

2. Purtătorul unui hemangiom de dimensiuni mari este atenționat să evite traumatismele și eforturile fizice, ce ar putea favoriza ruptura tumorii și, în consecință, ar putea duce la efecte mult mai grave.
3. În ceea ce privește tehnicile de depistare și tratament, întrucât hemangioamele prezintă o mare varietate de forme, tehnicile trebuie adaptate la fiecare caz în parte, am putea spune, inventate.

Bibliografie

1. Angelescu N., Tratat de patologie chirurgicală, Editura Medicală, București, 2001
2. Grigorescu M., Tratat de hepatologie, Editura Medicală Națională, București, 2004
3. Popescu I., Chirurgia ficatului, vol. I, Editura Universitară "Carol Davila", București, 2004
4. Popescu I., Bertan M., Manual de chirurgie, vol. I, Editura Universitară "Carol Davila", București, 2007
5. Tehnici de chirurgie vasculară, Editura Medicală București, 2002

NEUROBIOLOGIA SOMNULUI

Ecaterina Chiriac

(Conducător științific – Nicolae Demişcan, doctor în biologie, conferențiar)
Catedra Fiziologia Omului și Biofizica

Summary

The humoral theory of sleep regulation proposed by Ishimori and Pieron postulates that the homeostatic sleep drive leads to the accumulation of somnogens during wakefulness, and that this homeostatic need is discharged during sleep. Prostaglandin D2, adenosine, and cytokines have been proposed as effective sleep substances. Also, several interactions between sleep- and wake-active neurons have been proposed at the systems level in many models of sleep-wake regulation. In this review, we describe briefly the neurobiology of sleep.

Rezumat

Teoria umorală a reglării somnului propusă de Ishimori și Pieron postulează că în timpul stării de veghe în organism se acumulează substanțe somnogene, care asigură homeostaza somnului. Prostaglandina D2, adenzina și citokinele au fost propuse drept substanțe somnogene efective. De asemenea, s-a descoperit faptul că reglarea ciclului somn-veghe este realizată prin interacțiunea dintre diverși neuroni ce controlează starea de veghe și somnul. În această lucrare, realizăm o scurtă trecere în revistă a neurobiologiei somnului.

Actualitatea

La începutul secolului 20, japonezul Kuniomi Ishimori și francezul Henri Pieron au descoperit independent că un câine căruia i-a fost injectat intracerebral lichidului cerebrospinal al altui câine ținut în stare de veghe pentru o perioadă lungă de timp a adormit, presupunând astfel existența unor „substanțe ce induc somnul” și care se acumulează în creier în timpul stării de veghe.

Conceptul factorului somnogen

O substanță poate fi somnogenă atunci când îndeplinește următoarele condiții:

- concentrația ei să fie mai înaltă în timpul stării de veghe comparativ cu cea de somn;
 - să se micșoreze în timpul somnului și să se mărească treptat în timpul stării de veghe îndelungată;
 - să aibă capacitatea de a inhiba activitatea neuronală responsabilă de reglarea stării de veghe
- (6).

Neurofiziologia ciclului somn-veghe

Starea de veghe și conștiință depinde de activitatea neuronilor sistemului ascendent activator reticular al creierului. Acești neuroni au proiecții la nivelul talamusului, hipotalamusului, porțiunii bazale a prozencefalului (PB) și cortexului. O serie de neurotransmițători, precum catecolaminele, acetilcolinele, histamina și aspartatul sînt elaborați la nivelul substanței reticulare și au un rol important în activarea corticală.

Neurofiziologia somnului NREM

Porțiunea anterioară a hipotalamusului, aria adiacentă a prozencefalului, talamusul, rafeul dorsal și nucleul tractului solitar sînt structurile reponsabile de reglarea somnului NREM. Neurotransmițătorii precum serotonina și GABA sînt localizați în aceste regiuni și joacă un rol important în reglarea somnului.

Serotonina (5-HT), localizată la nivelul neuronilor rafeului, poate fi implicată în inducerea somnului. S-a demonstrat apariția insomniei la lezarea celulelor serotonergice ale rafeului dorsal. Inhibitorii MAO (inhibă și degradarea 5-HT), substanțele care participă la biosinteza serotoninei, precum triptofanul și vitamina B6, facilitează inducerea somnului fiziologic (9).

Neurotransmițătorul inhibitor GABA (acidul gama-aminobutiric) este eliberat în cantități mari pe parcursul somnului NREM. Neuronii gabaergici sunt localizați pretutindeni în creier, inclusiv la nivelul prozencefalului, hipotalamusului, talamusului, trunchiului cerebral și cortexului. GABA blochează neuronii activatori ai substanței reticulare și inhibă transmisia prin proiecțiile lor corticale și talamice.

Neurofiziologia somnului REM

Acetilcolina este localizată în neuronii tegmenului pontin și este implicată în reglarea somnului REM. S-a demonstrat faptul că neuronii care induc somnul REM sînt colinergici, localizați în ariile reticulare laterale și mediale pontine și trimit eferențe talamusului, hipocampului și hipotalamusului. Acești neuroni prezintă o activitate maximă în timpul somnului REM și o activitate joasă sau nulă în timpul somnului NREM. Experimental, s-a demonstrat că fizostigmina (anticolinesterazic), precipitează apariția somnului REM în timpul somnului NREM. Injectarea carbacolului (agonist muscarinic) la nivelul tegmentului pontin induce somnul REM, iar blocarea receptorilor muscarinici întîrzie apariția acestuia (5).

Neuronii ce blochează somnul REM sînt noradrenergici și serotonergici, localizați la nivelul rafeului și locusului ceruleus. Acești neuroni prezintă o activitate minimă sau nulă în timpul somnului REM. Astfel, modificarea nivelului norepinefrinei și serotoninei poate afecta somnul REM (13).

Neuroanatomia ciclului somn-veghe

Ciclul somn-veghe este reglat de către următoarele structuri cerebrale:

- Trunchiul cerebral – aici sînt localizați neuronii glutamatergici, colinergici și gabaergici ce induc somnul REM, neuronii serotonergici ce controlează starea de veghe și neuronii acetilcolinici ce controlează atît starea de veghe, cît și somnul REM;
- Hipotalamusul posterior și lateral - neuronii orexinici și noradrenergici ce reglează starea de veghe;
- Aria preoptică - neuronii gabaergici inductori ai somnului localizați la nivelul porțiunii ventro-laterale a ariei preoptice hipotalamice și în nucleul preoptic median;
- Porțiunea bazală a prozencefalului - neuronii colinergici activatori ai stării de veghe, neuronii gabaergici ce induc somnul (6).

Substanțele ce reglează ciclul somn-veghe

Prostaglandina D2 (PGD2)

În cadrul unui studiu asupra funcției PGD2 la nivelul SN, a fost descoperită acțiunea acesteia de inducere a somnului. S-a descoperit faptul că nivelul PGD2 în lichidul cefalo-

rahidian prezintă o fluctuație circadiană, odată cu ciclul somn-veghe, ridicându-se în timpul privării de somn.

Au fost identificați 2 receptori ai PGD2: receptorul DP1, identificat drept omolog al altor receptori prostaglandinici și DP2, identificat drept receptor chemoatractant pentru PGD2. Receptorii DP1 sunt localizați preponderent inferior de porțiunea rostrală a PB lateral de chiasma optică, în apropierea porțiunii posterioare a hipotalamusului, care conține centrii de reglare a ciclului somn-veghe. Distribuția celulară a DP2 în creier încă nu a fost clarificată (11).

Mecanismul molecular al somnului indus de PGD2 - somnogenul endogen PGD2 este produs de L-PGDS (prostaglandin-sintetaza tip lipocainic), circulă prin lichidul cefalorahidian, stimulează receptorii DP1 ai suprafeței ventrale cuprinsă între PB și hipotalamus, și mărește concentrația adenozei. Adenoza difuzează în parenchimul creierului jucând rolul unui somnogen secundar, inhibă neuronii excitatori ai PB prin intermediul receptorilor A1 și activează neuronii somnului prin intermediul receptorilor A2A inducând astfel somnul (12).

Inhibiția centrului de excitație histaminergic în timpul somnului indus de agoniștii sistemului PGD2-A2A – studiile experimentale au demonstrat că în timpul somnului indus de agoniștii PGD2 sau a receptorilor adenozei A2A, numărul neuronilor histaminergici activi din nucleul tuberomamilar se micșorează. In vivo, microdializa experimentală a agonistului receptorilor A2A (CGS21680) la nivelul PB a inhibat eliberarea de histamină în cortexul frontal și porțiunea medială a ariei preoptice, și a mărit eliberarea GABA în nucleul tuberomamilar (7).

Adenoza

Creșterea concentrației de adenoza sugerează intensificarea consumului de energie, reflectată de hidroliza ATP-ului.

În SNC adenoza este un neuromodulator inhibitor al neuronilor excitatori (precum cei colinergici sau glutamatergici). Rata formării adenozei este reglată de către activitatea neuronală: nivelul ei începe să crească când aprovizionarea cu oxigen este diminuată, în asemenea circumstanțe precum ischemia, hipoxia și hipoperfuzia. Astfel, se presupune că adenoza participă la minimalizarea leziunilor tisulare, micșorând activitatea celulelor și, drept urmare, necesitatea acestora de oxigen (8).

Receptorii adenozei – dintre subtipurile receptorilor adenozei (A1, A2A, A2B și A3), receptorii A1 și A2A sînt implicați în procesul reglării somnului. Receptorii A1 sînt larg răspîndiți în creier și inhibă neuronii stării de veghe, precum cei colinergici localizați în PB și histaminergici localizați în porțiunea posterioară a hipotalamusului, iar receptorii A2 sînt localizați în PB și activează doar neuronii somnului (12).

Nivelul adenozei în timpul stării de veghe de lungă durată – în primele experimente pe pisici, concentrația adenozei a crescut constant în PB pe parcursul primelor 6 ore de veghe, atingînd dublul cantității măsurate la începutul acestei perioade. În timpul somnului, nivelul adenozei a scăzut treptat în următoarele 2-3 ore. În talamus, nucleul dorsal al rafeului și tegmental pedunculo-pontin, și aria preoptică adenoza nu a crescut în timpul celor 6 ore de veghe, deși ele de asemenea sînt cunoscute ca zone ce reglează somnul. Creșterea regională a nivelului adenozei în timpul stării de veghe sugerează faptul că adenoza induce somnul prin inhibiția neuronilor corticali cu proiecție în PB, responsabili de menținerea ei (3).

Originea creșterii nivelului adenozei în timpul perioadei de veghe de lungă durată – creșterea activității neuronale este semnalul de bază pentru creșterea nivelului adenozei, însă deoarece astrocitele furnizează energie neuronilor în timpul activității maxime a acestora, adenoza poate proveni fie din înșiși neuronii sau din astrocitele învecinate. S-a demonstrat faptul că homeostaza somnului poate fi dereglată la animalele cu deficiența genetică a gliotransmisiei, nivelul adenozei la acestea fiind diminuat, sugerînd astfel faptul că nivelul crescut de adenoza în timpul stării de veghe își are originea din astrocite (1).

Mecanismele de acțiune ale adenozei:

- PB – numeroase studii au demonstrat faptul că adenzina în PB influențează somnul prin intermediul receptorilor A1: dacă creșterea nivelului adenzinei la nivelul PB în timpul perioadei prelungită de veghe este suprimată de către antagoniștii receptorilor A1, somnul nu este indus. Efectul adenzinei în PB se bazează pe inhibiția neuronilor colinergici cu proiecție corticală.
- Hipotalamusul – adenzina inhibă neuronii veghii prin intermediul receptorilor A1 și induce somnul NREM prin inhibiția neuronilor histaminergici din nucleul tuberomamilar. Comparativ cu alte regiuni ale creierului, agoniștii receptorilor adenzinei A2A de asemenea induc somnul prin inhibarea eliberării de histamină în nucleul tuberomamilar, efect mediat de eliberarea GABA. În hipotalamusul lateral, este prezentă o altă zonă responsabilă de reglarea stării de veghe-somn, la nivelul căreia agoniștii și antagoniștii receptorilor adenzinei A1 induc sau suprimă somnul NREM/REM.
- Alte zone ale creierului – administrarea adenzinei în cortexul prefrontal, de asemenea modifică statusul de vigilență. Ca și în alte zone ale creierului, agoniștii A1 induc somnul (micșorând eliberarea de acetilcolină). În plus, un antagonist specific al receptorilor A1, cofeina, mărește eliberarea de acetilcolină și induce veghea, pe când antagoniștii A2A sînt inefectivi, sugerînd faptul că cofeina la nivel cortical mărește excitabilitatea acestuia prin intermediul receptorilor A1. Regiunea punții, care este reglatorul central al somnului REM, este influențată de adenzină: agoniștii adenzinici injectați în regiunea formațiunii reticulare pontine oral-caudale induc somnul REM de lungă durată (8).

Peptidele ce induc somnul delta

Sînt peptide localizate la nivelul neuronilor, organelor periferice și plasmei. Aceste neuropeptide induc somnul delta la mamifere. În afară de influența asupra somnului, s-a demonstrat faptul că ele afectează activitatea electrofiziologică și nivelul neurotransmițătorilor la nivelul creierului, ritmul circadian, nivelul hormonilor, performanța fizică și activitatea preparatelor medicamentoase neurotrope.

PGE2

Fiind administrată la nivelul hipotalamusului posterior, PGE2 induce starea de veghe. S-a determinat faptul că PGE2 crește sinteza și eliberarea histaminei la nivelul nucleului tuberomamilar. Dintre agoniștii celor 4 subtipuri de receptori ai PGE2 testați, doar agonistul receptorului EP4 mimează efectul excitator al PGE2. Prin hibridizare in situ s-a observat faptul că mRNA-ul receptorului EP4 este exprimat la nivelul nucleului tuberomamilar. Mai mult ca atît, perfuzia agonistului EP4 la acest nivel induce starea de veghe. Aceste descoperiri demonstrează faptul că PGE2 induce starea de veghe prin intermediul sistemului histaminergic (14).

HISTAMINA

Neuronii histaminergici sînt localizați în nucleul tuberomamilar, la nivelul porțiunii posterioare a hipotalamusului. Ei trimit ramuri eferente tuturor regiunilor creierului. Histamina joacă un rol important în reglarea ciclului somn-veghe, prin intermediul altor mediatorii ai creierului precum PG2, PGE2, orexina/hipocretina și adenzina (2).

Orexina/hipocretina

Neuronii orexin sunt localizați exclusiv la nivelul ariei laterale a hipotalamusului și au fibre ce se proiectează la nivelul întregului sistem nervos central, inclusiv nucleul tuberomamilar, unde receptorii orexinei au o densitate mai mare (10). Perfuzia orexinei A la nivelul acestui nucleu la șoareci, induce prompt starea de veghe, concomitent reducînd somnul REM și NREM. Studiile au arătat că orexina A mărește eliberarea de histamină din porțiunea medială a ariei preoptice și cortexul frontal. Mai mult ca atît, infuzia orexinei A la nivelul ventricolului lateral al șoarecilor sănătoși induce starea de veghe, pe cînd la cei fără gena receptorului histaminic H1, nu o induce. Aceste descoperiri demonstrează faptul că orexina A activează neurotransmisia histaminergică, inducînd astfel starea de veghe prin intermediul receptorului histaminic H1 (4).

Concluzii

1. Structurile creierului implicate în reglarea ciclului somn-veghe sînt: trunchiul cerebral, hipotalamusul posterior și lateral, aria preoptică și porțiunea bazală a prozencefalului;
2. Substanțele chimice ce influențează apariția somnului sunt: serotonina, GABA, PGD₂, adenzina, peptidele delta;
3. Substanțele somnogene se acumulează în organismul uman în timpul stării de veghe, inducînd astfel somnul.

Bibliografie

1. Bertil B Fredholm. Physiological and pathophysiological roles of adenosine. *Sleep and Biological Rhythms* 9 (Suppl. 1): 24–28, 2011
2. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol. Rev.* 88: 1183–241, 2008
3. Jiang-Fan Chen and Michael A. Schwarzschild. Adenosine A_{2A} receptors and neuroadaptation: Possible implications in sleep-wake physiology. *Sleep and Biological Rhythms* 2: S19–S20, 2004
4. Junko HARA and Takeshi Sakurai. Interaction between sleep mechanisms and orexin neurons. *Sleep and Biological Rhythms* 9 (Suppl. 1): 38–43, 2011
5. Larry D. Sanford, Xiangdong Tang. GABAergic Regulation of REM Sleep in Reticularis Pontis Oral and Caudalis in Rats. *J Neurophysiol* 90:938-945, 2003
6. Martha S. Rosenthal. *Physiology and Neurochemistry of Sleep*. American Journal of Pharmaceutical Education Vol. 62, 1998
7. Osamu Hayaishi. Humoral mechanisms of sleep–wake regulation: Historical review of prostaglandin D₂ and related substances. *Sleep and Biological Rhythms* 9 (Suppl. 1): 3–9, 2011
8. Porkka-Heiskanen T, Alanko L, Kalinchuk A, Stenberg D. Adenosine in sleep regulation. *Sleep Med. Rev* 6: 321–32, 2002
9. Reidun Ursin. Serotonin and sleep. *Sleep Medicine Reviews*, Vol. 6, No. 1, pp 57–69, 2002
10. Seiji Nishino and Yasushi Yoshida. History and perspectives of hypocretin/orexin research in sleep medicine. *Sleep and Biological Rhythms* 1: 43–54, 2003
11. Ueno R, Ishikawa Y, Nakayama T, Hayaishi O. Prostaglandin D₂ induces sleep when microinjected into the preoptic area of conscious rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 109: 576–82, 1982
12. Yoshihiro Urade. Prostaglandin D₂ and adenosine as endogenous somnogens. *Sleep and Biological Rhythms* 9 (Suppl. 1): 10–17, 2011
13. Yuichi Tamakawa, Akihiro Karashima. A Quartet Neural System Model Orchestrating Sleep and Wakefulness Mechanisms. *J Neurophysiol* 95:2055-2069, 2006
14. Z-L Huang, W-M Qu. Histaminergic role in sleep-wake cycle of orexin, adenosine, and prostaglandin E₂ and D₂. *Sleep and Biological Rhythms* 2: S21–S22, 2004