retinohipotalamic

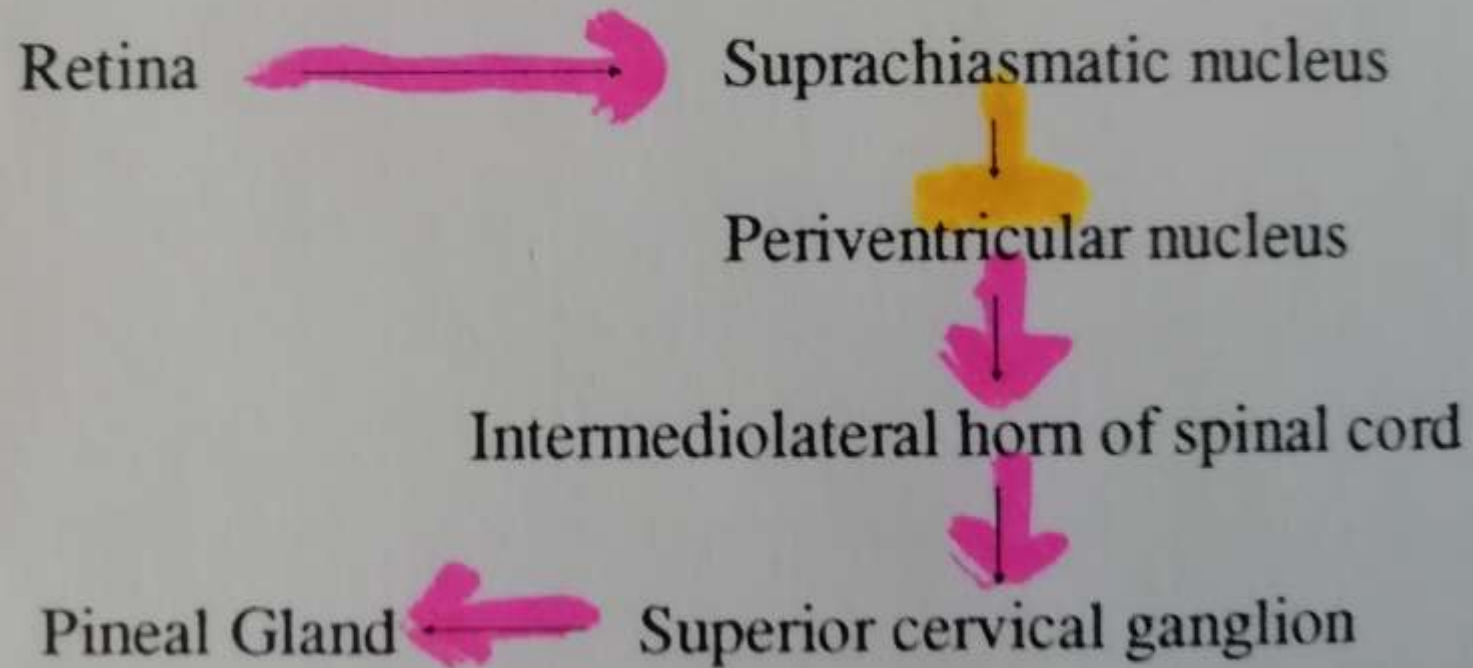
Prin NS hipotalamic, Lumina inhibă secreția de melatonină din glanda pineală.

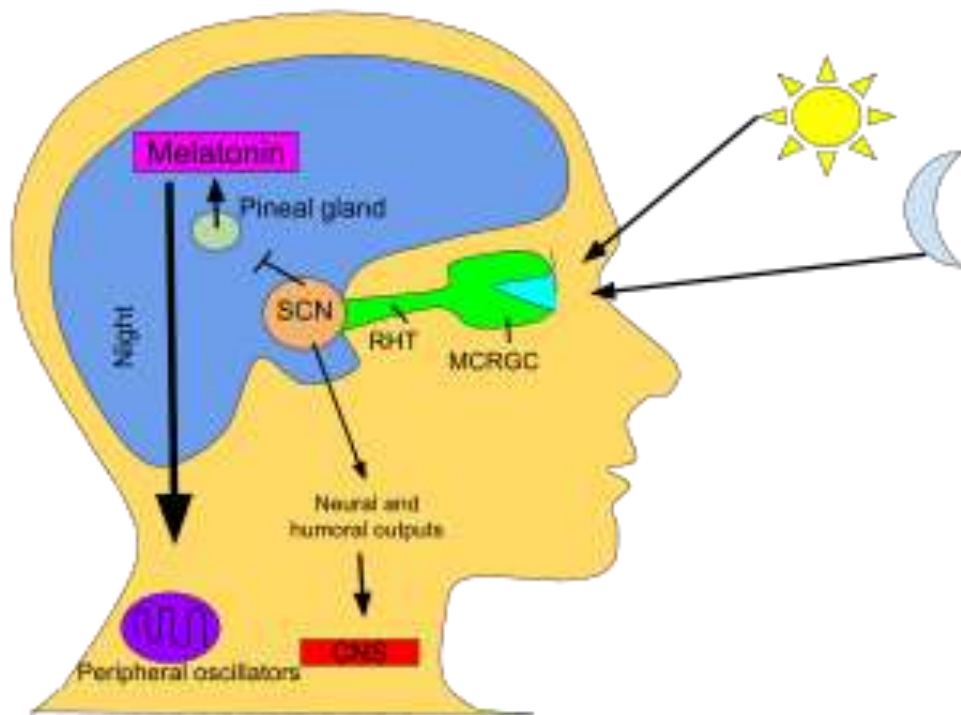


MELATONINA

- Peptide hormone secreted by the pineal gland
- Precursor is serotonin
- Secretion in humans increases in darkness
- Secretion controlled by suprachiasmatic nuclei
- Secretion falls with age
- Melatonin receptors found in suprachiasmatic nuclei

Control of Melatonin





Melatonina acționează, de asemenea, ca un agent de eliminare a radicalilor liberi în mitocondrii și, de asemenea, promovează expresia enzimelor antioxidante

- Receptorul de melatonină 1 (afinitate de legare a melatoninei picomolara) și receptorul de melatonină 2 (afinitate de legare nanomolara): receptori cuplați la proteina G (GPCR)
- ❑ [MT3 sunt doar în amfibii și păsări]
- Legarea melatoninei de receptorul MT1 duce la inhibarea producției de AMPc și a protein-kinazei A (PKA).
- Activarea receptorului MT2 inhibă producția de AMPc și cGMP.
- Receptorii melatoninei se găsesc în tot corpul în locuri precum creierul, retina, sistemul cardiovascular, ficatul și vezica biliară, colonul, pielea, rinichi etc.
- Efectele melatoninei care favorizează somnul sunt legate de activarea receptorului MT1 în nucleul suprachiasmatic (SCN), care are un efect inhibitor asupra activității creierului.



me: okay time to sleep

my brain:



**OH, THE NEED TO SLEEP BUT CAN'T SLEEP
SCUMBAG BRAIN MEME FOR THE 1,765TH TIME?**



YEP, STILL FUNNY