Neurophysiological Mechanism of Sleep and Wakefulness Regulation

Parastoo Barati Dowom[1, 2], Kambiz Roshanaei[2], Marzieh Darvishi[3*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

[2]Department of Physiology, Faculty of Basic Sciences, Qom Branch, Islamic Azad University of Qom, Qom, Iran

[3]Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Article Info:

Received: **14 May 2015** ***Accepted*****: 1 Aug 2015**

ABSTRACT

Introduction: Perception of sleep and wakefulness mechanisms need for the treatment of sleepiness neurological diseases. There are many differences regions in the brain involved in sleep and wakefulness control system. These regions affect physiological mechanisms of sleep. The awaking and sleep are strongly conserved throughout control by many types of neurotransmitter factors. Adenosine, nitric oxide, and GABAergic neurons play the main role in regulation of sleep and wakefulness in the brain. Changes in the neurochemical systems regulated sleep and wakefulness are accompanied by increasing the electroencephalogram activities. Non-rapid-eye-movement (NREM sleep) and rapid-eye-movement (REM sleep) are two types of sleep. The first one leads to memory consolidation and modulation of synapse, and the second one causes muscle atonia and regulation of emotion. ***Conclusion:*** Sleep disruption occurred with the paradox functions of NREM and REM sleep. Disturbation of physiologic states NREM and REM sleep may lead to cognitive impairments. In this review, we study the physiological mechanisms of sleep and wakefulness as well as the disorders associated with changes in neurochemical systems of sleep.

Key words:

1. Neurobiology
2. Sleep Stages
3. Sleep Wake Disorders

*** *Corresponding Author:*** Marzieh Darvishi

E-mail: *Marzidarvish@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

مکانیسم فیزیولوژی عصبی تنظیم خواب و بیداری

پرستو براتی دوم[۱،۲]، کامبیز روشنایی[۲]، مرضیه درویشی[۳*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی قم، قم، ایران

[۳]گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۴ اردیبهشت ۱۳۹۴

تاریخ پذیرش: ۱۰ مرداد ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: درک مکانیسم‌های خواب و بیداری برای درمان بیماری‌های عصبی خواب نیاز است. نواحی مختلف زیادی در مغز وجود دارد که در سیستم کنترل خواب و بیداری دخیل هستند. این نواحی مکانیسم‌های فیزیولوژی خواب را تحت تأثیر قرار می‌دهند. کنترل خواب و بیداری توسط انواع مختلفی از فاکتورهای ناقل عصبی به‌شدت حفظ شده است. آدنوزین، اکسید نیتریک و نورون‌های گابائرژیک نقش مهمی را در تنظیم خواب و بیداری در مغز ایفاء می‌کنند. تغییرات در سیستم‌های نورو شیمیایی تنظیم خواب و بیداری با افزایش فعالیت‌های الکتروآنسفالوگرام همراه است. حرکت غیرسریع چشم (خواب NREM) و حرکت سریع چشم (خواب REM) دو نوع از خواب هستند. اولین مورد به تثبیت حافظه و مدولاسیون سیناپس منجر می‌شود و مورد دوم موجب آتونی عضلانی و تنظیم هیجان می‌شود. **نتیجه‌گیری:** اختلال خواب با عملکردهای متناقض خواب NREM و REM رخ داده است. توزیع حالت‌های فیزیولوژیکی خواب NREM و REM ممکن است به اختلالات شناختی منجر شود. در این مقالهٔ مروری، ما مکانیسم‌های فیزیولوژیکی خواب و بیداری و همچنین اختلالات مرتبط با تغییرات در سیستم‌های نورو شیمیایی خواب را مطالعه می‌کنیم.

کلید واژه‌ها:

۱. نوروبیولوژی
۲. مراحل خواب
۳. اختلالات خواب و بیداری

* **نویسنده مسئول:** مرضیه درویشی

آدرس الکترونیکی: *Marzidarvish@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

مقدمه

کمبود خواب و اختلالات مربوط به مکانیسم خواب و بیداری از شایع‌ترین مشکلات جهان کنونی است. گروهی از بی‌خوابی رنج می‌برند و عده‌ای از خواب آلودگی مزمن شکایت دارند. خواب کافی و مناسب مکانیسم مهمی برای مبارزه با عوامل بیماری‌زا بوده و نقش مهمی در حفظ سلامت بدن و عملکرد شناختی مطلوب دارد. از این رو پیشرفت‌های زیادی در درک مکانیسم‌های مغز جهت کنترل خواب و بیداری انجام شده است.

خواب عبارت است از کاهش یا فقدان سطح هوشیاری، تعلیق نسبی ادراکات حسی و غیر فعال شدن تقریباً تمام عضلات ارادی در زمان استراحت به‌طوری که فعالیت بدن و ذهن تغییر کرده و توهم‌های بینایی جایگزین تصاویر واضح واقعی می‌گردد. در بررسی‌های آزمایشگاهی، خواب با ثبت فعالیت میدان الکتریکی سلول‌های عصبی قشر مغز[1] و سلول‌های عضلانی به دست می‌آید. از این رو الکترودهای قرارگرفته بر روی پوست سر ثبت EEG[2] و الکترودهای واقع در سطح عضلات اسکلتی ثبت نوار عضلانی EMG[3] را انجام می‌دهد، این درحالی است که الکترودهای ثبت‌کنندهٔ حرکات مربوط به عضلات چشم به نام EOG[4] می‌باشد (۳-۱).

دو نوع اصلی از خواب وجود دارد: خواب NREM[5] که با دامنهٔ بالا و فرکانس پایین EEG و کاهش تون عضلانی و حرکات آهستهٔ چشم مشخص می‌گردد و خواب REM[6] که با از دست دادن کامل تون عضلانی و حرکات سریع کرهٔ چشم همراه است (۴). بیداری فرایندی است که با LVFA[7] و تون عضلانی بالا تعریف می‌شود. فعالیت الکتریکی سلول‌های عصبی قشر مغز و جریان سیناپسی حاصل از نورون‌های هرمی، اساس تغییرات خارج سلولی قابل مشاهده در EEG می‌باشد (۵). فرکانس امواج مغزی، در حالت بیداری کامل از ۱۴ تا ۲۱ سیکل در ثانیه متغیر است و امواج بتا خوانده می‌شود. البته ویژگی دیگر EEG در حالت بیداری، وجود امواج آلفا به تعداد ۸ تا ۱۲ موج در ثانیه با فرکانس پایین و دامنهٔ متغیر است که در قشر پس‌سری[8] ثبت می‌شود (۶). به‌منظور بررسی مراحل خواب و بیداری فعالیت میدان الکتریکی گروه زیادی از سلول‌های عصبی موجود در قشر مغز ثبت می‌گردد. ترکیبی از داده‌های حاصل از EEG، EMG و EOG را تحت عنوان ثبت پلیسومنوگرافی[9] گفته می‌شود که برای تعریف مراحل بیداری و خواب استفاده می‌شود.

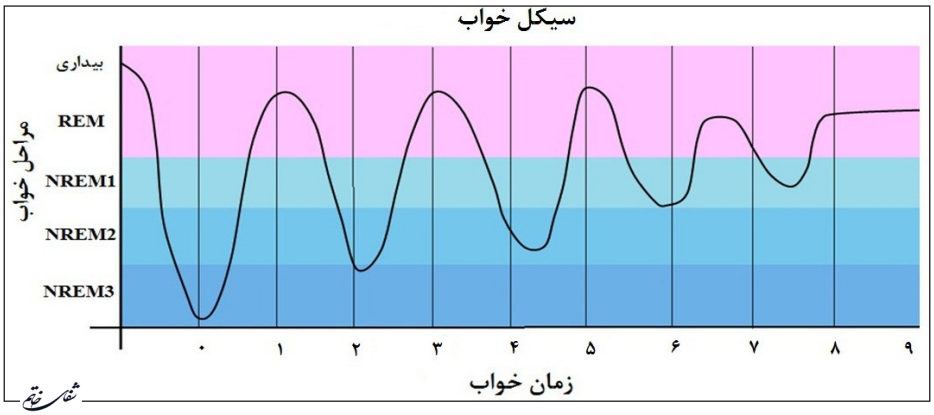
در ثبت‌های پلیسومنوگرافی، بیداری با ولتاژ کم EEG و تون عضلانی بالا تعریف می‌شود درحالی‌که خواب NREM، با دامنهٔ بالا و فرکانس پایین EEG و کاهش تون عضلانی مشخص می‌گردد. خواب REM، با از دست دادن کامل تون عضلانی[10] و حرکات سریع کرهٔ چشم همراه است (۱۰-۷).

خواب دارای مشخصات رفتاری خاص در حیوانات در حال رشد می‌باشد. خواب، به‌ویژه خواب REM، نقش مهمی در تکامل مدار عصبی بازی می‌کند. در انسان، افزایش دامنهٔ EEG در مراحل بیداری تا نوجوانی ادامه دارد و منعکس کنندهٔ بلوغ قشر مغز در بزرگسالان است. در این مقاله به بحث پیرامون دانش فعلی در مورد مکانیسم‌های مغزی درگیر در روند خواب (NREM و REM) و بیداری پرداختیم (تصویر ۱). تغییرات ایجاد شده در موج‌های نوار مغزی (آلفا، بتا و گاما) با تغییر هشیاری مورد بررسی قرارگرفته و در نهایت تأثیر فاکتورها و ناقلین عصبی[11] در سیکل خواب و بیداری مطرح گردیده است (۱۴-۱۱)

بیداری

۱-۱ تغییرات EEG در فرایند بیداری

فعالیت الکتریکی سلول‌های عصبی قشر مغز، اساس نوسانات مشاهده شده در EEG است. جریان سیناپسی نورون‌های هرمی از علل اصلی ایجاد این امواج می‌باشد. با این حال عواملی چون توانایی ذاتی غشا و ناقلین عصبی نیز در بروز آن کمک کننده



تصویر ۱- بخش اعظم خواب از نوع NREM می‌باشد که با امواج بزرگ آهسته، عضلات آرام، تنفس آهسته و عمیق مشخص می‌شود، این خواب خود شامل چهار مرحله است و در هر مرحله خواب عمیق‌تر می‌شود. مرحلهٔ بعدی خواب، خواب REM یا همان خواب با حرکات سریع چشم (خواب رؤیا) می‌باشد.

[1] Cortical
[2] Electroencephalography
[3] Electromyography
[4] Electrooculography
[5] Non-rapid eye movement sleep
[6] Rapid eye movement sleep
[7] Low-voltage fast EEG activity (LVFA)
[8] Occipital cortex
[9] Polysomnography
[10] Atonia
[11] Neurotransmitters

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

هستند. تولید ریتم LVFA[12] در فرایند بیداری و خواب REM، با فعالیت اندک مناطق عملکردی مغز در ارتباط است. نوسانات EEG در بیداری با موج تتای مشخص و دامنهٔ بالای بتا / گاما تعریف شده است. تولید این امواج در توجه، حافظه و هشیاری از طریق برقراری ارتباط نورون‌های مناطق قشری با زیر قشر[13] مغز نقش دارند (۱۶، ۱۵).

۱-۱-۱ ریتم گاما / بتا

دامنهٔ پایین موج گاما (۱۲۰-۳۰ هرتز) و بتا (۳۰-۱۵ هرتز) یک ویژگی برجسته در EEG در طول بیداری و افزایش تحریک مناطق قشری می‌باشد. ریتم گاما اغلب همزمان با ریتم تتا در بیداری یا خواب REM ایجاد می‌شود. ریتم گاما با فرکانس پایین در هنگام خواب NREM رخ می‌دهد (۱۸، ۱۷). ریتم گاما به دو فرکانس تقسیم می‌شود: موج پایین گاما (۷۰-۳۰ هرتز) و موج بالای گاما (۱۲۰-۷۰ هرتز) که در لایه‌های مختلف قشر مغز ثبت می‌شود (۲۱-۱۹). ریتم گاما به صورت موضعی در قشر جدید[14] تولید، اما توسط ورودی‌های زیر قشری تنظیم می‌گردد. در واقع، ریتم گاما توسط تحریک شبکه‌های مغز میانی[15] افزایش می‌یابد و منشاء فعالسازی تشکیلات مشبک[16] مغز می‌باشد.

تحریک سریع نورون‌های واسطه‌ای حاوی پاروآلبومین (PV)[17] باعث تولید ریتم گاما می‌شود. شواهد به دست آمده حاکی از این امر است که ریتم بتا و گاما توسط نورون‌های واسطه‌ای GABA[18] تولید می‌شود، به‌خصوص توسط نورون‌های واسطه‌ای که با سرعت تحریک می‌شوند (حاوی PV می‌باشند) در برقراری سیناپس با آکسون نورون هرمی نقش دارند (۲۵-۲۲).

۱-۱-۲ ریتم آلفا

دو ریتم آلفا در انسان شناخته شده است اول: ریتم آلفای پس‌سری[19] می‌باشد که در بیداری روی EEG مشخص می‌شود دوم: ریتم Rolandic mu که بیشتر در قشر حسی -حرکتی و در غیاب تحرک مشاهده شده است. ریتم آلفای پس‌سری یکی از اولین ریتم‌های شناخته شده در EEG می‌باشد. معمولاً در طول بیداری به صورت آرام در قشر آهیانه و پس‌سری که حاوی نواحی اولیهٔ بینایی است تولید می‌شود و با باز کردن چشم و محرک‌های بصری سرکوب می‌گردد. ریتم آلفا ممکن است نقش مهمی در فرایندهای تفکر در طول محاسبات ذهنی و تقویت تصاویر بازی کند. مکانیسم‌های قشری –تالاموسی[20] ریتم آلفا را تولید می‌کند. ریتم آلفا از تعامل مدار تالاموسی و قشر جدید ایجاد می‌شود و همراه با سطح متوسطی از ورودی‌های کولینرژیک ساقهٔ مغز می‌باشد. بررسی آزمایشگاهی نشان می‌دهد که ریتم آلفا نیاز به تحریک گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک یا گلوتامات دارد. تحریک این گیرنده‌ها منجر به دپلاریزاسیون و تولید انرژی بعد از دپلاریزاسیون نورون‌های قشری –تالاموسی می‌گردد که این منجر به تحریک هماهنگ بین نواحی مورد نظر می‌شود (۲۹-۲۶).

۱-۱-۳ ریتم تتا

ریتم تتا در طول بیداری همراه با تحرک و فعالیت در جوندگان و همراه با توجه / حافظه در انسان رخ می‌دهد و در طول خواب REM در تمام پستانداران نیز مشاهده می‌شود. ریتم تتا بسیار منظم و همچنین فعالیت‌های ریتمیک آهسته دارد. در انسان ریتم تتا به طور عمده در قشر پیشانی[21] ثبت می‌شود (۳۱، ۳۰). داده‌ها نشان می‌دهد که سلول‌های عصبی GABA، ضربان ساز بسیار مهمی برای ایجاد ریتم تتای هیپوکامپ هستند درحالی‌که سلول‌های عصبی کولینرژیک تنظیم کنندهٔ دامنهٔ امواج می‌باشند. ریتم تتای هیپوکامپ توسط مهار ریتمیک و تحریک نورون‌های هرمی ناحیهٔ هیپوکامپ و سلول‌های گرانولار ناحیهٔ دندانه‌دارتولید می‌شود. مطالعات دقیق نشان می‌دهد که هسته‌های پونتین اورالیس (PNO)[22] مؤثرترین محل‌ها در تولید موج تتا در ساقهٔ مغز می‌باشند.

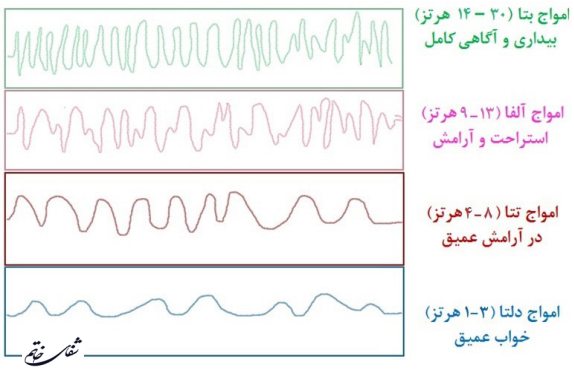
ثبت موج‌های مربوط به تک سلول‌های تحریکی در PNO نشان می‌دهد که حرکت آزادانه همراه با ایجاد ریتم تتا است. در انسان، نوسانات تتا معمولاً از طریق الکترودهای پیشانی و خط میانی قشر مغز ثبت می‌گردد (۳۳، ۳۲). مکانیسم‌هایی که ممکن است برای تولید این موج‌های تتای پیشانی و خط میانی در نظر گرفته شود شامل: ۱- موج‌های تتایی که ممکن است به صورت مستقیم یا غیر مستقیم از طریق فیبرهای هیپوکامپ تولید شود و اطلاعات را بین هیپوکامپ و قشر جدید منتقل کند. ۲- موج‌های تتایی که همراه با تولید موج آلفای آهسته از طریق لوب قشری –تالاموسی در طی بیداری رخ دهد. ۳- موج‌هایی که از طریق ضربان‌سازهای گابائرژیک، کولینرژیک و گلوتامینرژیک بخش قاعده‌ای پیشانی (BF)[23] ایجاد شود (تصویر ۲)-(۳۵، ۳۴).

۱-۲ سیستم فعال شبکهٔ رتیکولار ساقهٔ مغز و قاعدهٔ مغز پیشین

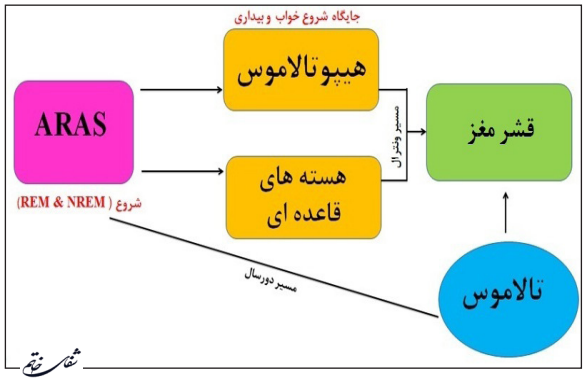
بررسی ارتباط بین ساقهٔ مغز و قشر، منجر به کشف مسیرهای ARAS[24] گردید. مسیر ARAS شامل شبکه‌ای از فیبرهای عصبی صعودی ساقهٔ مغز می‌باشد که با نواحی مختلف مغز پیشین در بیداری و خواب REM تقابل مشترک دارد. ساختار ARAS شامل مسیرهای پشتی و شکمی است. مطالعات ردیابی آکسون‌ها همراه با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی مسیرآناتومیک، ارتباط ساقه با قشر مغز را نشان داد. ثبت سلولی و اندازه‌گیری غیر مستقیم فعالیت عصبی نورون‌ها در این نواحی نشان داد که با خواب و بیداری ارتباط دارند (۳۷، ۳۶).

[12] Low voltage fast EEG activity
[13] Sub-cortical
[14] Neocortex
[15] Mesencephalic
[16] Reticular formation
[17] Parvalbumin(PV)
[18] gamma-Aminobutyric acid
[19] Occipital
[20] Thalamo-cortical
[21] Frontal cortex
[22] Putinnucleus oralis
[23] Basal of frontal
[24] Ascending reticular activating system (ARAS)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]



تصویر ۲- چهار موج اصلی مغز، شدت و میزان بیان آن‌ها در مراحل مختلف خواب و بیداری.



تصویر ۳- سیستم فعال شبکهٔ رتیکولار ساقهٔ مغز و قاعدهٔ مغز پیشین.

مسیر پشتی ARAS شامل مغز میانی، پل مغزی و سلول‌های عصبی گلوتامات تشکیلات مشبک بصل النخاع، نورون کولینرژیک در پایه‌های مغزی و هستهٔ پشتی -جانبی تگمنتوم است که عصب دهی نواحی میانی سیستم قشری -تالاموسی را بر عهده دارد. این هسته‌های تالاموس به صورت گسترده فیبرهایی به قشر جدید می‌فرستد. مسیر شکمی ARAS شامل الیافی از بخش جلویی مغز پیشین است که با نورون‌های مغز میانی، خلفی / هیپوتالاموس جانبی و بخش قاعده‌ای جلو مغز در ارتباط است. الیاف صعودی ساقهٔ مغز شامل فیبرهای گلوتامات، نورآدرنرژیک، سروتونرژیک و دوپامینرژیک می‌باشد. این سیستم بر روی سلول‌های عصبی گلوتامات، گیرنده‌های هیستامینی و هیپوکراتین و اورکسین در هیپوتالاموس جانبی و خلفی سیناپس ایجاد می‌کند. تمام این نورون‌ها بر روی نورون‌های کولینرژیک BF، GABA و سلول‌های عصبی گلوتامات سیناپس می‌شوند و البته انتقال عصبی نیز با قشر جدید دارند. شاخه‌ای از این سیستم، تحریک ناحیهٔ انتهایی BF که تولید کنندهٔ ریتم تتا است را بر عهده دارد (۴۰-۳۸).

۱-۳ ناقلین عصبی ارتقاء دهندهٔ سیستم بیداری

انواع مختلفی از ناقلین عصبی در ارتقاء بیداری نقش دارند با این حال، هیچ یک از آن‌ها برای بروز این مکانیسم ضروری نمی‌باشند (تصویر ۳).

۱-۳-۱ استیل کولین

سیستم کولینرژیک فرکانس نوسانات فعال بیداری و خواب REM را افزایش می‌دهد. سیستم کولینرژیک BF نقش بیشتری در خواب نسبت به بیداری دارد. نورون‌های درگیر در کنترل خواب و بیداری، استیل کولین را در BF و تگمنتوم ساقهٔ مغز آزاد می‌کنند. نورون‌های کولینرژیک BF با ریتم تتای قشر جدید در ارتباط می‌باشند. نورون بخش انتهایی BF از طریق ارتباط مستقیم با قشر، تحت تأثیر فعالیت الکتروگرافیک آن قرار می‌گیرند. ثبت داخل سلولی از سلول‌های عصبی قشر در شرایط طبیعی و آزمایشگاهی نشان می‌دهد که اثرات کولینرژیک منجر به افزایش تحریک پذیری و تسهیل ریتم EEG در نوسانات آهستهٔ خواب NREM می‌شود (۴۲، ۴۱). اثرات موسکارینی شامل ۱- دپلاریزاسیون نورون‌های هرمی از طریق توقف هدایت پتاسیم و فعال شدن کانال‌های کاتیونی ۲- تسهیل نوسانات در محدودهٔ بتا / گاما ۳- توقف هایپرپلاریزاسیون می‌باشد. درحالی‌که نورون‌های کولینرژیک BF فعالیت قشر را از طریق ارتباط مستقیم با قشر و ساقهٔ مغز افزایش می‌دهند، از طریق انتقال فیبرها به تالاموس نیز بخش پشتی مسیر ARAS را شکل می‌دهند. با استفاده از ردیابی‌های عصبی ارتباط بین سلول‌های کولینرژیک و تالاموس نشان داده شد. شبیه به سلول‌های عصبی کولینرژیک BF، تحریک سلول‌های عصبی کولینرژیک ساقهٔ مغز نیز با فعالسازی و غیر فعالسازی قشر مغز در ارتباط می‌باشد (۴۴، ۴۳).

تحریک الکتریکی نورون‌های کولینرژیک ساقهٔ مغز باعث افزایش فرکانس بتا / گاما و تغییر EEG در نورون‌های قشری -تالاموسی می‌شود. در شرایط آزمایشگاهی، آگونیست کولینرژیک از طریق گیرندهٔ موسکارینی هدایت پتاسیم و انتقال آن را متوقف می‌کند و این دپلاریزاسیون ایجاد ریتم را در مرحلهٔ NREM خواب تسهیل می‌کند. استیل کولین به طور مستقیم دپلاریزاسیون نورون‌های دوپامینرژیک ناحیهٔ شکمی تگمنتوم را از طریق گیرنده‌های نیکوتین انجام می‌دهد و با فعال شدن گیرنده‌های موسکارینی باعث افزایش تحریک در نواحی مختلف هدف این ناقل عصبی مانند هستهٔ بی‌نام[۲۵] می‌شود. علاوه بر استیل کولین، نورون‌های کولینرژیک ساقهٔ مغز نوعی از انتقال‌دهنده‌های عصبی گازی به نام مونواکسید نیتروژن (NO)[۲۶] را آزاد می‌کند.

تولید NO با افزایش فعالیت عصبی در تالاموس و قشر جدید همراه است درحالی‌که مهارکننده‌های NO باعث مهار فعالیت سلول‌های تالاموسی می‌گردد. همچنین NO فعالیت نوسانی نورون‌های قشری -تالاموسی را با تغییر ولتاژ و هایپرپلاریزاسیون تغییر می‌دهد. آسیب سلول‌های عصبی کولینرژیک BF، باعث کاهش ریتم تتا می‌شود و مانع عکس العمل به کم‌خوابی می‌شود (۴۶، ۴۵).

۱-۳-۲ سروتونین

به طور کلی، شواهد نشان می‌دهد که سروتونین منجر به ارتقاء بیداری با کاهش فعالیت قشر مغز می‌گردد. سروتونین نقش

[25] Accumbenc
[26] Nitrogen monoxide

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

مهمی در سرکوب خواب REM و در پاسخ به استرس دارد و ممکن است برای برخی از جنبه‌های اختلالات خواب مربوط به استرس نقش ایفا کند (۴۷).

سروتونین از طریق دپلاریزاسیون سلول‌های عصبی گیرندهٔ هیستامینی و گابائرژیک منتقل شده به هیپوکامپ و قشر جدید باعث ارتقاء بیداری می‌گردد. سروتونین اثرات پیچیده‌ای در تالاموس دارد. سرتونین دپلاریزاسیون مستقیم نورون‌های زانویی و تالاموس را با واسطهٔ گیرندهٔ $5\text{-}HT_{1A}$[27] برعهده دارد و این عملکردی است که باعث بلاک نوسانات می‌شود. با این حال، بسیاری از رله کننده‌ها و هسته‌های غیراختصاصی که توسط سرتونین مهار می‌شوند از طریق ترکیبی از هیپرپلاریزاسیون پیش سیناپسی $5\text{-}HT_{1A}$ به صورت مستقیم و افزایش غیر مستقیم آوران‌های مهاری عمل می‌کنند. نورون‌های رله کنندهٔ حسی ممکن است توسط سروتونین از طریق دپلاریزاسیون نورون‌های واسطه‌ای مهار شوند. با این حال، سروتونین تسهیل انتشار گلوتامات از پایانه‌های قشری -تالاموسی را بر عهده دارد. بلاک سروتونین بعد از هیپرپلاریزاسیون تالاموس، هیپوکامپ و نورون‌های هرمی قشر جدید از طریق فعال شدن گیرنده‌های آدنیلیل سیکلاز موجب تحریک بیداری می‌شود (۴۸، ۴۹).

بر خلاف نورون‌های نوراپی نفرین و هیستامین بیشتر سلول‌های عصبی سروتونین در شرایط آزمایشگاهی، پتانسیل عمل خود به خودی ندارند. نورون سروتونین توسط نوراپی نفرین، هیستامین و اورکسین و از طریق فعال شدن طولانی‌مدت که موجب باز شدن کانال‌های کاتیون دپلاریزه می‌گردد. بر خلاف سیستم‌های تنظیم کنندهٔ عصبی که در اینجا مورد بحث قرار گرفت، سلول‌های عصبی سرتونرژیک به صورت آرام موجب ارتقاء بیداری می‌گردند. سلول‌های واحد عصبی بعد از ثبت الکتریکی بیشترین فعالیت را در طول تغذیه و کمترین فعالیت را در طول بیداری نشان دادند. سروتونین با مهار ریتم تتا و گاما بر خلاف سیستم کولینرژیک عمل می‌کند (۵۰، ۵۱).

۱-۳-۳ نوراپی نفرین

نورون‌های نوراپی نفرین به‌عنوان ناقلین عصبی اصلی در پاسخ به فرار مطرح می‌باشند، این نورون‌ها به‌خصوص در بیداری و در شرایط استرس‌زا نقش ایفا می‌کنند. نوراپی نفرین باعث حفظ تون عضلانی در طول بیداری می‌شود. نورون نوراپی نفرین در دسته‌های کوچک در سراسر ساقهٔ مغز واقع شده است. برجسته‌ترین عصب نورآدرنرژیک از LC[28] خارج می‌شود. این هسته در چرخهٔ خواب و بیداری مورد بررسی قرارگرفته است. سلول‌های عصبی آن به‌سرعت در طول بیداری تحریک و توسط محرک‌های استرس‌زا فعال می‌شوند، اما فعالیت آن در طول خواب NREM کاهش و در طول خواب REM متوقف می‌گردد. نوراپی نفرین به‌شدت موجب تحریک نورون‌های ARAS می‌شود و عمدتاً از طریق گیرنده‌های α1 و تنظیم سلول‌های عصبی تالاموس، نورون‌های سروتونین رافهٔ پشتی (DRN)[29]، نورون‌های کولینرژیک BF و نورون‌های GABA عمل می‌کند. یکی از عملکردهای مهم نوراپی نفرین در طول بیداری، افزایش پلاستیسیتهٔ سیناپسی برای شکل گیری حافظه می‌باشد (۵۵-۵۲).

۱-۳-۴ هیستامین

نورون هیستامین باعث ارتقاء سیستم بیداری می‌شود و تحت تأثیر سیستم مرکزی گیرنده‌های هیستامین قرار دارد. سلول‌های عصبی هیستامین در هستهٔ پستانی TMN[30] تحریک می‌شوند و الگوی بیداری، NREM و REM را ایجاد می‌کنند. این نورون‌ها به طور مستقیم توسط اورکسین و سروتونین (از طریق گیرنده‌های 5-HT2C) و به طور غیر مستقیم توسط نوراپی نفرین (از طریق مهار ورودی GABA) تحریک می‌شوند. هیستامین اثرات تحریکی بر اکثر هسته‌های ARAS دارد و بر این اساس تزریق هیستامین به بسیاری از هسته‌های ARAS موجب ارتقاء بیداری می‌گردد (۵۶، ۵۷).

۱-۳-۵ هیپو کراتین و اورکسین

دو گروه هیپو کراتین و اورکسین به‌تازگی توسط کسانی کشف شدند که نام خود را بر آن نهادند. توانایی اورکسین‌ها تحریک بیداری (افزایش مدت زمان حملات بیداری طولانی) و سرکوب خواب REM است. مطالعات نشان داده که اورکسین دوره‌های بیداری را افزایش می‌دهد.

نورون اورکسین طیف گسترده‌ای از سیگنال‌های محیطی و مرکزی را در پاسخ به تغذیه نشان می‌دهد. سیگنال‌های متابولیک که با تغذیه افزایش می‌یابد، مانند گلوکز، لپتین و Y نوروپپتید باعث مهار نورون اورکسین در شرایط طبیعی می‌شود. در مقابل، سلول‌های عصبی اورکسین در پستانداران غیر انسان در حالت ناشتا فعال می‌باشد و با توجه به اثرات ارتقاء بیداری باعث افزایش بیداری و سرکوب خواب ناشی از محدودیت مواد غذایی می‌گردد. نورون‌های اورکسین در طول بیداری فعال هستند. در شرایط آزمایشگاهی، ثبت از سلول‌های عصبی اورکسین نشان داد که پتانسیل استراحت غشاء دپلاریزه است و در صورت غیاب آن منجر به تحریک خود به خودی می‌شود. علاوه بر این، از طریق بازخورد مثبت با اورکسین، باعث فعالسازی گیرنده‌های تحریکی اورکسین و تحریک ورودی گلوتامات می‌گردد (۵۸، ۵۹).

نورون‌های اورکسین از هسته‌های قاعده‌ای و یا از سپتوم جانبی آوران‌هایی دریافت می‌کند که در مسیر خواب و بیداری مؤثر است. آن‌ها توسط استیل کولین و گیرنده‌های موسکارینی M3، تحریک و با گیرنده‌های سروتونین و هیستامین مهار می‌شوند. همچنین نوراپی نفرین نیز هم اثر مهاری و هم تحریکی را اعمال می‌کند. پاسخ مهاری توسط گیرنده‌های α2 فعال درون گیرنده‌های پتاسیمی انجام می‌شود، درحالی‌که عمل تحریکی به علت فعال شدن گیرنده‌های α1 و فعالسازی یک جریان کاتیونی غیرانتخابی شکل می‌گیرد.

[27] 5-hydroxytryptamine receptor
[28] Locus coeruleus (LC)
[29] Dorsal raphe nucleus
[30] Tuberomammillary nucleus

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

فعالیت خود به خودی نورون‌های اورکسین در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهد که آن‌ها باید به طور فعال در طول خواب NREM و REM مهار شوند و سطح فعالیت آن‌ها کاهش یابد. این مهار به احتمال زیاد از نورون GABA در منطقهٔ پره اپتیک[31] و BF ناشی می‌شود. نورون‌های اورکسین توسط دو گیرندهٔ GABA از نوع A و B، مهار می‌شود و گیرنده‌های GABA نیز مهار گیرنده‌های گلوتاماتی را برعهده دارد. آنتاگونیست گیرنده‌های GABA سرعت تحریک نورون‌های هیپوتالاموس را در طول خواب NREM افزایش می‌دهد که در این مرحله، واسطهٔ مهاری گیرندهٔ GABA شناخته شده است (۶۵-۶۳).

۱-۳-۶ نوروپپتید S

نوروپپتید S (NPS)[32] فعال کنندهٔ گیرندهٔ فسفولیپاز C است. ترکیب NPS در سلول‌های عصبی گلوتامات تولید شده و در مناطق گسترده‌ای از مغز که تنظیم خواب و بیداری را بر عهده دارد مانند هستهٔ میانی تالاموس، هیپوتالاموس جانبی و منطقهٔ پره اپتیک قرار دارد. نوروپپتید NPS باعث افزایش فعالیت حرکتی و کاهش خواب می‌گردد. علاوه بر نقش آن در ارتقاء بیداری، آزمایش‌های اخیر نقش این پپتید را برای کنترل ترس و اضطراب نشان می‌دهد (۶۷، ۶۶).

۱-۳-۷ دوپامین

عوامل افزایش‌دهندهٔ فعالیت دوپامینرژیک برای درمان اختلالات خواب شامل خواب آلودگی بیش از حد در طول روز تجویز می‌شود. اگر چه این مواد می‌تواند باعث تحریک تولید سایر ناقلین عصبی مانند سروتونین و نوراپی نفرین گردد، علاوه بر آن باعث ارتقاء سیستم انتقال دوپامین نیز می‌گردد. درحالی‌که تحریک نورون‌های دوپامین در منطقهٔ تگمنتوم شکمی (VTA)[33] و مادهٔ سیاه مغز در سراسر خواب و بیداری متفاوت نمی‌باشد، تحریک نورون‌های دوپامین VTA در طول بیداری و خواب REM منجر به افزایش آزاد شدن دوپامین در هستهٔ اکومبنس و قشر مغز می‌گردد. نورون‌های VTA توسط چند تنظیم کنندهٔ عصبی مانند اورکسین، مادهٔ P و هورمون کورتیکوتروپین تحریک می‌شود (۶۹، ۶۸).

۱-۳-۸ GABA

نورون‌های گابائرژیک و گلوتامینرژیک به طور گسترده‌ای در مغز توزیع شده‌اند. از این رو، جای تعجب نیست که برخی از این سلول‌های عصبی در ارتقاء بیداری نقش داشته باشند، درحالی‌که سایر سلول‌ها با خواب همراه هستند. با این وجود، عوامل دارویی مهارکنندهٔ فعالیت سیستم GABA بیشتر با خواب مرتبط می‌باشند، انتخاب اعضای خانوادهٔ ملکولی GABA در قشر مهم است. انتقال عصبی GABA به قشر از BF، هیپوتالاموس و VTA انجام می‌پذیرد. نورون GABA در هستهٔ مشبک تالاموس نقش بسیار مهمی در ریتم قشری -تالاموسی در طول خواب و بیداری بازی می‌کند (۷۱، ۷۰).

[33] Ventral tegmental area
[34] Inhibitory postsynaptic potential

۱-۳-۹ گلوتامات

اکثر فیبرهای مربوط به نورون‌های گلوتامات در قشر از طریق هستهٔ تالاموس تنظیم می‌شود که عصب دهی لایهٔ قشری سوم و چهارم و لایه‌های یک و شش هستهٔ تالاموس را بر عهده دارد. علاوه بر این BF، هسته قاعده‌ای، VTA، بخش پشتی -جانبی تگمنتوم و هیپوتالاموس فیبرهایی از نورون‌های گلوتامات به قشر می‌فرستند. انتقال گلوتامات به سلول‌های عصبی بیان کنندهٔ اورکسین در هیپوتالاموس و نورون DRN سروتونرژیک نشان می‌دهد که گلوتامات به صورت یک تنظیم کنندهٔ همزمان عصبی عمل می‌کند (۷۳، ۷۲).

۲- خواب NREM

از دست دادن آگاهی و هشیاری را خواب NREM می‌نامند که در شروع خواب با دامنهٔ بزرگ LVFA، امواج آهسته و ظاهر موج قشری -تالاموسی مشخص شده است. تغییرات EEG با توجه به کاهش تدریجی تحریک نورون‌ها در ARAS ایجاد شده است.

۲-۱ تغییرات EEG در فرایند خواب NREM

در انسان، مراحل مختلف خواب NREM با توجه به معیارهای تعیین شده توسط دانشمندان طبقه بندی شده است. در مرحلهٔ اول خواب NREM ریتم تتا و فعالیت آلفا در نواحی پیشانی مشابه فرایند بیداری تعریف می‌شود. مرحلهٔ دوم خواب NREM با ظاهر دوکی ریتم‌های خواب در EEG مشخص می‌شود. مراحل ۳ و ۴ خواب NREM (خواب عمیق) با افزایش آهستهٔ دامنهٔ امواج دلتا (۱-۴ هرتز) همراه است. نوسان آهستهٔ قشر توسط فعالیت نورون‌های قشر مغز و تالاموس که امواج دوکی و دلتا را در سراسر خواب NREM تولید می‌کند، بیان می‌شود. خواب NREM با تون کم عضلانی و حرکات آهستهٔ چشم مشخص می‌شود (۷۴).

۲-۱-۱ دوک قشری -تالاموسی

دوک‌های قشری -تالاموسی ساختارهای شناخته شده‌ای هستند که در دومین مرحلهٔ خواب NREM انسان شکل می‌گیرند. کمپلکس K نشان دهندهٔ ترکیبی از نوسانات آهستهٔ قشر جدید به دنبال نورون‌های دوک قشری -تالاموسی می‌باشد. مکانیسم سلولی دوک به‌عنوان ورودی آمینرژیک در اوایل خواب NREM باعث پتانسیل‌های عمل طولانی‌مدت (۵۰ میلی‌ثانیه) در نورون‌های هستهٔ مشبک از طریق فعالسازی کانال‌های کلسیم (نوع-T) می‌شود. شدت تحریک دوک منجر به پتانسیل‌های مهاری بزرگ و طولانی‌مدت (IPSPs)[34] در نورون‌های قشری -تالاموسی می‌شوند که باعث حذف غیر فعال کانال‌های کلسیم T می‌گردد؛ بنابراین در جبران IPSPs، زمانی که سلول دپلاریزه می‌شود کانال‌های کلسیم کم آستانه فعال و کلسیم وارد سلول شده و در نتیجه باعث بروز پتانسیل عمل متناوب می‌گردد که در سلول‌های عصبی قشری -تالاموسی وابسته به سدیم می‌باشد. هماهنگ سازی دوک از طریق ارتباط مهاری و الکتریکی مکرر بین سلول‌های عصبی تالاموس به دست می‌آید.

[31] Preoptic
[32] Neuropeptide S

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

دوک در طول خواب عمیق به دلیل افزایش هیپرپلاریزاسیون نورون‌های تنظیم کنندهٔ قشری -تالاموسی کاهش می‌یابد اما ممکن است درست قبل از انتقال به خواب REM زمانی که سلول‌های عصبی قشری -تالاموسی بیشتر دپلاریزه می‌شوند عمل نماید (۷۵، ۷۶).

۲-۱-۲ امواج با فرکانس بالا درهیپوکامپوس

امواج با فرکانس بالا در هیپوکامپ و مناطق مرتبط به آن در بیداری و خواب NREM ثبت شده است. امواج شارپ در منطقهٔ CA3 هیپوکامپ رخ می‌دهد که شبکه‌ای از سلول‌های هرمی در CA3 به‌هم پیوسته هستند و اعمال آن‌ها توسط ورودی‌های قشر مغز، کنترل می‌شود. فعالسازی و بازخورد اینترنورون‌های GABA در هیپوکامپ منجر به فرکانس بالا در پتانسیل غشاء و فرایندهای غشایی نورون‌های هرمی به علت IPSPs می‌شود که به صورت موجی با فرکانس بالا در پتانسیل خارج سلولی منعکس می‌گردد (۷۷، ۷۸).

۲-۱-۳ نوسانات دلتا

نوسانات آهستهٔ دلتا در قشر و تالاموس از مراحل عمیق خواب NREM هستند. این امواج از افزایش ورودی‌های تحریکی کولینرژیک و آمینرژیک ایجاد شده‌اند و در نتیجه پتانسیل غشاء نورون‌های تالاموس را تنظیم می‌کند. نوسانات دلتا در سطح تالاموس بهتر درک می‌شود. هیپرپلاریزاسیون ناشی از فعال شدن دروازه‌های پتاسیمی وابسته به کلسیم پس از پتانسیل‌های عمل پشت سر هم و یا مهار ورودی‌های سیناپسی منجر به تنظیم گیرنده‌های کاتیونی در ناحیه می‌گردد و به این ترتیب پتانسیل عمل را نیز تغییر می‌دهد. این جریان فعال موجب ایجاد پتانسیل عمل ناگهانی می‌گردد. راه‌های صعودی در طول بیداری و یا بلوک خواب REM با عمل بر روی گیرندهٔ PLC[35] تحت تأثیر قرار می‌گیرد که همراه با مسدود کردن جریان پتاسیم و غیر فعال کردن کانال کلسیم کم آستانه انجام می‌گیرد (۷۹، ۸۰).

پدیدهٔ دیگر، نوسان آرام قشر جدید است که ثبت EEG با دانسیتهٔ بالا در انسان نشان داد که در هر نوسان آهسته یک موج از مناطق جلو و ناحیهٔ پیشانی -چشمی مغز منشاء می‌گیرد و به سمت مناطق خلفی‌تر هدایت می‌شود. نوسان کند در تمام مراحل خواب NREM رخ می‌دهد و در اتصال با دیگر پدیده‌های خواب NREM مانند دوک و امواج دلتا می‌باشد. نوسان آهسته به‌شدت از طریق مسیرهای قشری -تالاموسی کنترل می‌گردد و فعالیت تالاموس و قشر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نوسان آهسته شامل دپلاریزاسیون طولانی‌مدت با فعالیت امواج گامای خارج سلولی و هیپرپلاریزاسیون اکثر سلول‌های عصبی قشر در حال استراحت هستند رخ می‌دهد. این مراحل به خوبی در مناطق گسترده‌ای از قشر مغز هماهنگ می‌باشند (۸۱).

۲-۲ ایجاد و حفظ خواب NREM

منطقهٔ BF پره اپتیک در کنترل شناسایی شده‌اند. ضایعات گستردهٔ این نواحی منجر به بی‌خوابی طولانی‌مدت می‌گردد، درحالی‌که گرم شدن باعث افزایش خواب می‌گردد. بسیاری از سلول‌های عصبی مغز در سراسر چرخهٔ خواب و بیداری به صورت متفاوت عمل می‌کنند و حاوی سلول‌های عصبی هستند که از انتقال دهندهٔ عصبی GABA در روند خواب استفاده می‌کنند. بسیاری از سلول‌های عصبی خواب در منطقهٔ پره اپتیک داخلی و جانبی قرار دارند و به دما حساس هستند، به احتمال زیاد درجهٔ حرارت بدن و خواب با هم در ارتباط می‌باشند. سلول‌های عصبی هستهٔ قدامی -جانبی پره اپتیک (VLP)[36] شامل انتقال‌دهنده‌های عصبی GABA و گالانین و هستهٔ ARAS، به‌خصوص هستهٔ پستانی با گیرنده‌های هیستامینی می‌باشد. ضایعات نوروتوکسیک هستهٔ VLP با کاهش موج دلتا و زمان خواب NREM و منقطع شدن چرخهٔ خواب و بیداری همراه است. هستهٔ میانی پره اپتیک در پشت سومین بطن مغز قرار دارد. مطالعات نشان داد که نورون‌های این هسته در بلند شدن از خواب و نورون‌های VLP در طی خواب فعال هستند (۸۲، ۸۳).

۲-۳ هموستاز خواب NREM

هموستاز خواب منعکس کنندهٔ تجمع فاکتورهای مؤثر خواب در طی هوشیاری به‌خصوص در قشر و BF می‌باشد که این روند وابسته به مصرف انرژی می‌باشد. فاکتورهای هموستازی خواب فعالیت نورون‌های ARAS را مهار می‌کند همچنین نورون‌های قشری نوسانات خواب NREM را تسهیل می‌کنند. مطالعات اخیر بر نقش آدنوزین، اکسید نیتریک، پروستاگلاندین و سایتوکین‌ها در تنظیم خواب متمرکز شده‌اند (۸۴).

۲-۳-۱ آدنوزین

آدنوزین تنظیم کنندهٔ متابولیسم انرژی در روند فعالیت عصبی و خواب می‌باشد. آدنوزین یا آگونیست‌های گیرندهٔ A1 آدنوزین در خواب آلودگی و اختلال هوشیاری با مهار نورون‌های فعال بیداری عمل می‌کند. گیرنده‌های آدنوزین A2A نیز توسط تحریک سلول‌های عصبی فعال خواب نقش دارند. محرک‌هایی مانند کافئین و تئوفیلین با اثرات خواب‌آور آدنوزین از طریق اثر بر آنتاگونیست دو گیرندهٔ آدنوزین A1 و A2A مقابله می‌کنند. سطح آدنوزین با زمان بیداری مرتبط است. سطح آدنوزین خارج سلولی در BF و قشر با افزایش زمان بیداری افزایش می‌یابد. به این ترتیب آدنوزین بر سطح خواب و نیاز خواب تأثیر دارد. اندازه‌گیری سطح آدنوزین خارج سلولی در سراسر چرخهٔ خواب و بیداری و در پاسخ به محرومیت از خواب نشان داده که سطح آدنوزین تنها در مناطق خاصی از مغز افزایش می‌یابد. به طور خاص، سطح آدنوزین با زمان بیداری در BF و قشر مغز در ارتباط است (۸۵، ۸۶).

۲-۳-۲ نیتریک اکسید

نیتریک اکسید یک مولکول گازی کوچک با نقش‌های متعدد در کنترل خواب و بیداری است. در مغز، عمدتاً تحت شرایط پایه از سلول‌های عصبی (nNOS)[37] سنتز می‌شود و یا از سلول‌های اندوتلیال عروق خونی eNos منشاء می‌گیرد. تولید nNOS به‌شدت

[35] Receptors phospholipase C
[36] Ventrolateral preoptic nucleus
[37] Nitric oxide synthase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

در نورون‌های کولینرژیک ساقهٔ مغز بیان می‌شود و در کنترل فعال شدن قشر مغز و خواب REM شرکت می‌کند. در این بخش ما نقش NO در تنظیم خواب NREM را مورد بررسی قرار دادیم. نیتریک اکسید باعث ارتقاء خواب NREM می‌شود (۸۸، ۸۷).

۲-۳-۳ پروستاگلاندین D2

پروستاگلاندین‌ها پیام‌رسانی مولکول‌هایی از اسید آراشیدونیک می‌باشد که از طریق مسیر سیکلواکسیژناز تولید می‌شود. پروستانوئید در مغز فراوان می‌باشد، پروستاگلاندین D2 (PGD2)[38]، مطابق تمام معیارهای تعریف شده از خواب عامل مهمی در این روند می‌باشد. تزریق PGD2 داخل بطن سوم و یا منطقهٔ پره اپتیک موش و یا بطن سوم میمون به صورت وابسته به دوز، منجر به افزایش خواب می‌گردد. تحقیقات بیشتر در موش نشان داد که سطح PGD2 در CSF با افزایش زمان بیداری و میل به خواب در ارتباط است (۸۹).

۲-۳-۴ سایتوکین

سایتوکین بهترین نقش در پاسخ به عفونت‌هایی که باعث افزایش خواب با دخالت سیستم ایمنی می‌شوند را دارند. سایتوکین‌های مختلف با گیرنده‌های خود در مغز وجود دارند و حتی در غیاب سیستم ایمنی در تنظیم خواب نقش دارند. در میان سایتوکین‌های مختلف، مهم‌ترین عامل که در روند خواب و بیداری نقش ایفاء می‌کند اینترلوکین ۱ (IL-1)[39] و فاکتور نکروز توموری (TNF-α)[40] می‌باشد. هر کدام از این سایتوکین‌ها خواب NREM را افزایش می‌دهد. اتصال IL-1 به DRN و یا LC باعث خواب می‌گردد و توقف گیرندهٔ HT2 اثرات خواب‌آور IL-1 را کاهش می‌دهد (۹۰).

۳- خواب REM

خواب همراه با رؤیا تحت عنوان خواب REM نامیده شده است، هرچند گاهی خواب NREM را نیز بخشی از آن می‌دانند. خواب REM را می‌توان به سه بخش اصلی تقسیم کرد: ۱- سلول‌های عصبی، مدارهای عصبی و سیستم‌های مؤثر عصبی مسئول خواب REM ۲- کنترل زمانی و مدت خواب REM و ۳- بررسی رابطهٔ خواب REM با یادگیری و حافظه (۹۱).

۳-۱ تغییرات EEG در فرایند خواب REM

مسیر صعودی مناطق ساقهٔ مغز کنترل فعالیت قشر جدید در طول بیداری و خواب REM را تحت پوشش قرار می‌دهد. در اینجا به ریتم تتا و امواج PGO[41] در خواب REM ناحیهٔ هیپوکامپ می‌پردازیم.

۳-۱-۱ ریتم تتا

ریتم تتا در طول خواب REM در انسان اتفاق می‌افتد. فرکانس پایین فعالیت تتا در هیپوکامپ و در طی خواب مشاهده می‌شود، اما در جوندگان، ریتم تتا به طور مداوم مشاهده نمی‌شود بلکه به دورهٔ کوتاهی (۱ ثانیه) محدود می‌گردد. وقوع دورهٔ تتای کوتاه در انسان با جنبش سریع چشم‌ها در ارتباط است. ریتم تتا در طول خواب REM در ساقهٔ مغز تولید می‌شود. بررسی‌های جدید مطرح می‌دارد که منطقهٔ پشتی سرئولوس در طول خواب REM باعث فعالیت تتا می‌شود. ضایعات این منطقه باعث حذف ریتم تتا در طول خواب REM می‌شود (۹۳، ۹۲).

۳-۱-۲ امواج PGO

پتانسیل‌های الکتریکی پل مغزی، هستهٔ زانویی و قشر پس‌سری در دورهٔ قبل از شروع خواب REM با دامنهٔ بالا و در پاره‌ای از موارد با دامنهٔ پایین‌تر در طی خواب REM رخ می‌دهد. امواج PGO بیشتر در هستهٔ جنیکولیت (LGN)[42] و قشر پس‌سری ثبت می‌شود. امواج PGO در تالاموس دارای پتانسیل دوفازی با موج‌های منفی می‌باشد. اگر چه این موج را می‌توان در هستهٔ جنیکولیت تالاموس با توجه به ساختار چندلایهٔ آن ثبت کرد، ولی در عین حال موج PGO در هسته‌های دیگر تالاموس مانند بخش پشتی تالاموس، بخش رأسی هسته‌های میانی هیپوتالاموس و هسته‌های قدامی رخ می‌دهد. در انسان، امواج PGO با ثبت از عمق هستهٔ زیر تالاموسی[43] تعیین شده است. امواج PGO با دامنهٔ بالا در طول دورهٔ NREM و REM قبل از ثبت سلول‌های عصبی تنظیم کنندهٔ هیپرپلاریزاسیون تالاموس ایجاد می‌شود. تحریک سلول‌های تنظیم کننده موجب دپلاریزاسیون نورون‌های هرمی در قشر بینایی (قشر پس‌سری)، می‌شود (۹۴).

امواج PGO به ورودی کولینرژیک تالاموس نیاز دارد. سلول‌های عصبی کولینرژیک ساقهٔ مغز فیبرهایی به هستهٔ جنیکولیت و دیگر هسته‌های تالاموس می‌فرستند. تحریک الکتریکی ساقهٔ مغز در منطقهٔ سلول‌های عصبی کولینرژیک مانند هستهٔ جنیکولیت باعث تولید امواج PGO می‌شود. ضایعات سلول‌های عصبی کولینرژیک ساقهٔ مغز امواج PGO را مختل می‌کند. نورون‌های کولینرژیک در تحریک امواج PGO تالاموس در ارتباط هستند. نورون‌های غیر کولینرژیک ساقهٔ مغز تولید جزء پونتین امواج PGO را بر عهده دارد. مطالعهٔ اولیه جزء پونتین امواج PGO (به اصطلاح موج P) نشان داد که می‌توان آن‌ها را در نوار بزرگی از شبکه‌های ساقهٔ مغز ثبت کرد که برجسته‌ترین قسمت شبکهٔ نزدیک به هستهٔ زوج ۶ مغزی قرار دارد. تحریک پشت سر هم نورون‌های PGO منجر به باز شدن کانال کلسیم کم آستانه می‌شود (۹۶، ۹۵).

۳-۲ از دست دادن تون عضلانی و پریدن چشم

از دست دادن تون عضلات اسکلتی، از ویژگی‌های خواب REM می‌باشد. نقص مکانیسم‌های مغزی کنترل از دست دادن تون عضلات در اختلال خواب، حملهٔ خواب و خواب REM مشاهده شده است.

---

[38] Prostaglandin D2
[39] Interleukin-1
[40] Tumor necrosis factor alpha
[41] Ponto-geniculo-occipital waves or PGO
[42] Lateral geniculate nucleus
[43] Sub-thalamic nucleus

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

۳-۲-۱ مهار نورون‌های حرکتی در طول خواب REM

ثبت داخل سلولی از اعصاب سوماتیک (سه قلو) و نورون‌های حرکتی نخاع نشان داد که REM با از دست دادن تون عضلات همراه است که توسط هیپرپلاریزاسیون مجموعه‌ای از IPSPs انجام می‌شود. نقش گلیسین در از دست دادن تون عضلات مطرح شده است. نورون‌های حرکتی نیز ورودی‌های تحریکی از نورون‌های نوراپی نفرین و سروتونین ساقهٔ مغز در طول بیداری دریافت می‌کنند که برای نامتعادل کردن و افزایش پاسخ به ورودی‌های تحریکی مناسب است (۹۷). در خلال خواب REM این سلول‌های عصبی غیرفعال می‌شوند و باعث از دست دادن تحریک ایجاد شده می‌شوند. در واقع، تضاد هر دو گیرندهٔ نوراپی نفرین و سروتونین در هستهٔ حرکتی عصب زیر زبانی در خواب REM موجب بلاک عملکردهایی چون کاهش تون عضلانی می‌شود. آسیب سلول‌های عصبی نوراپی نفرین در طول حملات کاتالپتیک مانند REM دیده می‌شود.

اگر چه مهار گلیسینرژیک ممکن است مهم‌ترین عامل تولید این مکانیسم در طول خواب NREM باشد که با کاهش تحریک نورون‌های حرکتی و غیرفعالسازی آن‌ها در طول خواب REM همراه است ولی ترکیبی از این مکانیسم‌ها از جمله عدم تحریک (کاهش نوراپی نفرین، سروتونین، انتشار گلوتامات) و مهار فعالیت (افزایش گلیسین، GABA) در بروز این مکانیسم نقش دارد. علاوه بر این اثرات مستقیم نورون‌های حرکتی، مهار پیش سیناپسی ورودی‌های تحریکی می‌تواند مهم باشد. پریدن عضلات چشم توسط ورودی‌های فازیک گلوتامات ایجاد می‌شود. در طی خواب REM، تحریک گاه به گاه عضلانی رخ می‌دهد (چشم پریدن عضلات). ثبت داخل سلولی نورون‌های حرکتی نشان داد که در مکانیسم پریدن چشم دپلاریزاسیون کوتاه‌مدت می‌تواند به‌واسطهٔ آنتاگونیست گیرندهٔ گلوتامات انجام گردد (۹۸، ۹۹).

۳-۲-۲ کنترل آتونی و پریدن عضلهٔ چشم

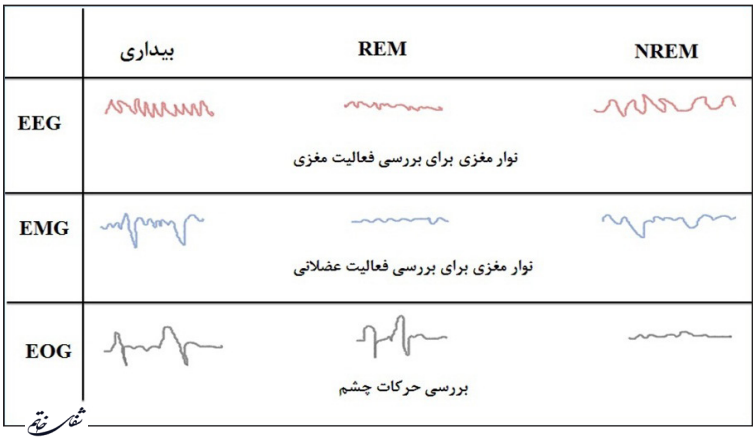
افزایش فعالیت نورون‌ها در منطقهٔ پل مغزی باعث آتونی عضلانی می‌شود. ضایعات مناطق مختلف ساقهٔ مغز باعث از دست دادن آتونی عضلانی در طول خواب REM و بروز رفتارهای حرکتی در خواب می‌شود. به طور مشابه، تزریق کارباکول در بخش پشتی و نواحی شکمی ساقهٔ مغز می‌تواند به آتونی، منجر شود. با این حال، نواحی زیادی در آتونی بزرگسالان و نوزادان دخیل هستند که از آن جمله SUBC / SLD از بخش خلفی -جانبی پل مغز می‌باشد. قطع محل اتصال پل مغز و بصل النخاع قدرت و تون عضلات ایجاد شده به‌وسیلهٔ بصل النخاع را بلاک می‌کند و تحریک مدولا از طریق فعالسازی مسیر صعودی SUBC موجب بروز آتونی می‌گردد. علاوه بر این، بررسی‌ها نشان داده که ضایعات نورون‌های مرکزی مدولا که حاوی GABA و گلیسین می‌باشد منجر به آتونی عضلانی می‌گردد. غیر فعال بودن نورون‌های گلوتامات در هستهٔ زیتونی فوقانی در بصل النخاع باعث پریدن عضلات چشم در طول خواب REM می‌شود که نشان می‌دهد گلوتامات موجود در مدولا در کنترل تحریک پذیری نورون‌های حرکتی شرکت می‌کند (۱۰۱، ۱۰۰).

۳-۲-۳ حرکات سریع چشم

مشاهدهٔ حرکات سریع چشم در خواب منجر به کشف این حالت مغز شده است. حرکات چشم در هنگام خواب REM توسط حرکات تونیک و فازیک مشخص می‌شود. جزء تونیک یک جنبش قوی رو به پایین و همگرا از دو چشم می‌باشد و شامل شل شدن عضلات مستقیم جانبی و انقباض تونیک عضلات داخلی است. ریلکس شدن عضلات مستقیم جانبی با توجه به مهار تونیک و کاهش تحریک نورون‌های حرکتی هستهٔ زوج ۶ مغز مشابه آنچه در دیگر نورون‌های حرکتی در طول خواب دیده می‌شود، رخ می‌دهد (۱۰۲). جزء فازیک شامل حرکات سریع کرهٔ چشم است که با تحریک یا وقوع هم‌زمان امواج PGO می‌باشد. این حرکات سریع به دلیل پتانسیل‌های عمل پشت سر هم در نورون‌های حرکتی هستهٔ زوج ۶ ایجاد می‌شود که به‌عنوان ورودی‌های سلول‌های عصبی تحریکی و مهاری است که مسئول تحریک سلولی در طول هوشیاری می‌باشند (تصویر ۴)-(۱۰۳).

۳-۳ پدیدهٔ دیگر REM

نعوظ آلت تناسلی مربوط به خواب (SRE) یکی از ویژگی‌های برجستهٔ خواب REM در مردان با توانایی جنسی قوی می‌باشد و می‌تواند یک ابزار تشخیصی مفید برای افتراق بین اختلال



تصویر ۴- تغییرات EEG، EMG و EOG در مراحل مختلف خواب (REM و NREM) و بیداری.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

نعوظ روانی و جسمی باشد. در مردان بزرگسال سالم نعوظ در شروع خواب REM آغاز می‌شود، در سراسر REM همچنان ادامه دارد و پس از آن به‌سرعت با خروج از خواب REM به پایان می‌رسد. به طور مشابه در زنان، افزایش فشار خون در واژن در هنگام خواب REM مشاهده شده است. برخی از مدارهای مغزی درگیر در این امر مربوط به منطقهٔ پره اپتیک جانبی و شکمی می‌باشد. خواب REM با افزایش میزان و تنوع ضربان قلب، تنفس و عملکرد سیستم عصبی خودکار و همچنین با تغییر تنظیم درجهٔ حرارت بدن همراه است. این تغییرات به احتمال زیاد در زمینهٔ بیماری‌های قلبی عروقی، آپنهٔ خواب و اختلالات دیگر مهم است (۱۰۴، ۱۰۵).

نتیجه‌گیری

در قرن گذشته شاهد یک انفجار عظیم در مطالعات مربوط به مکانیسم‌های کنترل بیداری و خواب در مغز بودیم. سیستم‌های انتقال دهندهٔ عصبی تعامل چندگانه‌ای با سیستم‌های بیداری مغز در پاسخ به چالش‌های فیزیولوژیکی مثل افزایش در CO_2 خون، کاهش دمای محیط و حضور محرک داشتند. افزایش تحریک با افزایش ریتم EEG جهت هماهنگ‌سازی مجموعه‌های عصبی درگیر در توجه، حافظهٔ کاری و آگاهی مشاهده شده است. همچنین مطالعات در مورد خواب NREM، امواج آهسته با دامنهٔ بالا را نشان می‌دهد که با مهار سلول‌های عصبی ARAS در هیپوتالاموس و قشر پیشانی مغز همراه بوده و از این طریق در کنترل متابولیسم و شکل پذیری حافظهٔ سیناپسی مؤثر است (۱۰۶).

خواب REM نیز توسط افزایش تحریک سلول‌های گلوتامات و کولینرژیک در بخش عقبی پل مغزی ناشی می‌شود و در نتیجه از دست دادن تون عضلانی همراه با فعال شدن تونیک و فازیک قشر رخ می‌دهد. فعالسازی فازیک قشر بینایی و مناطق لیمبیک[۴۴] در طول خواب REM، همراه با غیر فعال کردن قشر جلو مغزی، مسئول تصاویر عجیب و غریب از رؤیاها است و ممکن است برای تنظیم هیجانی وتثبیت حافظه در بزرگسالان نقش داشته باشد. محرومیت از خواب منجر به مهار مکانیسم‌های تحریکی در نواحی زیر قشر و قشر می‌شود که منجر به اختلال در عملکرد شناختی می‌گردد که به نوبهٔ خود می‌تواند در حوادث خانه و محل کار مؤثر باشد. اختلال در مکانیسم تحریک و ریتم فرکانس بالا در اختلالات خواب و شرایطی مانند کما، اسکیزوفرنی، بیماری آلزایمر و صرع مشاهده شده است.

همگام با نقش خواب در متابولیسم انرژی، محرومیت از خواب عامل عمدهٔ سندرم متابولیک است که به‌عنوان یک مسئله بهداشت عمومی مطرح است. علاوه بر این، اختلال در نظم خواب یکی از ویژگی‌های افسردگی، PTSD و انواع اختلالات خواب مربوط به کنترل عضلات است؛ بنابراین مطالعات مکانیسم کنترل خواب و بیداری می‌تواند منطقی باشد تا زمینه را برای درمان بسیاری از مشکلات برطرف کند.

منابع

1. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol. 1982; 1(3): 195–204.

2. Cespuglio R, Gomez ME, Faradji H, Jouvet M. Alterations in the sleep-waking cycleinduced by cooling of the locus coeruleus area. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1982; 54(5): 570-78.

3. Teriade MM, McCarley RW. Brain control of wakefulness and sleep. New York: Kluwer Academic/ Plenum. 2005.

4. Kleitman N, Engelmann TG. Sleep characteristics of infants. J Appl Physiol. 1953; 6(5): 269-82.

5. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the humansleep-dream cycle. Science. 1966; 152(3722): 604-19.

6. Buzsaki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. Science. 2004; 304(5679): 1926–9.

7. Xia J, Chen F, Ye J, Yan J, Wang H, Duan S, et al. Activity-dependent release of adenosine inhibits the glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hypothalamic hypocretin/orexin neurons. Neuroscience. 2009; 162 (4): 980–8.

8. Karlsson KA, Gall AJ, Mohns EJ, Seelke AM, Blumberg MS. The neural substrates of infant sleep in rats. PLoS Biol. 2005; 3: e143.

9. Blumberg MS, Seelke AM, Lowen SB, Karlsson KA. Dynamics of sleep-wake cyclicityin developing rats. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(41): 14860-4.

10. Blumberg MS, Karlsson KA, Seelke AM, Mohns EJ. The ontogeny of mammaliansleep: a response to Frank and Heller (2003). J Sleep Res. 2005; 14(1): 91-8.

11. Frank MG, Heller HC. The ontogeny of mammalian sleep: a reappraisal of alternativehypotheses. J Sleep Res. 2003; 12(1): 25–34.

12. Jouvet-Mounier D, Astic L, Lacote D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat,and guinea pig during the first postnatal month. Dev Psychobiol. 1970; 2(4): 216-39.

13. Seelke AM, Blumberg MS. The microstructure of

[44] Limbic areas

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

active and quiet sleep as corticaldelta activity emerges in infant rats. Sleep. 2008; 31(5): 691-99.

14. Uhlhaas PJ, Roux F, Singer W, Haenschel C, Sireteanu R, Rodriguez E. The development of neural synchrony reflects late maturation and restructuring of functionalnetworks in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(24): 9866-71.

15. Steriade M, Amzica F, Contreras D. Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneouscortical rhythms during brain activation. J Neurosci. 1996; 16(1): 392-417.

16. Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations inhuman neocortex. Science. 2006; 313(5793): 1626-28.

17. Llinas R, Ribary U. Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 1993; 90(5): 2078-81.

18. Montgomery SM, Sirota A, Buzsaki G. Theta and gamma coordination of hippocampalnetworks during waking and rapid eye movement sleep. J Neurosci. 2008; 28(26): 6731-41.

19. Oke OO, Magony A, Anver H, Ward PD, Jiruska P, Jefferys JG, et al. High-frequency gamma oscillations coexist with low-frequency gamma oscillationsin the rat visual cortex in vitro. Eur J Neurosci. 2010; 31(8): 1435-45.

20. Munk MH, Roelfsema PR, Konig P, Engel AK, Singer W. Role of reticular activation inthe modulation of intracortical synchronization. Science. 1996; 272: 271-4.

21. Herculano-Houzel S, Munk MH, Neuenschwander S, Singer W. Precisely synchronizedoscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. J Neurosci. 1999; 19(10): 3992-4010.

22. Whittington MA, Cunningham MO, Lebeau FE, Racca C, Traub RD. Multiple origins of the cortical gamma rhythm. Dev Neurobiol. 2010; 71(1): 92-106.

23. Amzica F, Steriade M. Progressive cortical synchronization of ponto-geniculo-occipitalpotentials during rapid eye movement sleep. Neuroscience. 1996; 72(2): 309-14.

24. Anver H, Ward PD, Magony A, Vreugdenhil M. NMDA receptor hypofunction phasecouples independent gamma-oscillations in the rat visual cortex. Neuropsychopharmacology. 2011; 36(2): 519-28.

25. Hughes SW, Crunelli V. Thalamic mechanisms of EEG alpha rhythms and theirpathological implications. Neuroscientist. 2005; 11(4): 357-72.

26. Berger H. Ueber das elektroenkephalogramm des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr. 1929; 87: 527-70.

27. Adrian ED, Yamagiwa K. The origin of the Berger rhythm. Brain. 1935; 58(3): 323-51.

28. Palva S, Palva JM. New vistas for alpha-frequency band oscillations. Trends Neurosci .2007; 30(4): 1508.

29. Ray WJ, Cole HW. EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activityreflects emotional andcognitiveprocesses. Science. 1985; 228(4700): 750-52.

30. Kahana MJ. The cognitive correlates of human brain oscillations. J Neurosci . 2006; 26(6): 1669-72.

31. Vertes RP. Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory. Hippocampus. 2005; 15(7): 923-35.

32. Vyazovskiy VV, Tobler I. Theta activity in the waking EEG is a marker of sleeppropensity in the rat. Brain Res. 2005; 1050(1): 64-71.

33. Finelli LA, Baumann H, Borbely AA, Achermann P. Dual electroencephalogrammarkers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in wakingand slow-wave activity in sleep. Neuroscience. 2000; 101(3): 523-29.

34. Mitchell DJ, McNaughton N, Flanagan D, Kirk IJ. Frontal-midline theta from theperspective of hippocampal “theta”. Prog Neurobiol. 2008; 86(3): 156-85.

35. Lin SC, Gervasoni D, Nicolelis MA. Fast modulation of prefrontal cortex activity bybasal forebrain noncholinergic neuronal ensembles. J Neurophysiol. 2006; 96(6): 3209-19.

36. Jones BE. Arousal systems. Front Biosci. 2003; 8: 438 -51.

37. McCarley RW, Hobson JA. Single neuron activity in cat gigantocellular tegmentalfield: selectivity of discharge in desynchronized sleep. Science. 1971; 174(4015): 1250-52.

38. Cornwall J, Phillipson OT. Afferent projections to the parafascicular thalamic nucleusof the rat, as shown by the retrograde transport of wheat germ agglutinin. Brain ResBull. 1988; 20(2): 139-50.

39. Jones BE. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. Trends Pharmacol Sci. 2005; 26(11): 578-86.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

40. Fuller PM, Sherman D, Pedersen NP, Saper CB, Lu J. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. J Comp Neurol. 2011; 519(5): 933-956.

41. Armstrong DM, Saper CB, Levey AI, Wainer BH, Terry RD. Distribution of cholinergicneurons in rat brain: demonstrated by the immunocytochemical localization of choline acetyltransferase. J Comp Neurol. 1983; 216(1): 53-68.

42. Mesulam MM, Mufson EJ, Wainer BH, Levey AI. Central cholinergic pathways in therat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). Neuroscience. 1983; 10(4):1185-201.

43. Alkondon M, Pereira EF, Eisenberg HM, Albuquerque EX. Nicotinic receptor activationin human cerebral cortical interneurons: a mechanism for inhibition and disinhibitionof neuronal networks. J Neurosci. 2000; 20(1): 66–75.

44. Araneda R, Andrade R. 5-Hydroxytryptamine2 and 5-hydroxytryptamine 1A receptorsmediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. Neuroscience. 1991; 40(2): 399-412.

45. Leonard TO, Lydic R. Pontine nitric oxide modulates acetylcholine release, rapid eyemovement sleep generation, and respiratory rate. J Neurosci. 1997; 17(2): 774-85.

46. Pape HC, Mager R. Nitric oxide controls oscillatory activity in thalamocortical neurons. Neuron. 1992; 9(3): 441-8.

47. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. PhysiolRev. 1992; 72(1): 165-229.

48. Chapin EM, Andrade R. A 5-HT(7) receptor-mediated depolarization in the anterodorsalthalamus. I. Pharmacological characterization. J Pharmacol Exp Ther. 2001; 297(1): 395-402.

49. Chapin EM, Andrade R. A 5-HT(7) receptor-mediated depolarization in the anterodorsalthalamus. II. Involvement of the hyperpolarization-activated current I(h). J Pharmacol Exp Ther. 2001; 297(1): 403-9.

50. Brown RE, Sergeeva OA, Eriksson KS, Haas HL. Convergent excitation of dorsalraphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamineand noradrenaline). J Neurosci. 2002; 22(20): 8850-9.

51. Liu RJ, van den Pol AN, Aghajanian GK. Hypocretins (orexins) regulate serotoninneurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirectactions. J Neurosci. 2002; 22(21): 9453-64.

52. Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal dischargeby two brainstem neuronal groups. Science. 1975; 189(4196): 55-8.

53. McCormick DA, Pape HC. Noradrenergic and serotonergic modulation of a hyperpolarization-activated cation current in thalamic relay neurones. J Physiol. 1990; 431: 319-42.

54. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. Nature Z. 2000; 404(6781): 992-5.

55. Haas HL, Konnerth A. Histamine and noradrenaline decrease calcium-activatedpotassium conductance in hippocampal pyramidal cells. Nature. 1983; 302(5907): 432-4.

56. Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. Prog Neurobiol. 2001; 63(6): 637-72.

57. White JM, Rumbold GR. Behavioural effects of histamine and its antagonists: a review. Psychopharmacology. 1988; 95(1): 1–14.

58. Cornwall J, Cooper JD, Phillipson OT. Afferent and efferent connections of thelaterodorsal tegmental nucleus in the rat. Brain Res Bull. 1990; 25(2): 271-84.

59. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptidesand G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998; 92(4): 573-85.

60. Xu YL, Gall CM, Jackson VR, Civelli O, Reinscheid RK. Distribution of neuropeptideS receptor mRNA and neurochemical characteristics of neuropeptide S-expressingneurons in the rat brain. J Comp Neurol. 2007; 500(1): 84-102.

61. Koyama Y, Takahashi K, Kodama T, Kayama Y. State-dependent activity of neuronsin the perifornical hypothalamic area during sleep and waking. Neuroscience. 2003; 119(4):1209-19.

62. Farber J, Marks GA, Roffwarg HP. Rapid eye movement sleep PGO-type waves arepresent in the dorsal pons of the albino rat. Science. 1980; 209(4456): 615-17.

63. Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M, et al. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. JNeurosci.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

2001; 21(5): 1656-62.

64. Yoshida K, McCormack S, Espana RA, Crocker A, Scammell TE. Afferents to theorexin neurons of the rat brain. J Comp Neurol. 2005; 494(5): 845-61.

65. Xu YL, Reinscheid RK, Huitron-Resendiz S, Clark SD, Wang Z, Lin SH, et al. Neuropeptide S: a neuropeptidepromoting arousal and anxiolytic-like effects. Neuron. 2004; 43(4): 487-97.

66. Dahan L, Astier B, Vautrelle N, Urbain N, Kocsis B, Chouvet G. Prominent burstfiring of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area during paradoxicalsleep. Neuropsychopharmacology. 2007; 32(6): 1232-41.

67. Korotkova TM, Brown RE, Sergeeva OA, Ponomarenko AA, Haas HL. Effects ofarousal- and feeding-related neuropeptides on dopaminergic and GABAergic neuronsin the ventral tegmental area of the rat. Eur J Neurosci. 2006; 23(10): 2677-85.

68. Qu WM, Xu XH, Yan MM, Wang YQ, Urade Y, Huang ZL. Essential role of dopamineD2 receptor in the maintenance of wakefulness, but not in homeostatic regulationof sleep, in mice. J Neurosci. 2010; 30(12): 4382-89.

69. Lu J, Jhou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in theventral periaqueductal gray matter. J Neurosci. 2006; 26(1): 193–202.

70. Lee RS, Steffensen SC, Henriksen SJ. Discharge profiles of ventral tegmental areaGABA neurons during movement, anesthesia, and the sleep-wake cycle. J Neurosci. 2001; 21(5): 1757-66.

71. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Wong C, et al. Sleep deprivation decreases binding of [11C]raclopride to dopamine D2/D3 receptors in the human brain. J Neurosci. 2008; 28(34): 8454-61.

72. Lorente de NR. Cerebral cortex: architecture, intracortical connections, motorprojections. London. Oxford University Press. 1938; p. 291–340.

73. Hur EE, Zaborszky L. Vglut2 afferents to the medial prefrontal and primary somatosensorycortices: a combined retrograde tracing in situ hybridization. J Comp Neurol. 2005; 483(3): 351-73.

74. Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. Neuroscience. 2006; 137(4): 1087-1106.

75. Talley EM, Cribbs LL, Lee JH, Daud A, Perez-Reyes E, Bayliss DA. Differentialdistribution of three members of a gene family encoding low voltage-activated (Ttype) calcium channels. J Neurosci. 1999; 19(6): 1895-1911.

76. McCormick DA, Wang Z. Serotonin and noradrenaline excite GABAergic neuronsof the guinea-pig and cat nucleus reticularis thalami. J Physiol. 1991; 442: 235-55.

77. Knoche A, Yokoyama H, Ponomarenko A, Frisch C, Huston J, Haas HL. Highfrequencyoscillation in the hippocampus of the behaving rat and its modulation bythe histaminergic system. Hippocampus. 2003; 13(2): 273-80.

78. Chrobak JJ, Buzsaki G. Selective activation of deep layer (V-VI) retrohippocampalcortical neurons during hippocampal sharp waves in the behaving rat. J Neurosci. 1994; 14(10): 6160-70.

79. Dossi RC, Nunez A, Steriade M. Electrophysiology of a slow (0.5–4 Hz) intrinsicoscillation of cat thalamocortical neurones in vivo. J Physiol. 1992; 447: 215-34.

80. Anderson MP, Mochizuki T, Xie J, Fischler W, Manger JP, Talley EM, et al. Thalamic Cav3.1-type Ca2_ channel plays a crucial role in stabilizingsleep. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(5): 1743-48.

81. Liu ZW, Faraguna U, Cirelli C, Tononi G, Gao XB. Direct evidence for wake-relatedincreases and sleep-related decreases in synaptic strength in rodent cortex. J Neurosci. 2010; 30(25): 8671-75.

82. Gaus SE, Strecker RE, Tate BA, Parker RA, Saper CB. Ventrolateral preoptic nucleuscontains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. Neuroscience. 2002; 115(1): 285-94.

83. Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillaryneurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateralpreoptic nucleus of the rat. J Neurosci. 1998; 18(12): 4705-21.

84. Borbely AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D. Sleep deprivation: effecton sleep stages and EEG power density in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1981; 51(5): 483-95.

85. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in thebrain with special reference to factors that contribute to its widespread use. Pharmacol Rev. 1999; 51(1): 83-133.

86. Snyder SH, Katims JJ, Annau Z, Bruns RF, Daly

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]

JW. Adenosine receptors and behavioralactions of methylxanthines. Proc Natl Acad Sci USA. 1981; 78(5): 3260-64.

87. Ayers NA, Kapas L, Krueger JM. Circadian variation of nitric oxide synthase activityand cytosolic protein levels in rat brain. Brain Res. 1996; 707(1): 127-130.

88. Burlet S, Cespuglio R. Voltammetric detection of nitric oxide (NO) in the rat brain: its variations throughout the sleep-wake cycle. Neurosci Lett. 1997; 226(2): 131-35.

89. Hayaishi O, Urade Y, Eguchi N, Huang ZL. Genes for prostaglandin d synthase andreceptor as well as adenosine A2A receptor are involved in the homeostatic regulationof nrem sleep. Arch Ital Biol. 2004; 142(4): 533-39.

90. Bredow S, Guha-Thakurta N, Taishi P, Obal F Jr, Krueger JM. Diurnal variations oftumor necrosis factor alpha mRNA and alpha-tubulin mRNA in rat brain. Neuroimmunomodulation. 1997; 4(2): 84-90.

91. Sakai K. Executive mechanisms of paradoxical sleep. Arch Ital Biol. 1988; 126(4): 239-57.

92. Cantero JL, Atienza M, Stickgold R, Kahana MJ, Madsen JR, Kocsis B. Sleep-dependenttheta oscillations in the human hippocampus and neocortex. J Neurosci. 2003; 23(24): 10897-903.

93. Bodizs R, Kantor S, Szabo G, Szucs A, Eross L, Halasz P. Rhythmic hippocampal slowoscillation characterizes REM sleep in humans. Hippocampus. 2001; 11(6): 747-53.

94. Bizzi E, Brooks DC. Functional connections between pontine reticular formationand lateral geniculate nucleus during deep sleep. Arch Ital Biol. 1963; 101: 666-80.

95. Datta S. Cellular basis of pontine ponto-geniculo-occipital wave generation andmodulation. Cell Mol Neurobiol. 1997; 17(3): 341-65.

96. De Lima AD, Singer W. The brainstem projection to the lateral geniculate nucleus inthe cat: identification of cholinergic and monoaminergic elements. J Comp Neuro. 1987; l259(1): 92-121.

97. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. Sleep. 1986; 9(2): 293-308.

98. Soja PJ, Lopez-Rodriguez F, Morales FR, Chase MH. The postsynaptic inhibitory control of lumbar motoneurons during the atonia of active sleep: effect of strychnineon motoneuron properties. J Neurosci. 1991; 11(9): 2804-11.

99. Soja PJ. Glycine-mediated postsynaptic inhibition is responsible for REM sleep atonia. Sleep. 2008; 31(11): 1483-86.

100. Kamondi A, Williams JA, Hutcheon B, Reiner PB. Membrane properties of mesopontinecholinergic neurons studied with the whole-cell patch-clamp technique: implications for behavioral state control. J Neurophysiol. 1992; 68(4): 1359-72.

101. Morrison AR. Paradoxical sleep without atonia. Arch Ital Biol. 1988; 126(4): 275-89.

102. Strassman A, Highstein SM, McCrea RA. Anatomy and physiology of saccadic burstneurons in the alert squirrel monkey. I. Excitatory burst neurons. J Comp Neurol. 1986; 249(3): 337-57.

103. Strassman A, Highstein SM, McCrea RA. Anatomy and physiology of saccadic burstneurons in the alert squirrel monkey. II. Inhibitory burst neurons. J Comp Neurol. 1986; 249(3):358-80.

104. Hirshkowitz M, Schmidt MH. Sleep-related erections: clinical perspectives and neuralmechanisms. Sleep Med Rev. 2005; 9(4): 311-29.

105. Gulia KK, Jodo E, Kawauchi A, Miki T, Kayama Y, Mallick HN, et al. The septal area, site for the central regulation of penile erection during waking andrapid eye movement sleep in rats: a stimulation study. Neuroscience. 2008; 156(4): 1064 -73.

106. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. Physiol Rev. 2012; 92(3): 1087-187.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-06-27]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.121]