**Hoofdstuk 9: Slaap en biologische ritmes**

* P 321 – 328: Biologische klokken behoort NIET tot de leerstof

1. Een fysiologische en gedragsbeschrijving van de slaap:

* + **A. fasen van de slaap:**
    - Slaap is gedrag 🡪 dit kan raar zijn omdat we gedrag eigenlijk zien als activiteiten die bewegingen inhouden. Behalve snelle oogbewegingen die gepaard gaan met een bepaald stadia is er geen spreke van beweging tijden de slaap.
    - Slaap wordt gekarakteriseerd door de nood van slaap die ervoor zorgt dat we op zoek gaan naar een rustige, warme en comfortabele plaats en hier blijven voor een aantal uren. We zien slaap als een staat van bewustzijn.
    - Men meet best menselijke slaap in een slaap labo. Een slaaplabo (meestal in een universiteit of medisch centrum) bestaat uit 1 of meerdere kleine slaapkamers met een observatiekamer ernaast waar de experimentator s’nachts verblijft.
    - De experimentator bereidt de slaper voor op electrofysiologische metingen door elektroden op de schedel te kleven om de electroencefalogram (EEG) te monitoren en op de huid om spieractiviteit te mete n, opgenomen als de ELEKTROMYOGRAM (EMG).
    - Er zitten ook elektroden rond de ogen om oogbewegingen te meten, opgenomen als de ELEKTRO-OCYLOGRAM (EOG)
    - Dus: Verschillende metingen:

EEG(= electroencephalogram): metingen vanaf de hoofdhuid van potentiaalschommelingen

EMG (= electromyogram): metingen van de spieractiviteit

EOG (= electro-oculogram): metingen van de oogbewegingen

Daarbovenop kunnen andere elektroden en transducerde apparaten gebruikt worden om automatische metingen te monitoren zoals hartslag, transpiratie en veranderingen in de mogelijkheid van de huid om elektriciteit te geleiden.

HB p.297 figuur 9.1: een subject klaargemaakt voor een nacht in het slaaplabo

* + - De verschillende stadia worden gekarakteriseerd door EEG (= opmeting van potentiaalschommelingen vanaf de hoofdhuid. Kan ook gemeten worden in de cortex of in de hersenen zelf maar dan gaat het niet meer om EEG) EEG: weerspiegeling van de activiteit in de cerebrale cortex: elektroden (= elektrische gevoelpunten) 🡪 2 plaatsen nodig om een potentiaal verschil te kunnen registreren: plaatsen ten opzichte van elkaar afzetten= bipolair. Er bestaan ook unipolaire metingen met 1 indifferent elektrode
    - Alle schommelingen hebben een welbepaald golfpatroon
    - ***Wakker zijn 🡪 2 patronen van activiteit***

1. ALFA ACTIVITEIT : α-golven: regelmatig gemiddelde golven met frequentie 8 – 12 Hz (= pieken/ seconden)= trage activiteit: gevolg van een hoge mate van synchroniciteit (= grote groepen van corticale neuronen actief). Deze golven kunnen optreden met de ogen open, maar worden vaker geregistreerd bij gesloten ogen. De hersenen produceren deze activiteit wanneer de persoon zich in rust bevindt en niet aroused of opgewonden is en niet bezig is met zware mentale activiteit (zoals probleemoplossen).
2. BETA ACTIVITEIT: β-golven: lage amplitude golven met frequentie 13 – 20 Hz: onregelmatiger: hogere arousal 🡪 intensere hersenactiviteit: minder synchronisatie (vb.: liggen 🡪 rechtop zitten).

Desynchronisatie: vele verschillende neurale circuits in de hersenen zijn actief informatie aan het verwerken, desynchronische activiteit treedt op wanneer de persoon alert en aandachtig is voor gebeurtenissen in de omgeving of actief aan het denken is.

HB p.297 figuur 9.2: EEG opname in de stadia van de slaap

|  |  |
| --- | --- |
| **Electromyogram (EMG)** | Een elektrische potentiaal gemeten van een elektrode geplaatst op of in een spier. |
| **Electro-oculogram (EOG)** | Een elektrische potentiaal van de ogen, gemeten door een reeks van elektroden geplaatst op de huid rond de ogen; detecteert oogbewegingen. |
| **Alpha activity** | Egale elektrische activiteit van 8 – 12 HZ, gemeten in de hersenen, in het algemeen geassocieerd met een staat van relaxatie. |
| **Beta activity** | Onregelmatige elektrische activiteit van 13 – 30 Hz gemeten in de hersenen, in het algemeen geassocieerd met een staat van arousal/ opwinding. |

* + - * + ***Stadium 1: trage golfslaap:***

THETA ACTIVITEIT: Theta-golven (3.5 – 7.5 Hz)

↓

Deze golven wijzen erop dat het vuren van neuronen in de neocortex meer gesynchroniseerd is.

Dit stadia is de overgang tussen slaap en wakker zijn, van tijd tot tijd zullen de oogleden open en toe gaan en de ogen rollen naar boven en naar beneden.

* + - * + ***Stadium 2:***

Treedt ongeveer 10 minuten na het bereiken van Stadia 1 op (bij de pp)

Slaapspoeltjes: opstoten van thalamische activiteit

Frequentie 12 – 14 Hz

Dit is een onregelmatig stadia, gekenmerkt door:

* **Theta activiteit**
* **slaapspoeltjes** (= korte opwellingen van golven van 12 – 14 Hz die tussen 2 en 5 keer per minuut voorkomen tijdens stadia 1-4)
* **K complexen** (= plotselinge, scherpe golfvormen, treden 1x per minuut op en komen enkel voor tijdens stadium 2 (i.t.t. slaapspoeltjes) maar vaak kunnen ze getriggerd/geleverd worden door lawaai, zeker onverwacht lawaai)

K complexen getriggerd door een auditieve stimulus, representeren een inhiberend mechanisme dat wsl de slaper bewaakt tegen wakker worden.

Onderzoek wijst uit dat de K complexen de voorlopers zijn van de delta-golven

Tijdens deze stadia slaapt de persoon rustig, maar wanneer hij hier gewekt wordt zal hij rapporteren dat hij niet aan het slapen was.

* + - * + ***Stadium 3:***

Treedt ongeveer 15 minuten later op na het bereiken van stadia 2 (bij de pp)

DELTA ACTIVITEIT: Delta-golven: activiteit minder dan 3.5 Hz (20 – 50 %)= hoge amplitude

= diepe slaap moeilijker om wakkeer te worden

* + - * + ***Stadium 4:***

Delta-golven: meer dan 50%

Het onderscheid tussen stadia 3 en 4 is niet zo duidelijk. Bij stadia 3 is er 20 – 50% van de tijd sprake van delta-activiteit en bij stadia 4 is dat 50% van de tijd.

Stadia 3 en 4 worden de **slow-wave sleep** genoemd (door de slow-wave EEG activiteit). De belangrijkste bron van slow-wave activiteit tijdens de slaap zijn trage slingeringen/ trillingen/schommelingen van minder dan 1 Hz. Elke slingering bestaat uit een enkele hoge amplitude bifasische (neer en op) golf van iets minder dan 1 Hz:

1ste deel van de golf= **down state**: periode van inhibitie: neuronen in de neocortex zijn stil 🡪 neocorticale neuronen kunnen rusten

2de deel= **up state**: periode van excitatie: de neuronen vuren kort en in grote mate

De andere componenten zoals slaapspoeltjes, K-complexen en delta-golven zijn gesynchroniseerd met deze slingeringen

De slingeringen spelen een belangrijke rol bij het leren en geheugen

= de diepste stadia van de slaap: enkel luide geluiden kunnen de persoon wakker maken 🡪indien dan gewekt: verward en groggy

Indien men dan vraagt of de persoon gedroomt heeft zegt hij/zij wsl nee, maar als ze nadenken ervaren ze toch enige gedachte, een beeld of een bepaalde emotie.

* HB p.298 figuur 9.3: EEG en Single-cell activiteit 🡪 EEG opname en single-cell opname van de neocortex van een slapende kat. 3 trage schommelingen worden getoond aan de rechtse kant van de figuur. Elke schommeling bestaat uit een inhibitorische hyperpolariserende stille fase (down state) gevolgd door een excitatorische depolarizerende fase tijdens welke het neuron in hoge mate vuurt (up state).
  + - * + 90 minuten na het beginnen van de slaap en ongeveer 45 minuten na het inzetten van stadium 4) is er een plotse verandering in een aantal fysiologische metingen:

Het EEG is merendeels gedesynchroniseerd met een bestrooiïng van theta golven (lijkt op stadium 1)

De ogen bewegen naar beneden en boven onder het ooglid (zien we via EOG)

Het EMG is stil: er is een verlies van spierspanning, tijdens de REM-slaap is een persoon verlamd.

↓

***REM (rapid eye movements) slaap:***

Theta-golven + β-golven

= tijdens de REM-slaap reageert een persoon niet op geluiden maar wel op betekenisvolle stimuli (vb: geluid van zijn/haar naam) 🡪indien dan gewekt: alert en aandachtig

Wanneer men gewekt wordt tijdens de REM-slaap kan men zijn droom rapporteren, want tijdens deze fase droomt men. De droom is in de vorm van een narratief/verhaal. Er is een verhaalachtige vooruitgang van de gebeurtenissen.

Tijdens REM-slaap zijn we verlamd, de meeste spinale en craniale motor neuronen worden dan sterk geïnhibeerd. (degenen die ademhaling en oogbeweging controleren worden gespaard)

Op hetzelfde moment zijn de hersenen zeer actief.

De cerebrale bloedstroom en zuurstofconsumptie zijn versneld.

Tijdens de meeste perioden van de REM-slaap is er sprake van (gedeeltelijke) erecties bij mannen (onafhankelijk van seksuele arousal) en meer vaginale secretie bij vrouwen, dit moet niet steeds gepaard gaan met seksuele gedachten. Zowel mannen als vrouwen kunnen ook een orgasme ervaren tijdens de slaap.

Als er erectieproblemen zijn kunnen we met een bepaalde techniek nagaan of dit psychologische oorzaken heeft door te kijken of er erecties optreden tijdens de nacht. Dan worden de erectiestoornissen niet veroorzaakt door fysiologische problemen zoals zenuwschade of een sirculatiestoornis.

* + - * + De rest van de nacht is er een afwisseling tussen de REM-slaap en de niet-REM-Slaap. Elke cyclus is ongeveer 90 minuten lang, waarvan 20-30 minuten REM slaap.

Ongeveer 4 – 5 Rem-fases in een nacht.

* + - * + Slapen:

Paradoxale slaap: oogleden beginnen te bewegen en we registreren β-golven op het Eeg wat er op zou wijzen dat men wakker wordt, maar men slaapt nog steeds

* + - * + **HB p.299 figuur 9.4: Slaapstadia gedurende 1 nacht**

Verticale as: EEG activiteit

Tijdens REM-slaap zijn we verlamd, de meeste spinale en craniale motor neuronen worden dan sterk geïnhibeerd. (degenen die ademhaling en oogbeweging controleren worden gespaard)

Op hetzelfde moment zijn de hersenen zeer actief.

De cerebrale bloedstroom en zuurstofconsumptie zijn versneld.

De REM-slaap en stadium 1 zijn op dezelfde lijn geplaatst omdat gelijkaardige patronen van EEG activiteit zich voordoen op dit moment.

Meeste slow-wave sleep (stadia 3 en 4) treedt vooral op tijdens het eerste deel van de nacht

Op latere moment bevat de niet-REM slaap meer en meer stadium 2 slaap en de REM slaap wordt verlengd.

1= als mensen gaan slapen

Als men ouder wordt gaat men later slapen, foetussen slapen bijna continu en bevinden zich bijna continu in de REM-slaap

Slaapbevorderende middelen:

Benzodiazepines: men moet er voor zorgen dat ze niet steeds actief zijn. Deze middelen zorgen voor een grotere relaxatie waardoor het gemakkelijker wordt om in slaap te geraken. Maar het is misleiden om hier te spreken van slaapmiddelen want het gaat hier niet om natuurlijke slaap

Alcohol: helft je ontspannen waardoor je sneller kan inslapen. Mensen die vaak alcohol drinken zullen geen normale slaaparchitectuur meer vertonen. Alcoholici hebben vaak ook last van slaapproblemen

* + - * + Het feit dat de REM-slaap optreedt na regelmatige intervallen van 90 minuten suggereert dat er een hersenmechanisme is dat in staat voor het veroorzaken van de REM-slaap en de slow-wave sleep. Normaal moet een periode van slow-wave sleep voorafgaan aan REM-slaap.

Daarbij komt nog dat er een minimale periode moet zijn na iedere REM-slaap waarin REM-slaap zich niet voor kan doen. De natuur van de REM-slaap wordt gecontroleerd door een ‘klok’ in de hersenen, die ook de activiteit cyclus controleert die verdergaat tijdens het wakker zijn.

HB p.299 tabel 9.1: principiële karakteristieken van REM en slow-wave sleep.

* + - * **B. Mentale activiteit tijdens de slaap:**
        + Slaap is geen stadium van bewusteloosheid, maar een actief hersenproces. Je mag dus niet verwijzen naar slaap als een periode van onbewustheid
        + De hoeveelheid van cerebrale bloedstroom in de menselijke hersenen tijdens de REM-slaap is hoog in de visuele associatie cortex ( reflecteert de visuele hallucinaties) maar laag in de primaire visuele cortex ( de ogen ontvangen geen visuele input) en de prefrontale cortex.
        + Mentale activiteit kan optreden tijdens de REM-slaap en de slow-wave sleep. De meest schrikwekkende nachtmerries treden vaak op tijdens de slow-wave sleep
        + Dromen worden gekarakteriseerd door goede visuele beelden maar zijn slecht georganiseerd in de tijd
        + De oogbewegingen die gemaakt worden tijdens de REM-slaap zijn gerelateerd aan de visuele beelden doe optreden terwijl we dromen. De hersenmechanismen die geactiveerd worden tijdens het dromen zijn diegene die geactiveerd zouden worden als de gebeurtenissen in de droom echt zouden optreden

2. Slaapaandoeningen:

* + Kunnen een significante impact hebben op onze kwaliteit van leven en hoe we ons voelen als we wakker zijn.
* **A. Slapeloosheid (= insomnia):**
  + - Ongeveer 25% van de mensen heeft af en toe te maken met slapeloosheid en 9% regelmatig
    - Beperkingen voor een definitie:

1. Er bestaat geen enkelvoudige definitie van slapeloosheid die je kan toepassen op alle mensen, de hoeveelheid slaap die iemand nodig heeft varieert 🡪 definiëren in relatie tot iemands specifieke slaapnoden. (vb: een korte slaper kan uitgerust zijn na 5 uur slaap en een lange slaper kan nog moe zijn na 10 uur slaap)

2. Onbetrouwbaarheid van zelfrapporteringen 🡪 is een van de weinige medische problemen die behandeld wordt zonder het hebben van directe klinische evidentie voor het bestaan van het probleem. Vaak onderschatten deze mensen met slapeloosheid de hoeveelheid slaap die ze effectief hebben. Ze krijgen slaapmedicatie op basis van hun eigen beschrijving van de symptomen.

Onderzoek van Rosa en Bonnet: men vergeleek de hoeveelheid slaap van een groep mensen die kloegen over slapeloosheid en een groep die dat niet deed. Ze vonden geen verschil tussen de 2 groepen.

↓

Wel: verschillen in persoonlijkheid bij personen die klagen en personen die niet klagen

* Vele jaren was het doel van slaapmedicatie om mensen in slaap te doen vallen, maar eigenlijk is het doel van slaapmedicatie om mensen de volgende dag frisser te laten voelen. Als een medicijn mensen in slaap brengt maar hen de volgende dag groggy maakt en moeilijkheden geeft bij de concentratie, dan is het eerder slechter dan nutteloos.

De meeste medicijnen tegen slapeloosheid hebben net dit effect. Daarna is men gaan beseffen dat de echte evaluatie van slaapmedicatie de volgende dag moet gebeurten tijdens het wakker zijn.

* + - = niet in slaap geraken (vaak omwille van psychologische redenen), men moet in relaxatie geraken om af te kunnen dalen naar de slaap. Wanneer er sprake is van arousal of agitatie door bijvoorbeeld piekeren kan men niet inslapen.
    - Dit kan verschillende oorzaken hebben, moeilijk om iets aan te doen.
    - SLAAPAPNEU =

Dit is een speciale vorm van slapeloosheid doordat men niet kan slapen en ademen tegelijk.

Bijna alle mensen, zeker degenen die snurken, hebben tussendoor episodes van slaapapneu, maar niet in die hoeveelheid dat het interfereert met de slaap.

Er zijn periodes waarin men stopt met ademen: relaxatie van het strottenhoofd en de keel waardoor de longen geblokkeerd worden 🡪 onderbroken ademhaling wat resulteert in herhaaldelijk wakker worden. Meer arousal nodig om terug in musculariteit te geraken 🡪 wanneer deze persoon wakker wordt heeft hij het gevoel alsof hij onvoldoende heeft geslapen. Ze voelen zich slaperig en groggy overdag.

Tijdens een periode van Slaapapneu stimuleert het niveau van carbon dioxide in het bloed de chemoreceptoren, hierdoor ontwaakt de persoon en hapt hij naar lucht. Het niveau van zuurstof keert dan terug naar normaal, de persoon valt terug in slaap en de cyclus begint opnieuw.

Wordt in vele gevallen veroorzaakt door een versperring van de luchtwegen die met een operatie hersteld kan worden en waarbij men zorgt dat de luchtwegen open blijven of een apparaat dat op het gezicht van de slaper wordt vastgemaakt en dat lucht onder druk geeft zodat de luchtwegen open blijven. (p 302).

Diagnose en behandeling van de stoornis moeten zo vroeg mogelijk beginnen.

Een studie toont aan dat de periodes van Anoxie tijdens de Slaapapneu neuronen kunnen beschadigen die een belangrijke rol spelen bij het wakker zijn en alert zijn.

Uit onderzoek bleek dat muizen blootstellen aan korte, intermitterende perioden van lage atmosferische zuurstof zorgde voor degeneratie van noradrenerge en dopaminerge neuronen in de middenhersenen en pons.

Hoewel patiënten die succesvol behandeld zijn voor obstructieve slaapapneu zich minder slaperig voelen overdag, rapporteren velen van hen dat een deel van de slapeloosheid blijft.

* + - Wiegendood: men moet proberen om de ademhaling op ene normaal peil te houden, want wanneer er sprake is van langere periodes van apneu kan dit resulteren in stikken. Dit komt vaak voor bij de te vroeg geboren baby’s
    - Medicatie die mensen helpt om in slaap te vallen, doel van deze medicatie is ervoor te zorgen dat mensen zich de volgende dag frisser voelen 🡪 evaluatie aan de hand van het wakker worden de volgende dag en het vrij zijn van katers
* **B. Narcolepsie:**

(Narke = verdoving ; lepsis = beroerte/plotselinge aanval/inbeslagname)

= een neurologische stoornis die gekenmerkt wordt door slapen op ongepaste tijdstippen

* + - Tijdens de normale wakkere toestand plotseling in slaap vallen (~ epilepsie) (Vb.: men wilt de straat over steken, en in het midden valt men neer en slaap men in)
    - Dit kan het normaal functioneren sterk verstoren (Vb;: niet autorijden, …)
    - Soms voelt men dit aankomen. Het wordt gevolgd door katalepsie= slaapverlamming.
    - Hypnagogische hallucinatie= hebben van zeer levendige dromen voordat men effectief inslaapt.
    - **Symptomen:**

1. **Slaapaanvallen:** een overweldigende nood aan slapen, kan zich altijd voordoen maar vooral onder monotone, saaie condities. Het slapen (dat volledig normaal lijkt) duurt ongeveer 2 – 5 minuten en achteraf voelt men zich opgefrist.

2. **Kataplexie:** variërende hoeveelheden van spierzwakte, soms zelfs volledige verlamming waarbij de persoon op de grond in elkaar kan zakken. De persoon ligt daar dan *volledig bewust* voor een aantal seconden tot minuten. Het is één van de fenomenen van de REM-slaap, nl, Spierverlamming die hier optreedt op ongepaste tijdstippen: wnr dit gebeurt als men wakker is, verliest men controle over de spieren.(zoals in de REM-slaap blijft de persoon ademen en kan hij/zij de oogbeweginen controleren).

Dit verlies in spierspanning wordt veroorzaakt door de massale inhibitie van motor neuronen in het ruggenmer.

Katplexie is helemaal iets anders als een narcoleptische slaapaanval:

Kataplexie wordt vaak neergeslagen/aangezet door sterke emotionele reacties of door plotse fysieke inspanningen, vooral als de patiënt wordt overvallen.

**Vb:** een lachbui, woede of een inspanning om een plots geworpen object te vangen kunnen leiden tot een kataplectische aanval.

Zelfs mensen zonder kataplexie verliezen soms spiersterkte na een intense lachbui.

Situaties waarin cataplexie veel voorkomen zijn pogingen om de kinderen te disciplineren en vrijen.

Patiënten met narcolepsie proberen gedachtes en situaties die sterke emoties oproepen te vermijden omdat ze weten dat deze emoties kataplexie kunnen uitlokken.

3. **Slaapverlamming:** verlamming treedt op net voor het inslapen en bij het wakker worden in de ochtend, men kan zich dan niet bewegen. Een persoon kan daar uitgehaald worden door aangeraakt te worden of door iemand zijn/haar naam te horen zeggen.

4. **Hypnagoge hallucinaties:** mentale componenten van de REM-slaap treden op tijdens slaapverlamming: de persoon droomt terwijl hij wakker is en verlamd.Deze episodes zijn vaak verontrustend of zelfs angstaanjagend.

* + - * + Narcolepsie wordt veroorzaakt door een abnormaliteit in de hersenen die de neurale mechanismen die de aspecten van de slaap en arousal controleren verstoort.

De patiënten hebben moeilijkheden met wakker blijven en aspecten van de REM-slaap dringen zich op tijdens dat men wakker is.

Deze patiënten slaan de slow-wave sleep vaak over waarmee normaal de nachtelijke slaap begint en gaan meteen over tot de REM-slaap. Hun slaap is vaak gefragmenteerd, verstoord door perioden van wakker worden.

* + - * + Komt zelden voor: 1/2000 mensen. Het is een erfelijke ziekte met een fout op chromosoom 6. Maar er zijn ook veel onbekende omgevingsfactoren die een rol spelen bij de ontwikkeling van narcolepsie.
        + **Studies:**

Jaren geleden begonnen onderzoekers een programma om rassen van honden te houden die getroffen zijn door narcolepsie, met de hoop dat de ontdekking van de oorzaken van canine narcolepsie het verstaan van de oorzaken van menselijke narcolepsie zou vergroten.

HB p.303 figuur 9.6: een hond met kataplexie

Een mutatie van een specifiek gen is verantwoordelijk voor canine narcolepsie. Het product van dit gen is een receptor voor een neuropeptidetransmitter hypocretin(komt van het feit dat de laterale hypothalamus de cellichamen bevat van al de neuronen die deze peptide uitscheiden) of ook **orexin** genoemd (komt van de rol die dit peptide speelt in het controleren van eten en metabolismen), de meesten gebruiken het woord orexin. Er bestaan twee orexin receptoren.

De mutatie verantwoordelijk voor canine narcolepsie is de Orexin B receptor.

Men ontwikkelde een mutatie in muizen tegen het orexin gen en men vond dat de dieren symptomen toonden van narcolepsie. Zoals menselijke patiënten met narcolepsie, gingen ze direct in de REM-slaap en hadden ze perioden van kataplexie terwijl ze wakker waren.

Aan ratten gaf men een gif dat enkel eroxinerge neuronen aanviel.

De vernietiging van het orexin systeem produceert symptomen van narcolepsie 🡪 verlies van orexinerge neuronen is ook de oorzaak van narcolepsie bij mensen.

* Nishino et al deden een analyse van het cerebrospinaal vocht van normale subjecten en patiënten met narcolepsie.

Ze vonden een complete afwezigheid van orexin in 7 van de 9 narcoleptische patiënten. Ze stelden de hypothese op dat de oorzaak een erfelijke aandoening was die ervoor zorgt dat het immuunsysteem aanvalt en orexinafscheidende neuronen vernietigt.

De meeste patiënten met narcolepsie zijn geboren met orexinerge neuronen, maar tijdens de adolescentie valt het immuunsysteem deze neuronen aan en starten de symptomen van narcolepsie.

De narcolepsie die gezien werd in twee patiënten met hoge niveaus van eroxin kan veroorzaakt zijn door een mutatie van een gen verantwoordelijk voor productie van de eroxin B receptor (dezelfde mutatie die canine narcolepsie veroorzaakt).

* In een ander onderzoek gaat het over een patiënt met early onset narcolepsie (voor de leeftijd van 2 jaar) met een ander genetisch defect: mutatie van het gen verantwoordelijk voor de productie van orexin.

Er bestaan ook andere genetische fouten zoals een mutatie op het gen verantwoordelijk voor de productie van orexin

Narcolepsie kan ook ontstaan na een beroerte door beschadiging van de hippothalamus; de beroerte kan zorgen voor de beschadiging van de orexinerge neuronen van de patiënt wat zorgt voor een zeer laag niveau aan orexin.

* + - * + Symptomen kunnen behandeld worden met **medicatie**:

Slaapaanvallen behandelen met stimulanten zoals methylphenidate, een catecholamine agonist.

REM-slaap fenomenen (kataplexie, slaap paralyse en hypnagogische hallucinaties) behandelen met antidepressiva want dit vergemakkelijkt de serotonerge en noradrenerge activiteit.

Abnormaliteit in REM-slaap zien we bij mensen die een depressie hebben. Het feit dat drugs depressie reduceren enook de fenomenen van de REM-slaap onderdrukken is wsl niet toevallig.

Modafinil, is een stimulerende drug waarvan de precieze plaats van actie niet gekend is, wordt gebruikt om narcolepsie te behandelen. Deze voert directe of indirecte actie uit op de orexinerge neuronen verondersteld men. Administratie van modafinil verhoogt de expressie van Fos proteïne in orexinerge neuronen, dit wijst op de activatie van de neuronen.

|  |
| --- |
| **Slaapapneu:** stoppen met ademen tijdens het slapen |
| **Narcolepsie:** slaapstoornis gekarakteriseerd door periodes van onweerstaanbare slaap, katalepsie aanvallen, slaapparalyse en hypnagoge hallucinaties. |
| **Slaapaanval:** een symptoom van narcolepsie; een onweerstaanbare drang om te slapen gedurende de dag, waarna de persoon wakker wordt en zich verfrist voelt. |
| **Kataplexie:** een symptoom van narcolepsie; complete verlamming die zich voordoet terwijl men wakker is. |
| **Slaapparalyse (verlamming):** een symptoom van narcolepsie; verlamming die zich voordoet vlak voor een persoon in slaap valt. |
| **Hypnagoge hallucinatie:** een symptoom van narcolepsie; levendige dromen die zich voordoen net voordat een persoon in slaap valt; gaat samen met slaapverlamming. |
| **Eroxin:** een peptide, ook gekend als hypocretin, geproduceerd door neuronen waarvan de cellichamen gelocaliseerd zijn in de hypothalamus; hun vernietiging veroorzaakt narcolepsie. |

* **C. REM sleep behavior disorder:**
  + - Bij gewone mensen is er sprake van motorische paralyse tijdens de slap, dit komt overeen met iets willen doen maar het niet kunnen. De geblokkeerde motoriek gaat men vaak verwerken in de inhoud van de droom. Zonder verlamming zouden we onze dromen uitvoeren.
    - Bij deze mensen gebeurt er geen onderdrukking en die beginnen de dromen uit te voeren. Vb p.304 paarse kader
    - Wanneer men wakker wordt tijdens de REM-slaap, kan men zijn droom navertellen
    - REM-slaap gaat gepaard met verlamming. Hoewel de motorische cortex en de corticale motorische systemen extreem actief zijn kan men niet bewegen tijdens deze fase. Mensen met deze stoornissen bewegen wel tijdens de REM-slaap, hun gedragingen komen overeen met de inhoud van hun dromen.
    - Het is een Neurodegeneratieve stoornis met minstens gedeeltelijk een genetische component, vaak geassocieerd met Parkinson of meerdere systeem atrofie
    - = α-SYNUCLEINOPATHIES (ze bevatten de inclusies van α-synuclein proteïne in aftakelende neuronen)
    - Deze stoornis kan veroorzaakt worden door schade in de hersenen. In sommige gevallen aan de neurale circuits in de hersenstam die de fenomenen van REM-slaap controleren.
    - De symptomen van deze stoornis zijn tegengesteld aan de symptomen van kataplexie. Eerder dan paralyse te vertonen buiten de REM-slaag, slagen deze personen er niet in om de verlamming te vertonen tijdens de REM-slaap. Medicatie die men gebruikt voor de symptomen van kataplexie zullen bij deze stoornis leiden tot een verergering van de symptomen.
    - Deze stoornis wordt behandeld met Benzodiazepines of clonazepam

|  |
| --- |
| **REM-slaap gedragsstoornis:** een neurologische stoornis waarin de persoon niet verlamd wordt tijdens de REM slaap en de dromen uitbeeldt. |

* + **D. problemen geassocieerd met slow-wave sleep:** 
    - Meestal tijdens fase 4
    - **Bedwateren** (*nocturnal enuresis*): er wordt geen blaascontrole uitgevoerd, komt vaak voor bij kleine kinderen. Dit kan genezen worden door trainingsmethoden (Vb.: elektronische circuit doet een bel rinkelen als er een beetje urine valt op het bedlaken)
    - **Slaapwandelen** (*somnambulism*): dit moet onderscheiden worden van dromen uitvoeren. Dit doet zich niet voor tijdens de REM-slaap maar tijdens de slow-wave sleep. Slaapwandelen kan soms gepaard gaan met een bepaal doel. Slaapwandelen heeft vaak een genetische component, vooral als het voorkomt bij een volwassene. Het wordt vaak beter wnr een kind ouder wordt.

Soms stellen mensen vreemd gedrag tijdens het slaapwandelen:

Vb p.305 paarse kader

↓

* + - **Slaapgerelateerde eetstoornis**: eten tijdens het slaapwandelen, men kan zo echt overgewicht creëren. Wnr men beseft wat er gebeurt dan neemt men vaak zelf maatregelen zoals alles op slot doen, een alarm op de koelkast zetten zotdat men wakker wordt, ... Reageren goed op dopaminerge Agonisten, anxiolytische medicatie of anti-angstige medicatie.

Erfelijkheid kan hier een rol spelen. Het kan ook geassocieerd worden met het gebruik van sommige slaapmiddelen om slapeloosheid te behandelen.

* + - **Paniekaanvallen** (*pavor nocturnus*): dit kan ook voorkomen bij volwassenen. Deze aanvallen bestaan uit schreeuwen, verhoogde pols, trillen, vaak niet herinneren wat de paniekaanval veroorzaakte, … Deze verdwijnen normaal van zelf als het kind ouder wordt.

|  |
| --- |
| **Slaapgerelateerde eetstoornis:** een stoornis waarin de persoon zijn of haar bed verlaat en voedsel zoekt en eet tijdens het slaapwandelen, meestal zonder herinneringen van de episode de volgende dag. |

!! samenvatting p.305!!

* 3. Waarom slapen wij?
  + Slapen is belangrijk voor het normaal functioneren van de hersenen, want er is nog niemand gevonden die niet slaapt. Slaaparchitecturen kunnen wel afwijken maar nooit niet slapen. Er bestaan wel aandoeningen waarbij er geen slaap meer optreedt 🡪 terminaal;
  + Slaap is ook nodig voor de consolidatie en om informatie zo efficiënt mogelijk op te slaan in het lange termijn geheugen
* 4. Fysiologische mechanismen van de slaap en wakker zijn:
  + = samenwerking tussen verschillende hersendelen
* 5. Biologische klokken 🡪 NIET kennen
* 3. Waarom slapen wij? NIET IN BOEK KENNEN
  + Slapen is belangrijk voor het normaal functioneren van de hersenen, want er is nog niemand gevonden die niet slaapt. Slaaparchitecturen kunnen wel afwijken maar nooit niet slapen. Er bestaan wel aandoeningen waarbij er geen slaap meer optreedt 🡪 terminaal;
  + Slaap is ook nodig voor de consolidatie en om informatie zo efficiënt mogelijk op te slaan in het lange termijn geheugen
  + Functies van de slow-wave slaap:
    - Essentieel voor overleving
    - Vermindering van vrije radicalen
    - Dodelijke familiale slapeloosheid: dodelijke geërfde stoornis gekenmerkt door progressieve slapeloosheid
  + Functies van de REM slaap:
    - Promoot hersenontwikkeling
    - Vergemakkelijkt leren
    - REM terugstuit fenomeen
  + Slapen en leren:
    - Slaap helpt bij de consolidatie van lange-termijn herinneringen:

REM slaap vergemakkelijkt de consolidatie van het niet-verklarende geheugen

Slow-wave sleep vergemakkelijkt de consolidatie van het verklarende geheugen

* 4. Fysiologische mechanismen van de slaap en wakker zijn:
  + = samenwerking tussen verschillende hersendelen
  + Neurotransmitters worden vrijgesteld door een systeem dat brede uitwaaiers heeft
  + **Chemische controle van de slaap:**
    - Adenosine: is een neuromodulator die vrijgelaten wordt door neuronen gekoppeld aan hoge levels van metabolische activiteit. Kan een belangrijke rol spelen bij de initiatie van slaap.. een neuromodulator wordt vrijgesteld door een neuron en beïnvloedt niet enkel het post-synaptisch neuron maar een reeks van neuronen in de hersenen. Adenosine als afgeleide is gekoppeld aan het metabole niveau. Vrijstelling van Adenosine en metabole activiteit kan lijden tot vermoeidheid en zo een rol spelen bij de initiatie van slaap.
  + **Neurale controle van arousal**:
    - Slaap is geen enkelvoudige conditie, maar bestaat uit verschillende fasen met verschillende karakteristieken. Ook de staat van waakzaamheid is geen uniforme conditie, zo zijn we soms alert en aandachtig en soms zijn we niet in staat om dingen uit de omgeving op te pikken. Slaperigheid heeft een effect op wakker zijn (Vb.: wanneer we vechten om wakker te blijven zijn we niet in staat om ons te concentreren op andere dingen).
    - Maar we zien dat onze alertheid ook kan variëren wanneer we niet slaperig zijn. (Vb.: als iets interessant (of angstaanjagend of verrassend) is zijn we meer alert en bewust van de omgeving)
    - Circuits van neuronen die ten minste 5 verschillende neurotransmitters afscheiden spelen een belangrijke rol in sommige aspecten van het niveau van alertheid of wakker zijn van het dier, dit noemen we arousal.
    - *Deze hormonen zorgen bij vrijstelling in de hersenen voor arousal:*

1. **Acetylcholine (Ach):**

Een neurotransmitter die een belangrijke rol speelt bij arousal, zkr van de cerebrale cortex.

2 groepen van acetylcholinerge neuronen produceren een activatie en corticale desynchronisatie wanneer ze gestimuleerd worden. Eén groep bevindt zich in de pons en de andere in de basale voorhersenen.

Een 3de groep van acetylcholinerge neuronen bevindt zich in het mediale verdeling/ tussenschot (septum) en controleert de activiteit van de hippocampus.

Onderzoekers weten dat acetylcholinerge Agonisten de EEG signalen van de corticale arousal verhogen en dat de acetylcholinerge antagonisten deze activiteit onderdrukken/verminderen.

Marrosu et. Al.:

Ze gebruikten micro-dialyse probes om acetylcholine los te laten in de hippocampus en de neocortex, 2 regio’s waarvan de activiteit sterk verbonden is met het dier zijn allertheid en gedragsarousal.

Ze vonden na onderzoek dat de levels van acetylcholine in de hippocampus en in de neocortex hoog zijn tijdens het wakker zijn en de REM-slaap. Tijdens deze periodes nemen we desynchrone activiteit waar, maar hun level is laag tijdens de slow-wave sleep.

Rasmusson, Clow and Szerb:

Ze stimuleerden elektrisch een regio van de dorsale pons en vonden dat de stimulatie de cerebrale cortex activeert en zorgt voor een toenemende vrijlating van acetylcholine (350 %) (zoals gemeten bij micro-dialyse probes)

Een groep van acetylcholinerge neuronen gelokaliseerd in de basale voorhersenen vormen een essentieel deel van het pad dat verantwoordelijk is voor dit effect. Als deze neuronen gedeactiveerd worden door locale anesthetie/verdoving of drugs die de synaptische transmissie blokkeren dan worden de activerende effecten van de gestimuleerde pons opgehoffen.

Lee et. Al.:

Ze vonden dat de meeste neuronen in de basale voorhersenen een hoog niveau van afvuren vertonen tijdens het wakker zijn en de REM-slaap en een laag niveau van vuren tijdens de slow-wave sleep.

HB p.312 figuur 9.10: actylcholine en de Slaap-waak cyclus

2. **Norepinephrine:**

Een neurotransmitter die een belangrijke rol speelt bij de waakzaamheid

Catecholamine Agonisten zoals amphetamine produceren arousal en slapeloosheid. Dit effect wordt primair gemedieerd door het noradrenerge systeem van de LOCUS COERULEUS (LC), gelokaliseerd in de dorsale pons. Neuronen van de locus coeruleus zorgen voor het groeien van/ geven aanleiding tot de axonen die zich breed vertakken en die Norepinephrine vrijstellen ( van axonal varicosities) door de neocortex, hippocampus, thalamus, cerebellaire cortex, pons en Medulla. Ze beïnvloeden potentieel wijdverspreide en belangrijke regio’s in de hersenen

Aston-Jones and Bloom:

Namen de activiteit op van noradrenerge neuronen van de LC over de slaap-waak cyclus heen in onbeperkte/teugelloze (unrestrained) ratten.

De activiteit van de noradrenerge neuronen van de locus coeruleus is sterk gerelateerd aan gedragsarousal: het niveau van afvuren is hoog tijdens het wakker zijn en laag tijdens de slow-wave sleep en bijna 0 tijdens de REM-slaap, binnen een aantal seconden van wakker zijn neemt het niveau sterk toe.

De meeste onderzoekers geloven dat de activiteit van de noradrenerge LC neuronen de waakzaamheid van een wezen verhogen en ook zorgen voor de verhoging van het vermogen om zijn aandacht te richten op stimuli uit de omgeving.

**Vb:** Aston-Jones et. AL.:

Ze namen de elektrische activiteit op van noradrenerge LC neuronen in apen die een taak uitvoerden waarbij van hen ge-eist werd uit te kijken naar een bepaalde stimulus die zou verschijnen op een video-display.

We zien dat de apen het beste presteren wanneer het niveau van afvuren van de LC neuronen hoog was. Na een lange tijd van werken daalt het niveau van afvuren en daalt ook de prestatie.

🡺 steun voor de conclusie dat de activatie van de LC neuronen zorgt voor een toenemende waakzaamheid.

HB p.313 figuur 9.11: Activiteit van noradrenerge neuronen

|  |
| --- |
| **Locus coeruleus (LC):** Een donkergekleurde groep van noradrenerge cellichamen gelegen in de pons vlak bij het dorsale einde van de bodem van het 4de ventrikel; betrokken bij arousal en waakzaamheid. |

3. **Serotonine:**

Een neurotransmitter die een rol speelt bij het activeren van gedrag.

Bijna al deze serotonerge neuronen zijn gelokaliseerd in de raphe kernen (**RAPHHE NUCLEI**). Deze kernen bevinden zich in de medullaire en pontine regio’s van de formatio reticularis.

De axonen van deze neuronen zijn geprojecteerd op vele gebieden in de hersenen zoals de thalamus, hypothalamus, basale ganglia, hippocampus en de neocortex.

Stimulatie van raphe kernen veroorzaakt beweging en corticale arousal, waardoor PCPA, een drug die zorgt voor preventie van de synthese van serotonine, de corticale arousal gaat verminderen.

Jacobs and Fornal:

Één specifieke contributie van de serotonerge neuronen op de activatie is de vergemakkelijking van de continue, automatische bewegingen zoals grommen, kauwen, … aan de andere kant wanneer dieren deelnemen aan/zich mengen in het oriënteren van responsen op nieuwe stimuli, neemt de activiteit van de serotonerge neuronen af.

Serotonerge neuronen zijn waarschijnlijk betrokken bij het vergemakkelijken van lopende activiteiten en het onderdrukken van het verwerken van zintuiglijke informatie, zo voorkomen ze reacties die de lopende activiteiten zouden kunnen verstoren.

HB p.313 figuur 9.12: activiteit van serotonerge neuronen

↓

Toont de activiteit van serotonerge neuronen. Ook deze neuronen zijn net zoals de noradrenerge neuronen meest actief tijdens de waaktoestand. De mate van vuren neemt af tijdens slow-wave sleep en wordt zo goed als 0 tijdens de REM-slaap. Wnr de periode van REM-slaap eindigt, worden de neuronen tijdelijk terug zeer actief.

**4. Histamine:**

Een neurotransmitter betrokken bij de controle van wakker zijn en arousal

Dit is een mengsel gesynthetiseerd van histidine, een aminozuur.

Antihistamines, die gebruikt worden om allergie te behandelen, kunnen slaperigheid veroorzaken, dit doen ze door het afblokken van de histamine H1 receptoren in de hersenen. Meer moderne Antihistamines kunnen de bloed-hersenen barrière niet door en kunnen dus geen slaperigheid veroorzaken.

De cellichamen van de histaminerge neuronen zijn gelokaliseerd in de **TUBEROMAMMILAIRE NUCLEUS (TMN)** van de hypothalamus, gelokaliseerd aan de basis van de hersenen net rostraal van de mammillaire lichamen.

De axonen van deze neuronen projecteren primair naar de cerebrale cortex, de thalamus, basale ganglia, basale voorhersenen en de hypothalamus. De projecties naar de cerebrale cortex zorgen direct voor een verhoogde corticale activiteit en arousal, en projecties naar de acetylcholinerge neuronen van de basale voorhersenen en dorsale pons doen dit indirect, door een verhoging van het vrijlaten van acetylcholine in de cerebrale cortex.

De activiteit van histaminerge neuronen is hoog tijdens het wakker zijn maar laag tijdens de slow-wave sleep en de REM-slaap.

Injecties met medicijnen die ervoor zorgen dat de synthese van histamine niet plaats vindt of die zorgen voor het blokkeren van de histamine H1 receptoren zorgen voor een afname van wakker zijn en een verhoging van de slaap.

Ook infusies van histamine in de basale voorhersenen van ratten kan leiden tot een toename van het wakker zijn en een afname van de niet-REM-slaap.

Ookal speelt histamine een belangrijke rol in waakzaamheid en arousal, evidentie suggereert dat de controle van waakzaamheid gedeeld is met andere neurotransmitters.

Onderzoekers vonden dat muizen met een gerichte mutatie die de synthese van histamine blokkeert, normale hoeveelheden van spontane waakzaamheid vertoonden. De dieren toonden wel minder arousal als reactie op omgevings-stimuli.

**Vb:** een normale muis die geplaatst wordt in een nieuwe omgeving blijft wakker voor 2-3 uur, de histamine-gedepriveerde muis viel in slaap na een paar minuten.

Andere onderzoekers vonden dat histaminerge neuronen niet reageren op omgevingsstimuli tenzij de stimuli een staat van open aandacht ontlokken. Verder suggereert men ook dat het arousal systeem waakzaamheid op verschillende tijden of in verschillende situaties promoot, maar geen van deze systemen speelt een kritieke rol onder alle condities.

5. **Orexine:**

Heeft een exciterend effect op een aantal hersengebieden

De oorzaak van narcolepsie is een degeneratie van orexinerge neuronen in mensen en een erfelijke afwezigheid van de orexine-β receptoren in honden.

De cellichamen van de neuronen die orexine (=hypocretine) afscheiden zijn gelokaliseerd in de laterale hypothalamus. Hoewel we slechts over 7000 neuronen beschikken projecteren de axonen van deze neuronen op bijna alle delen van de hersenen zoals de cerebrale cortex en alle regio’s betrokken bij de arousal en waakzaamheid zoals de locus coeruleus, raphe kernen, tuberomammillaire kern en de acetylcholinerge neuronen in de dorsale pons en de basale voorhersenen.

* Orexine heeft een excitatorisch effect op al deze regio’s.

Mileykpvskiy, Kiyashchencko and Siegel:

Ze namen de activiteit op van enkele orexinerge neuronen in niet vedoofde ratten.

Ze vonden dat de neuronen op een hoog niveau vuren tijdens alertheid of tijdens actief wakker zijn en op een laag niveau tijdens rustig wakker zijn, de slow-wave sleep en de REM-slaap.

De hoogste mate van vuren vond men wnr de ratten bezig waren met verkenningsactiviteiten.

HB p.314 figuur 9.13: activiteit van enkele (single) hypocretinerge neuronen

|  |
| --- |
| **Raphe kernen:** een groep van kernen gelegen in de reticulaire vorming van de medulla, pons, en middenhersenen; gesitueerd langs de middenlijn; bevat serotonerge neuronen. |
| **Tuberomammilaire nucleus (TMN):** een nucleus/kern in de ventrale posterieure hypothalamus, net rostraal aan de mammullaire lichamen; het bevat histaminerge neuronen betrokken in corticale activatie en gedragsarousal. |

* + - 🡺 het arousal systeem zorgt voor inervatie naar de cortex. Dit systeem vertrekt in de hersenstam/ formatio reticularis en gaat dan naar de voorhersenen/ neocortex= waking system
  + Afferente banen loop naar de cortex en zorgen voor een waakzame reactie.
  + **Neurale controle van de slow-wave sleep:**
    - Wanneer we wakker en alert zijn, zijn de meeste neuronen in onze hersenen (vooral deze in de voorhersenen) actief, dit laat ons toe om de aandacht te richten op zintuiglijke informatie en om deze informatie te verwerken, om na te denken over wat we waarnemen, om herinneringen op te halen en erover te denken, en om een geheel van gedragingen te stellen die we overdag moeten uitvoeren. Het niveau van hersenactiviteit is vooral gecontroleerd door de 5 arousal neuronen zonet beschreven. Een hoog niveau van activiteit van deze neuronen houdt ons wakker, en laag niveau laat ons inslapen.

Maar wat controleert de activiteit van de arousal neuronen? Wat zorgt voor het dalen van die activiteit, zodat we in slaap vallen?

↓

* + - Constantin Von Economo:

Onderzocht nieuw type Encefalitis dat voorkwam in Europa en N-Amerika:

Deze patiënten hadden stoornissen in het slapen en wakker zijn. Veel patiënten sliepen constant en worden enkel wakker om te eten en te drinken. Deze patiënten hadden hersenschade aan de junctie/verbinding/aansluiting van de hersenstam met de voorhersenen, op een locatie die de axonen van de arousal neuronen binnenkomend in de voorhersenen vernietigen.

Sommige patiënten vertoonden tegenovergestelde symptomen en sliepen slechts enkele uren per dag. Hoewel ze moe waren hadden ze moeilijkheden met in slaap vallen en werden ze snel erna weer wakker. Deze patiënten met slapeloosheid vertoonden schade aan een regio van de anterieure hypothalamus. Deze regio noemen we het **preoptische gebied**, en in het meest betrokken bij de controle van de slaap. Dit gebied bevat neuronen waarvan de axonen inhiberende synaptische verbindingen maken met de arousal neuronen van de hersenen. Wanneer de preoptische neuronen geactiveerd worden (laten we ze slaapneuronen noemen), onderdrukken ze de activiteit van de arousal neuronen en vallen we in slaap.

* + - * + Nauta:

De beschadiging van het preoptische gebied veroorzaakt totale slapeloosheid bij ratten. Ze vallen uiteindelijk in een coma en sterven, de gemiddelde overlevingstijd was slechts 3 dagen.

De effecten van elektrische stimulatie van het preoptische gebied zijn net het tegengestelde.

* + - * + Sterman and Clemente:

De elektrische stimulatie van deze regio produceert tekenen van slaperigheid in het gedrag en in de EEG van niet verdoofde, vrij bewegende ratten. De gemiddelde latentie periode tussen de stimulatie en de veranderingen in EEG was 30 seconden, maar soms was het effect onmiddellijk. De dieren vielen vervolgens vaak in slaap.

* + - * + Het grootste deel van de slaapneuronen zijn gelokaliseerd in het VENTROLATERALE PREOPTISCHE GEBIED (vlPOA). Sommigen zijn gelokaliseerd in de **mediane preoptische kern** (**MnPN**). Schade aan de vlPOA neuronen onderdrukt slaap en de activiteit van deze neuronen (gemeten door hun hoeveelheid FOS proteïne) verhoogt tijdens de slaap.
        + Anatomische en histochemische studies tonen dat deze slaapneuronen de inhiberende neurotransmitter GABA afscheiden, en hun axonen zenden naar de orexinerge, histaminerge, acetylcholinerge, serotonerge en noradrenerge neuronen van de laterale hypothalamus, de tuberomammillaire kern, dorsale pons, raphe kernen en de locus coeruleus. De activiteit van de neuronen in deze 5 regio’s veroorzaakt corticale activatie en gedragsarousal, inhibitie van de regio’s is een noodzakelijke conditie voor slaap.
        + De slaapneuronen in het preoptische gebied ontvangen inhiberende input van sommige van dezelfde regio’s die zij inhiberen zoals de tuberomammillaire kern, raphe kernen en de locus coeruleus, dus ze worden geïnhibeerd door histamine, serotonine en Norepinephrine. Deze wederzijdse inhibitie kan de basis vormen voor het aanwezig zijn van periodes van slapen en wakker zijn.
        + **HB p.315 figuur 9.14: de slaap-waak Flip-Flop**

**↓**

De wederkerige inhibitie kenmerkt ook een elektronisch circuit gekend als flip-flop. Een flip-flop kan één van twee staten aannemen. Dit betekent dat wanneer men zich in de ene staat bevindt men zich niet in de andere staat kan bevinden = on of off, 0 of 1 in computertermen. Ofwel zijn de slaapneuronen actief en inhiberen ze de waakzaamheidneuronen of wel zijn de waakzaamheidneuronen actief en inhiberen ze de slaapneuronen. Omdat deze gebieden wederzijds/mutueel inhiberend zijn is het onmogelijk voor de neuronen om in beide sets van regio’s actief te zijn op hetzelfde moment.

|  |
| --- |
| **Ventrolaterale preoptische gebied (vlPOA): een groep van GABAerge neuronen in het preoptische gebied waarvan de activiteit de alertheid en gedragsarousal onderdrukt en slaap promoot.** |

* + - * + Flip-flop:

Voordeel: het switchen van de ene staat naar de andere staat gebeurt snel. Het is voordeliger om ofwel wakker te zijn of te slapen, een staat die zowel kenmerken zou hebben van slapen als van wakker zijn zou maladaptief zijn.

Probleem: een flip-flop kan onstabiel zijn. Vb.: mensen met narcolepsie en dieren met schade aan het orexinerge systeem van neuronen hebben dit kenmerk. Ze hebben moeite met wakker blijven als er niets interessant gebeurt en hebben moeite met blijven slapen voor een langere tijd.

* + - * + Saper et Al.:

Stelt voor dat een belangrijke functie van de orexinerge neuronen is om de slaap-wakker flip-flop te helpen stabiliseren door zijn exciterende verbindingen met de waakzaamheidneuronen. Activiteit van dit systeem verhoogt de activiteit van de flip-flop in richting van het wakker zijn en pormoot dus waakzaamheid en inhibeert slaap.

Het succes van wakker blijven in een saaie situatie hangt af van het behouden van een hoge mate van vuren van je orexinergische neuronen, dit houdt de flip-flop in de wakkere staat.

HB p.316 figuur 9.15: rol van orexinerge neuronen in slaap

* + - * + Mochizuki et Al.:

Muizen met een gerichte mutatie tegen het orexine gen toonden normale hoeveelheden slaap en wakker zijn.

↓

Orexine is niet direct betrokken bij het reguleren van de totale hoeveelheid van tijd gespendeerd in deze gedragsfasen.

De dieren hun hoeveelheden (bouts) van waakzaamheid en slow-wave sleep waren zeer kort, er waren veel meer overgangen tussen slapen en wakker worden.

* + - * + Brisbare-Roch et Al.:

Ontwikkelden een medicijn die de orexine receptoren blokkeert. Deze drug promoot slaap en voorziet dus evidentie dat orexine waakzaamheid promoot.

* + - * + Slaperigheid wordt gecontroleerd door 2 factoren, de tijd van de dag en de lengte van de tijd dat onze hersenen actief en waakzaam zijn geweest.
        + Wat is verantwoordelijk voor de slaperigheid die zich ophoopt als een resultaat van verlengd wakker zijn en mentale activiteit?

Adenosine wordt geproduceerd wnr neuronen metabolisch actief zijn en de opeenstapeling van adenosine produceert slaperingheid en slaap.

Het niveau adenosine stijgt tijdens waakzaamheid en daalt traag tijdens de slaap, vooral in de basale voorhersenen.

HB p.317 figuur 9.16: adenosine en slaap

Cafeïne= een drug die Adenosine receptoren blokkeert, helpt om slaperigheid te verminderen en promoot alertheid.

studies p 316

Muizen met een gerichte mutatie tegen het gen verantwoordelijk voor de productie van adenosine 2A receptoren blokkeerden het arousal effect van cafeïne.

Infusie van een adenosine agonist in de vlPOA activeerden daar neuronen, het verkleinde de activiteit van histaminerge neuronen van de tuberomammillaire nucleus, en verhoogde slow-wave sleep.

Adenosine receptoren zijn gevonden op neuronen in vele regio’s van de hersenen, zoals de orexinerge neuronen van de laterale hypothalamus.

Het is dus onwaarschijnlijk dat bij alle slaappromotende effecten van Adenosine de neuronen van het vlPOA betrokken zijn.

Ouder worden heeft nadelige effecten op de kwaliteit van de slaap:

Slaap wordt gefragmenteerd

Toenemende hoeveelheid tijd die men wakker spendeert

Afnemende hoeveelheid van delta-activiteit (meting van diepte van slow-wave sleep)

🡺 Murillo-Rodriguez: oorzaak van dit fenomeen: ze vonden geen verschil in het aantal vlPOA neuronen in jonge en oude ratten maar vonde dat de administratie van Adenosine of van een Adenosine agonist een kleiner effect heeft op slaap bij oudere dieren. De oorzaak van deze verkleinde gevoeligheid kan het verminderd aantal Adenosine receptoren in het vlPOA gebied zijn waardoor er een verminderde gevoeligheid is.

Orexinerge neuronen helpen om de slaap/waak flip-flop in de wakkere staat te houden.

↓

* + - * + HB p.317 figuur 9.17: adenosine, tijd van de dag, en honger

↓

Welke factoren controleren de activiteit van de orexinerge neuronen?

Tijdens het wakker zijn ontvangen orexinerge neuronen een exciterend signaal van de biologische klok die het ritme van de slaap en wakker zijn controleert. Deze neuronen ontvangen ook signalen van hersenmechanismen die de voedings staat registreren/moniteren: honger gerelateerde signalen activeren de neuronen, voldoeningsignalen inhiberen de neuronen. De orexinerge neuronen blijven aroused wanneer men voedsel moet zoeken.

Wnr normale muizen (niet degene die een gerichte mutatie hadden tegen orexine receptoren) minder voedsel krijgen dan ze normaal gezien eten, blijven ze elke dag langer wakker, uiteindelijk ontvangen de orexinerge neuronen een inhiberende input van het vlPOA gebied wat betekent dat de slaap teken geeft dat een toename van de ophoping van Adenosine de exciterende input naar de orexinerge neuronen kan overwinnen en slaap kan plaats vinden.

* + - Ventrolaterale preoptische gebied (vlPOA): dit gebied bevat gabanerge neuronen die de alertheid en de gedragsarousal onderdrukken en slaap promoten
    - Slaap promotie gebied in de hypothalamus:

Als dit gebied actief is, zorgt het voor de inhibitie van het arousal systeem en komen de hersenen in slaap

Als het arousal systeem actief is, stuurt het inhiberende gabanerge neuronen en deze zorgen voor de inhibitie van het slaap promotie gebied en we komen in toestand van waakzaamheid

* + - * Schema’s slides p 5:
        + Schema 1:

Flip-flop= omschakeling van 2 toestanden. Een reciproque systeem waarbij het arousalsysteem onder controle staat van een regio in de hypothalamus. Dit gebied bevindt is het ventrolaterale preoptische gebied en bevat gabanerge neuronen die zorgen voor inhibitie. Dit wil zeggen dat ze andere neuronen onderdrukken. Vervolgens wordt het signaal doorgegeven naar het herstam arousal systeem. De flip-flop zorgt voor de inductie van de slow-wave sleep

* + - * + Schema 2:

Het orexine systeem bevindt zich in de laterale hypothalamus en ontvangt banen van een systeem dat motiveert om wakker te blijven. Orexinerge neuronen die geactiveerd zijn hebben een invloed op de activiteit van het arousalsysteem, vervolgens worden er stoffen afgescheiden in de voorhersenen 🡪 waakzaamheid

* + - * **Neurale controle van de REM slaap:**
        + REM-slaap bestaat uit desynchrone EEG activiteit, spierverlamming, snelle oogbewegingen en een verhoogde genitale activiteit. De hoeveelheid van cerebraal metabolisme tijdens de REM-slaap is hoog, net zo hoog als bij het wakker zijn, en als er geen spierverlamming zou zijn, zou de fysieke activiteit ook hoog zijn.
        + REM-slaap wordt gecontroleerd door een flip-flop gelijkend op die, die de cyclussen van slaap en wakker zijn controleert. De slaap/wakker zijn flip-flop determineert wanneer we wakker zijn en wanneer we slapen, en eens we in slaap vallen controleert de **REM flip-flop** onze cyclussen van REM-slaap en slow –wave sleep.
        + Acetylcholinerge neuronen spelen een belangrijke rol in de cerebrale activatie tijdens alerte waakzaamheid, deze neuronen zijn ook betrokken bij de neocorticale activatie die gepaard gaat met de REM-slaap.
        + Studies hebben aangetoond dat acetylcholinerge neuronen in de dorsale pons op een hoog niveau vuren tijden zowel de REM-slaap als de actieve waakzaamheid of tijdens REM-slaap alleen.
        + HB p.318 figuur 9.18: patroon van vuren van een REM-ON cel.

↓

REM-ON cellen vuren enkel op een hoog niveau tijdens de REM-slaap. Het neuron vergroot zijn activiteit ongeveer 80 seconden voor het ingaan van de REM-slaap.

* + - * + Bevindingen suggereren dat de acetylcholinerge neuronen van de dorsale pons dienen als een trigger mechanisme die een periode van REM-slaap initieert. Meer recent onderzoek suggereert dat de REM-slaap wordt gecontroleerd door de activiteit van de flip-flop waarvan de elementen geen acetylcholinerge neuronen bevatten.
        + Een regio van de dorsale pons, net ventraal ten opzichte van de locus coeruleus bevat REM-ON neuronen. Bij ratten noemen we deze regio de **SUBLATERODORSALE KERN (SLD)**.

Een regio in de dorsale middenhersenen, de **VENTROLATERALE PERIAQUEDUCTALE GRIJZE STOF** bevat de REM-OFF neuronen. De REM-ON en de REM-OFF regio’s zijn met elkaar verbonden door inhiberende GABAerge neuronen.

* + - * + HB p.318 figuur 9.19: de REM-slaap flip-flop

**↓**

Stimulatie van de REM-ON regio met infusies van glutamate agonisten ontlokt de meeste elementen van de REM-slaap terwijl inhibitie van deze regio met GABA agonisten de REM-slaap verstoort.

Contrast: stimulatie van de REM-OFF regio onderdrukt de REM-slaap en schade aan de regio of infusies van GABA agonisten verhogen dramatisch de REM-slaap.

De mutuele/wederzijdse inhibitie van deze twee regio’s betekent dat ze functioneren als een flip-flop: slechts een regio kan actief zijn op een gegeven moment. Tijdens het wakker zijn ontvangt de REM-OFF regio input van de orexinerge neuronen van de laterale hypothalamus en deze activatie verhoogt de REM flip-flop naar de OFF kant. Bijkomende exciterende input naar de OFF regio is afkomstig van twee sets van waakzaamheidneuronen: de noradrenerge neuronen van de locus coeruleus en de serotonerge neuronen van de raphe kernen.

Wanneer de slaap-waak flip-flop switcht naar de slaap fase, begint de slow-wave sleep. De activiteit van de exciterende orexinerge, noradrenerge en serotonerge inputs naar de REM-OFF regio neemt af. Uiteindelijk switcht de REM flip-flop naar de ON staat en de REM slaap begint.

Eens de slaap begint, houdt de activiteit van de orexinerge neuronen op, waarbij de ene bron van exciterende input verschuift naar het REM-OFF regio. Als de slaap verder vordert, neemt de activiteit van de noradrenerge en serotonerge neuronen gradueel af (figuur 9.11 en 9.12). Als gevolg is er meer van de exciterende input van de OFF regio verplaatst. De REM flip-flop buigt naar de ON staat, en de REM-slaap begint.

Een interne klok, misschien gelokaliseerd in de pons controleert de afwisselende periodes van REM-slaap en slow-wave sleep die elkaar opvolgen.

* + - * + HB p.319 figuur 9.20: REM slaap 🡪 toont de controle van de REM-slaap flip-flop door de slaap/waak flip-flop.

**↓**

We zien nu waarom degeneratie van de orexinerge neuronen narcolepsie veroorzaakt. Slaperigheid overdag en gefragmenteerde slaap treden op omdat zonder de invloed van orexine, de slaap-wakker zijn flip-flop onstabiel wordt. Het vrijlaten van orexine in de REM-OFF regio zorgt er normaal voor dat de REM flip-flop in de OFF staat blijft. Door een verlies aan orexinerge neuronen, zorgen emotionele episodes zoals woede of een lachbui voor de activatie van de Amygdala waardoor de REM flip-flop buigt naar de ON staat en het resultaat is een aanval van kataplexie.

* + - * + fMRI: Schwarts et al.:

Wnr mensen met kataplexie keken naar een reeks humoristische foto’s, was de hypothalamus minder geactiveerd, en de amygdala meer, dan dezelfde structuren in controleppn.

De ondezoekers suggereren dat het verlies van hypocretinerge neuronen een inhiberende invloed verplaatst van de hypothalamus naar de Amygdala. De verhoogde Amygdala activiteit kan zeker voor een deel verantwoordelijk gezien worden voor de verhoogde activiteit van de REM-ON neuronen dat zelfs gebeurt tijdens het wakker zijn bij mensen met kataplexie.

( HB p.319 figuur 9.21: Humor en narcolepsie )

* + - * + HB p.320 figuur 9.22: Controle van REM slaap

**↓**

REM-slaap heeft verschillende gedragscomponenten, waaronder snelle oogbewegingen, genitale activiteit en spierverlamming. Patiënten met REM-slaap gedrags stoornis hebben moeite met verlamd te geraken tijdens de REM-slaap en daardoor beelden ze hun dromen uit, dit gebeurt ook bij katten wnr men een letsel plaatst in een bepaalde regio in de middenhersenen.

Fenomeen beschreven p.319

↓

Het letsel vernietigde een set van neuronen die verantwoordelijk waren voor de spierverlamming die optreedt tijdens de REM-slaap. Deze neuronen zijn gelokaliseerd net ventraal ten opzichte van het gebied dat we kennen als deel van de REM-ON regio. Sommige van deze axonen die deze regio verlaten, lopen naar het ruggenmerg waar ze inhiberende interneuronen exciteren waarvan de axonen synapsen vormen met motorneuronen. Dit betekent dat wanneer de REM flip-flop buigt naar de ON staat, de motorneuronen in het ruggenmerg geïnhibeerd worden en niet kunnen reageren op de signalen ontstaan vanuit de motorische cortex tijdens het verloop van een droom. Schade aan het REM-ON regio verwijdert deze inhibitie en de persoon beeld zijn/haar dromen uit.

* + - * + Waarom bestaat er een gebied dat ervoor zorgt dat we verlamd zijn als we dromen? Om te voorkomen dat we onze dromen uitbeelden. Dit suggereert dat de motorische componenten van een droom even belangrijk zijn als de zintuiglijke componenten. Waarschijnlijk door de oefening die ons motorsysteem krijgt tijdens de REM-slaap helpt het ons om onze performantie van gedragingen die we die dag geleerd hebben te verbeteren. De inhibitie van de motorneuronen in het ruggenmerg zorgt ervoor dat de beweging die geoefend zijn niet echt uitgevoerd worden, met uitzondering van een paar onschadelijke samentrekkingen van handen en voeten.
        + Neuronen in de REM-ON regio zenden ook axonen naar de regio’s van de thalamus die betrokken zijn bij de controle van corticale arousal ( deels oorzaak van de EEG activatie tijdens de REM-slaap). Ze zenden ook axonen naar glutamerge neuronen in de mediale pontinus formatio reticularis, die op hun beurt hun axonen zenden naar de acetylcholinerge neuronen van de basale voorhersenen. Activatie van deze neuronen in de voorhersenen produceert arousal en corticale desynchronisatie.
        + De controle van de snelle oogbewegingen wordt uitgevoerd door de projecties van acetylcholinerge neuronen in de dorsale pons naar het tectum.
        + Er is weinig geweten over de functie van de genitale activiteit die optreedt tijdens de REM-slaap of over de neurale mechanismen die er verantwoordelijk voor zijn.

Schmidt et al.: letsels aan de laterale preoptische gebieden bij ratten onderdrukken erecties tijdens de REM-slaap maar hebben geen effect op erecties tijdens het wakker zijn.

Salas et al.: erecties kunnen ontketend worden door elektrische stimulatie van acetylcholinerge neuronen in de pons die actief worden tijdens de REM-slaap. De evidentie suggereert dat de pontine neuronen direct verbonden zijn met de neuronen in de laterale preoptische gebieden en daardoor verantwoordelijk zijn voor de erecties.

!! Samenvatting HB p.320-321!!

* + - * + REM slaap speelt een rol bij geheugenconsolidatie 🡪 slow-wave sleep wordt onderbroken door REM-fases.
        + Sublaterodorsale kern (SLD): een regio van de dorsale pons die REM-ON cellen bevat

Cholinerge systeem in de pons 🡪 laterale preopetische gebied: deze kern in de hypothalamus zorgt voor de activatie van de genitaliën

Formatio reticularis in de pons:

Cholinerge neuronen in het Telencephalon en pons activeren cholinerge uitwaaiïng over de pons en acetylcholine wordt vrijgesteld in de hersenen en zorgt voor excitatie. Dit is paradoxaal want we blijven slapen en toch is er sprake van arousal dit zien aan de β-golven

Tectum: de kernen die zich hier bevinden controleren de oogbewegingen= rapid eye movements

* + - * + Ventrolaterale periaqueductale grijze stof (vlPAG): een regio van de dorsale middenhersenen (= Mesencephalon) die REM-OFF cellen bevat

Aquaductus= fijn verbindingskanaal tussen de 3de en 4de ventrikel

* + - * Schema slides p6:
        + 1. Slaap-waak flip-flop is belangrijk voor de slow-wave sleep
        + 2. Orexine is belangrijk voor activatie van het arousal systeem
        + 3. Als het ene actief is, is het andere passief
        + Amygdala regelt de emotionele inhoud van de REM-slaap
* 5. Biologische klokken 🡪 NIET kennen
* Extra begrippen:
  + Monosynaptische stretch reflex p 268
  + Skeletspieren= dwarsgestreepte spieren die vastgehecht zijn aan de botten.
  + Reflex= de beweging van een ledemaat om zijn verbindingen te buigen, tegengesteld aan uitbreiding (= extension) = ontspannen
  + Uitbreiding= de beweging van ene ledemaat om de verbindingen te strekken, tegengesteld aan een reflex= opspannen
  + Vlotte spieren= niet dwarsgestreepte spieren gestimuleerd door het autonome zenuwstelsel, terug te vinden in de wanden van de bloedvezels, in de reproductieve banen, sphincters, binnen het oog, in het digestieve systeem en rond de haarfollikels
  + Extrafusal (= uitwendig) spiervezels= een van de spiervezels die verantwoordelijk zijn voor de kracht die uitgeoefend wordt wanneer de skeletspieren samentrekken
  + Alfamotorneuronen= een neuron waarvan de axonen synapsen vormen met uitwendige spierweefsel van een skeletspier, activatie zorgt voor de samentrekking ban de spiervezels. De directe uitlopers die naar de spieren leiden, ze bevinden zich aan de voorkant van het ruggenmerg dus ventraal en aan de buikzijde. Ze zorgen voor de activatie van Neuromusculaire verbindingen met spiercellen
  + Spierspoeltje= een spiervezel die functioneert als een stretchreceptor, parallel georiënteerd ten opzichte van de uitwendige spiervezels, en detecteert dus verandering in de lengte van de spieren. Het zijn vrije zenuwuiteinden die rond vezels zitten en spanning meten
  + Gammamotorneuronen= een neuron waarvan de axonen synapsen vormen met de spierspoeltjes
  + Dwarsgestreepte spieren= skeletspieren, spieren die strepen bevatten
  + Neuromusculaire verbindingen= de synaps tussen de uiterste knopen van een axon en een spiervezel
  + Motorische eindplaats= het postsynaptische membraan van ene Neuromusculaire verbinding
  + Motorische humunculus= een menselijke figuur die gebaseerd is op de somatotopische organisatie in de motorische cortex