



Uyku-Uyanıklık Döngüsündeki Nöral Mekanizmalar

Prof. Dr. Sevda İsmailoğulları

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku Bozuklukları Merkezi, Kayseri

GİRİŞ

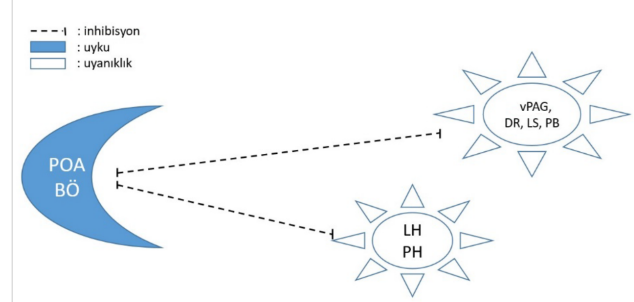
Aristonun zamanından 20. yüzyılın başlarına kadar, çoğu filozof uykunun sadece azalmış duyuşal girdininin ve düşük beyin aktivitesinin bir sonucu olduğunu düşünmüştür. Fakat uyku biyolojisine bakış açıları son yıllarda çarpıcı bir şekilde değişmiş ve araştırmacılar artık uyanıklık, hızlı göz hareketleri (rapid eye movements; REM) uykusu ve REM olmayan (non-REM, NREM) uykunun oluşumunu ve zamanlamasını düzenleyen birçok beyin sistemi tanımlamışlardır.

Uyku-uyanıklık kontrolü, beyinde yaygın olarak dağılmış birden fazla merkez tarafından sağlanır. Tarihsel olarak, asendan retiküler sistemin monoaminerjik ve kolinerjik nöronları ilk keşfedilenlerdir. Gama aminobütirik asit kullanan (GABAerjik) ve glutamaterjik sistemlerin uyanıklık ve uykuyu sağlamadaki rolleri nispeten yakın zamanda anlaşılmıştır.

UYANIKLIK VE UYKUYA GENEL BAKIŞ

Yakın geçmişte, 1920'li yıllarda bir 'ensefalitis letarjika' salgını olmuş ve etkilenen hastalar aylarca günde yirmi saatten fazla uyumuştur. Viyanalı nörolog Constantin von Economo, bu hastaların orta beyin ve arka hipotalamuslarında (posterior hypothalamus, PH) lezyonları olduğunu keşfetmiş ve bu bölgelerin uyanıklığı sağlayan devreler içerdiğini öne sürmüştür (von Economo, 1930). Sonraki yıllarda Moruzzi ve Magoun, anestezi uygulanmış kedilerde retiküler formasyon uyarımının elektroensefalografisi (EEG) yavaş aktiviteden hızlı aktiviteye çevirdiğini bulmuştur (Moruzzi ve Magoun, 1949). Bu çalışmalar daha çok uyanıklık merkezleri ile ilgilidir. Bundan 40 yıl sonra uykudan sorumlu alanlarla ilgili ilk çalışmalar gelmeye başlamıştır. Sallanon ve arkadaşları, 1989 yılında yaptıkları çalışmada preoptik alan (POA) lezyonunun insomni yaptığını ve GABA agonisti müsımol (mantarlardan ayrıştırılan zehirli, psikoaktif madde) verilmesinin insomniyi düzelttiğini yayınlamışlardır (Sallanon ve ark., 1989). Uyku esnasında aktif olan nöronlar ise bundan yedi yıl sonra 1996'da Sherin ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Ventrolateral preoptik (VLPO) alan nöronlarının uyku esnasında aktifleştiği, bu nöronlarda biriken Fos proteini miktarının uyku miktarı ile oranına bakılarak anlaşılmıştır; uykusu fazla olan kemirgenlerde Fos boyalı nöronların daha fazla olduğu görülmüştür (Sherin ve ark., 1996).

Uyku-uyanıklık döngüsünde sistem kabaca uyanıklık ve uykuyu sağlayan sistemlerin karşılıklı inhibisyonuna dayanır. Uykuyu sağlayan sistemler uyanıklığı sağlayan sistemleri engellediğinde uyku gerçekleşir, uyanıklığı sağlayan sistemler uykuyu sağlayan sistemleri engellediğinde ise uyanıklık gerçekleşir (Şekil 1). Uykuyu sağlayan sistemler GABA ve galanin aracılığıyla uyanıklık merkezlerini engeller. Uyanıklık merkezleri ise asetilkolin, norepinefrin ve serotonin aracılığıyla uyku merkezlerini engeller (Scammell ve ark., 2017).



Şekil 1. Uyanıklık ve uykuyu sağlayan sistemlerin karşılıklı inhibisyonu (BÖ: bazal önbeğin; DR: dorsal rafe; LH: lateral hipotalamus; LS: lokus seruleus; PH: arka hipotalamus; PB: parabrakial; POA: preoptik alan; vPAG: ventral periakvaduktal gri madde).

Uyku-uyanıklık döngüsü; uyanıklıktan, NREM uykusuna ve ardından REM uykusuna doğru ilerler. Bu dönemlerin her biri karmaşık bir düzenleme yoluyla birden fazla nöron grubu tarafından kontrol edilir. Son yıllarda yeni moleküler genetik araçlar sayesinde, uyku-uyanıklık kontrolünde yer aldığı bilinen kolinerjik ve monoaminerjik sistemlere ek olarak yeni GABAerjik ve glutamaterjik sistemler keşfedilmiştir (Gompf ve Anaclet, 2020). Aşağıda, son yıllardaki gelişmeler ışığında uyanıklık, NREM ve REM uykusunu oluşturan nöral mekanizmalar anlatılacaktır.

UYANIKLIĞIN DÜZENLENMESİ

Uyanıklık esnasında oluşan kortikal durum, uyanıklığı sağlayan birden fazla nörokimyasal sistemin aktivitesi ile oluşur. Bunlardan bazıları asendan retiküler aktive edici sisteme (ARAS) aittir. Bu nörokimyasal sistemler; serotonerjik nöronları içeren dorsal rafe (DR) çekirdeği, noradrenerjik nöronları içeren lokus seruleus (LS), pontstaki kolinerjik nöronlar, medial parabrakial (PB) çekirdeğinin glutamaterjik nöronları (Anaclet ve ark., 2014) ve ventral tegmental alanın (VTA) dopaminerjik nöronlarıdır (Şekil 2) (Eban-Rothschild ve ark., 2016). Diğer sistemler bazal ön beyindeki (BÖ) kolinerjik nöronlar, tüberomamiller çekirdekteki (TMÇ) histaminerjik nöronlar ve hipotalamustaki (HT) GABAerjik ve hipokretinerjik (oreksin) nöronlardır (Şekil 2) (Fort ve ark., 2009; Herrera ve ark., 2016). Bu sistemler talamusa ve neokortekse geniş uzantıları yoluyla uyanıklığı sağlar (Fort ve ark., 2009). Talamusun paraventricüler bölgesi de uyanıklık için kritik öneme sahiptir. Farelerde canlı ortamda (in vivo) fiber ışıkölçer (fotometre) ve çok kanallı elektrofizyolojik kayıtlar kullanarak yapılan bir çalışmada, paraventricüler talamusun glutamaterjik nöronlarının uyanıklık sırasında yüksek aktivite sergilediği rapor edilmiştir (Ren ve ark., 2018).