

Az alvás és vigilancia neurotranszmitter szabályozása



Vas Szilvia
Gyógyszerhatástani Intézet
Semmelweis Egyetem

2013. március 2.

1

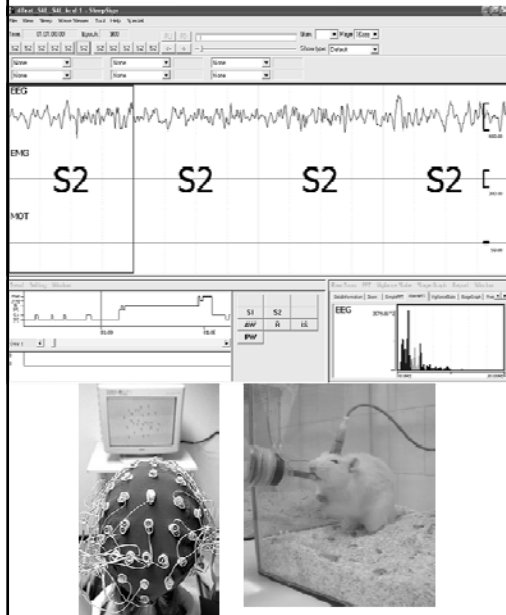
Az alvás definíciója és jellemzése

- ▣ A központi idegrendszer ébrenléttől eltérő, bonyolultan szabályozott állapota
- ▣ Aktív folyamat
- ▣ Pillanatszerű ébredés
- ▣ Szakaszokra osztható (EEG, EMG)
- ▣ A teljes alvásmegvonás súlyos következményekkel jár:
 - hallucinációk (ember)
 - hyperthermia, majd hypothermia
 - megnövekedett tápanyagbevitel
 - halál, mégpedig hamarabb, mint az éhezésnél



2

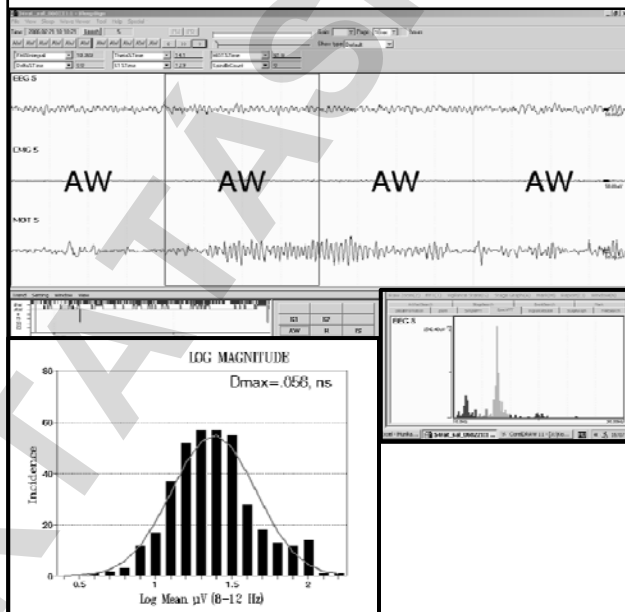
Elektroencefalográfia (EEG)



- Elektroencefalogram – két elektród közti feszültség időben ábrázolva
- szinkron tüzelő neuroncsoportok „mezőpotenciálját” (field potential) érzékeli az EEG
- Az EEG jel amplitúdója a szinkronizáció mértékével arányos – minél nagyobb neuronpopuláció tüzel egyszerre, annál nagyobb a jel
- elektródok a fejbőrön (ember), vagy a koponyában, dura-t érintve (állat)

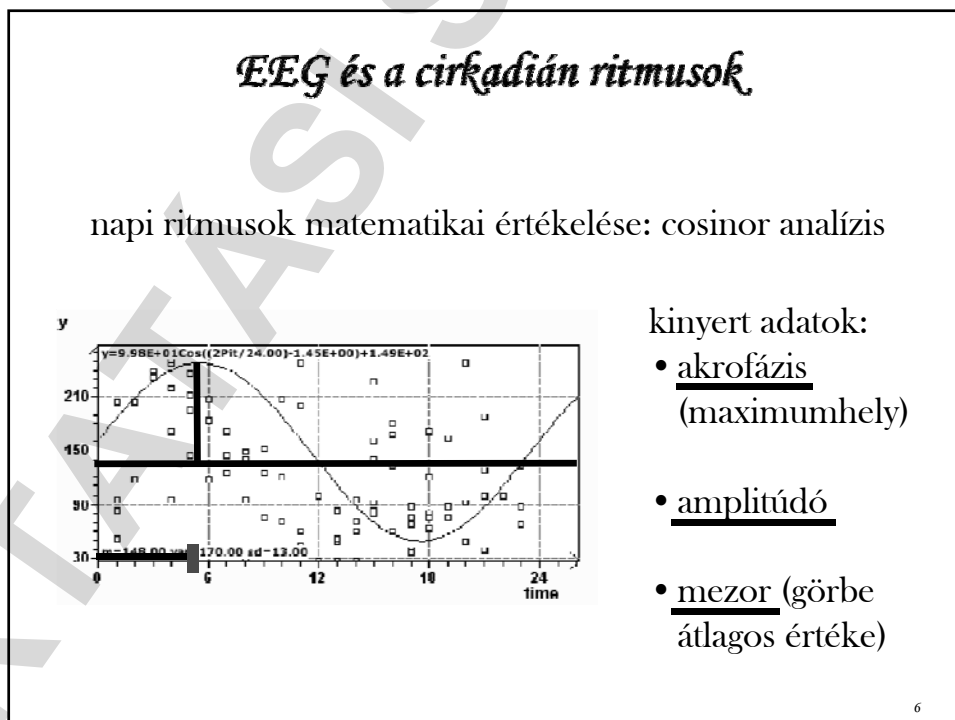
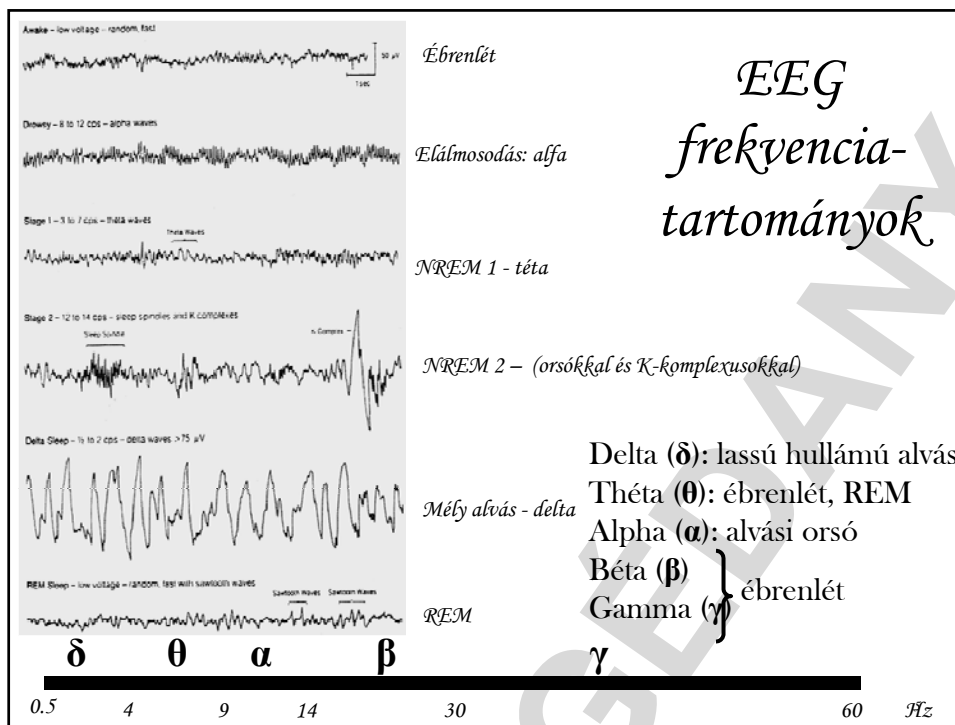
3

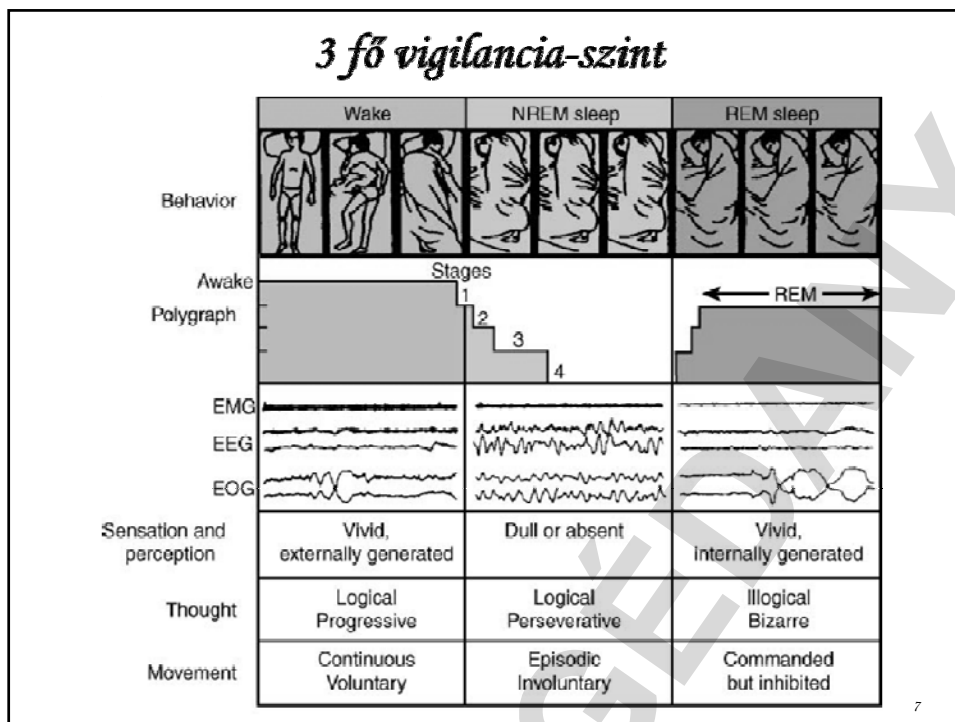
EEG teljesítménysűrűség



- Az EEG jelek precíz kiértékelése
- Fast Fourier transzformáció
- Teljesítmény a frekvencia függvényében (power, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$)

4





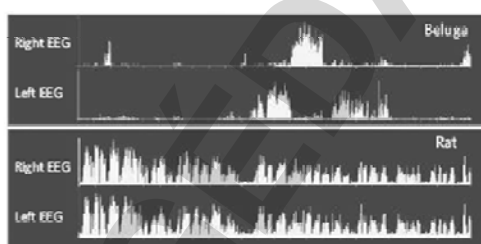
<i>NREM</i>	<i>REM</i>
<ul style="list-style-type: none"> • csökkent izomtónus • mozgásképeség, de nincs központi idegrendszeri utasítás (alvajárás) • csökkent testhőmérséklet és energiafelhasználás • szív működés, légzés és veseműködés lelassul • emésztés felgyorsul 	<ul style="list-style-type: none"> • izomatónia (kivételekkel, pl. szemizmok) • motoros rendszer aktív • szemek időnként gyorsan oda-vissza mozognak • agyhőmérséklet nő • felgyorsult, rendszertelen szív működés és légzés • szexuális izgalom • álom jellemzően ekkor

8

Az alvás jellemzése



- ▣ Cetfélék két agyféltekéje felváltva alszik



Siegel, 2005

9

Az alvás jellemzése

- ▣ Különböző fajok alvásigénye nagyban eltér (denevérek: akár 18-20 óra, elefánt, zsiráf: 2-3 óra naponta)
- ▣ Alvásigény általában: húsevők > mindenevők > növényevők



- Alvási ciklus (NREM-REM kör) egyenesen arányos a testtömeggel:
 - rövidfarkú cickány: kb. 8 perc
 - indiai elefánt: kb. 1,8 óra

10

Az alvás funkciója I.

- ▣ Biológiai szükséglet – homeosztázis fenntartása
 - Alváshiány → figyelemzavar, kognitív funkció csökken
 - Alváshiány bepótlódik: delta ↑, REM frekvencia ↑
 - Homeosztatisz szabályozás kémiai komponens: adenozin?
- ▣ Use-dependent homeostasis
 - lokális delta power fokozódás
- ▣ Szinaptikus homeosztázis hipotézis (Tononi és Cirelli)
- ▣ Szelektív REM megvonás – nem okoz komoly élettani problémát
- ▣ ???

11

Az alvás funkciója II.

Feltételezések:

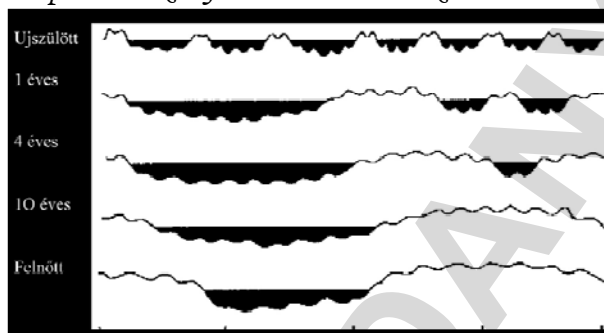
- ▣ oxidatív stressz elleni védelem
 - oxidatív szabadgyökök felszaporodása
 - alvásmegvonás: oxidatív stressz, membránsérülések a subcorticalis régiókban (legerősebb: n. supraopticus hypothalami) és a perifériás szövetekben
- ▣ neurogenesis
 - bulbus olfactorius, zona subventricularis, gyrus dentatus
- ▣ agyi glikogén pótlása
 - ébrenlét alatt folyamatosan csökken, alvás alatt helyreáll

12

A REM alvás funkciója

- Agyi érés postnatalisan a REM hossza fordítottan arányos az újszülött fejlettségével

Alvásperiódusok előfordulása 24 órás cikluson belül belül



- Ébredés előkészítése
 - alvás kezdetétől a végéig a REM hossza és intenzitása nő
 - általában spontán ébredés REM-ből

13

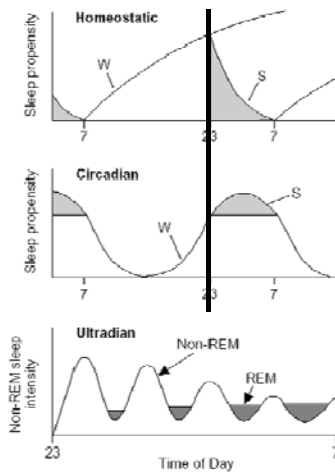
A REM alvás funkciója

- Paradoxon
- ember: alapvetően REM alatt álmodik
- memória kialakulásában szerep
 - esetleg implicit memória
- emocionális hatások
 - szorongás csökkenti
 - akut stressz növeli
 - depresszió növeli
 - (legjobb antidepresszáns csökkenti, pl. SSRI, MAOI)



14

A vigilancia szabályzásának alapvető mechanizmusai



Borbély és mtsai

- Homeosztatis drive: aktivitástól és az ébrenlét idejétől függ
- Cirkadián ritmus: endogén ritmusgenerátor sinusoid
- Ultradián folyamatok: ciklikus, de nem sinusoid váltakozás alvásfázisok között

15

Az alvás szabályzásának alapvető mechanizmusai

- ❑ Felsőálló ébresztő rendszer (ARAS: ascending reticular arousing system)
- ❑ Alvásért felelős központok
- ❑ REM-on és REM-off hatású, egymást gátló agyterületek

16

Alvásszabályzásban részt vevő anyagok

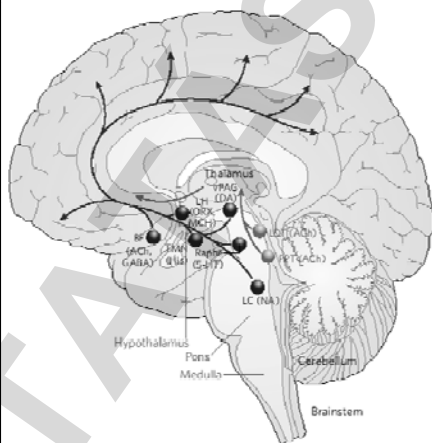
Basal forebrain (BF)	Ach, Glu, GABA
Ventrolateral preoptic nucleus (VLPO)	GABA, Gal
Tuberomamillary nucleus (TMN)	His
Suprachiasmatic nucleus (SCN)	GABA
Lateral hypothalamic nucleus (LH)	Orex A, B
Pedunculopontine tegmental nucleus (PPT)	ACh
Laterodorsal tegmental nucleus (LDT)	ACh
Dorsal-, median raphe nucleus (DRN, MRN)	5-HT
Sublaterodorsal nucleus	SLD
Locus coeruleus (LC)	NA
Peri-locus coeruleus α (LC α)	NA

Neurotranszmitterek	NREM	REM
GABA	↑	↑
glutamát	↓	↑
dopamin	↓	↓
Acetylcholin (ACh)	0	↑
Szerotonin (5-HT)	↓	0/↓
Hisztamin (His)	↓	↓

Peptidek	NREM	REM
Inzulin	↑	↑
PRL	0	↑
GH	↓	↑
Szomatostatin	↑	↑
CCK-8	0	↑
CRH	↑	↑
GHRH	0	0
VIP	0	↑
CLIP	↑	↑
IL-1	↑	0
INF- α	↑	0
DSIP	↑	0
TNF	↑	0
Muramyl peptidek	↑	0
Lipid A	↓	0
β -endorfin	↑	↓
Galanin	↑	↑
Uridin	↑	0
Adenozin	↑	0
Oleamid & anandamid	↑	0
Szteroidok	↑	↓
Nitrogén monoxid (NO)	↑	↑
Hypocretin / orexin	↓	↓

Steiger 2007¹⁷

Felszálló ébresztő rendszer (ARAS)



- Kolinerg rendszer
 - pedunculopontin tegmentum (PPT)
 - laterodorsal tegmentum (LDT)
 - basalis előagy (BF)
- Noradrenerg r.
 - Locus coeruleus (LC)
- Serotonerg r.
 - dorsalis raphe nucl. (DRN)
 - median raphe nucl. (MRN)
- Dopaminerg r.
 - Ventralis tegmantalis area (VTA)
- Histaminerg r.
 - n. tuberomamillaris (TMN)
- Orexinerg r.
 - Dorsolateralis hypothalamus

A Non-REM alvást elősegítő rendszer

1930: von Economo:
„encephalitis letargica”

VLPO: (GABA, galanin) neuronjai
alvás alatt aktívak, gátolja az ARAS
elemeit (LC, DRN, LH ...)

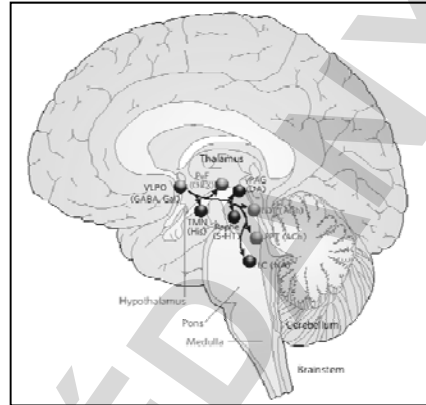
- aktivitása alvást indukál
- sérülése insomniát okoz

VLPO kiterjesztett része: (galanin):
sérülése → REM !! csökkenés

MnPO: (GABA): tüzelésük az
alvásnyomással nő

Egyéb területek?

Saper és mtsai, 2005



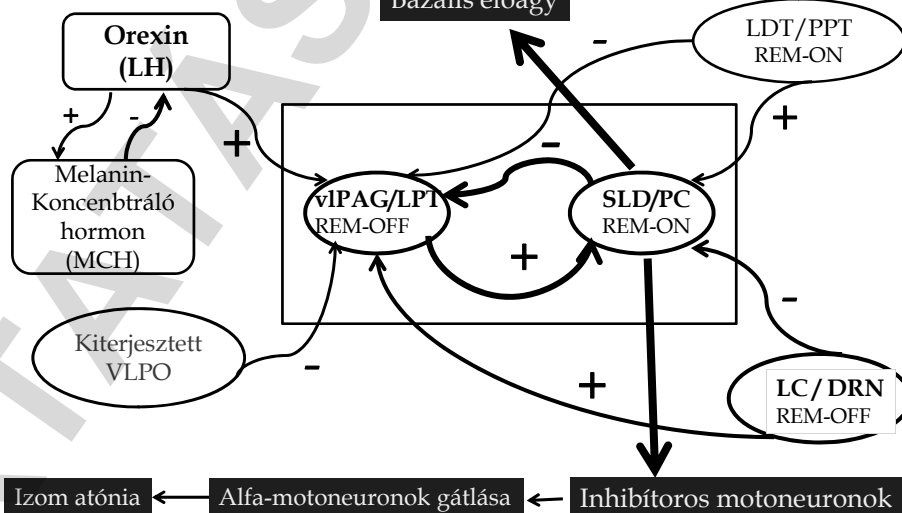
VLPO: ventrolaterális preopticus area
MnPO: mediális preopticus nucleus

19

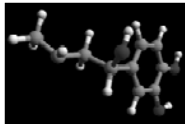
REM szabályozás

EEG: deszinkronizáció, hippocampális téta ritmus

Bazális előagy



20



A noradrenalin (NA) szerepe az alvás szabályzásában

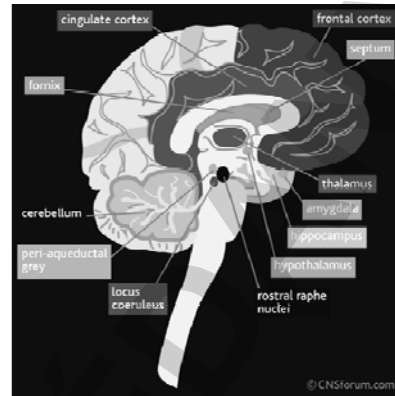
ARAS

Lokalizáció: locus coeruleus (LC)

Aktivitás: ébrenlét és NREM

NA-erg projekció gátolja a kolinerg REM-on neuronokat

A kolinerg neuronok GABA-erg interneuronokon keresztül gátolják a LC NA-erg sejtjeit



21

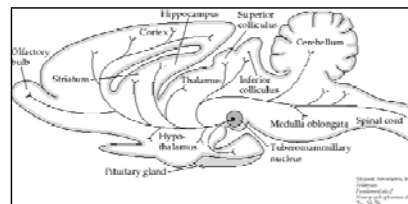
A hisztamin szerepe az alvás szabályzásában

ARAS

Lokalizáció: Tuberomamillaris nucleus (TMN)

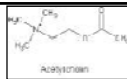
Aktivitás:
ébrenlét > NREM > REM

receptorai: H₁, H₂ és H₃ (autoreceptor)



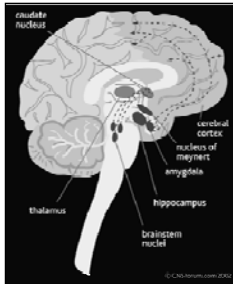
antihisztamin antiallergének (H₁ antagonisták) mellékhatásai: álomosság, hipnotikus hatás

22



Az acetil-kolin szerepe az alvás szabályzásában

ARAS



Lokalizáció: LDT, PPT, BF

Aktivitás: ébren és REM alatt

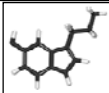
tüzelési frekvenciájuk pozitívan korrelál a γ - és θ -aktivitással patkányban

LDT és PPT: REM-on és REM-and-wake-on neuronok, szerotonin csak a REM-on neuronokat gátolja

a thalamus relé- és retikuláris magjaihoz tartó projekciók a thalamocorticalis transzmissziót serkentik

LDT: laterodorsalis tegmentum
PPT: pedunculopontin tegmentum
BF: basal forebrain

23



Szerotonin

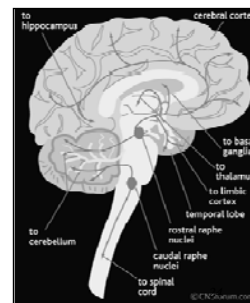
ARAS

Lokalizáció: raphe magvak (legfontosabb: dorsal raphe)

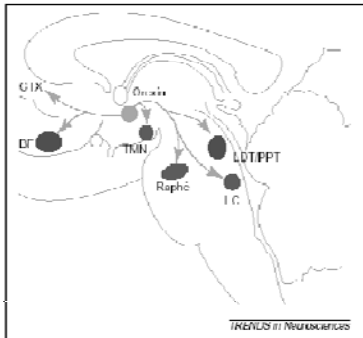
Aktivitás:

ébrenlét > NREM > REM

Receptor: 7 család, ezek közül 1 ionotróp, többi metabotróp



Orexinerg neuronok projekciói a felszálló ébresztő rendszer tagjaihoz



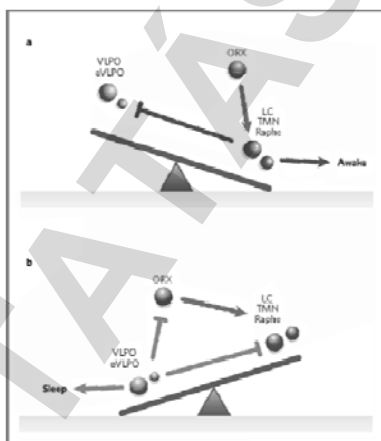
- Lokalizáció: dorsolateralis hypothalamus
- orexinerg axonok: szinte az egész ARAS
- Afferentáció: LC, DRN, PB, amygdala, cortex
- orexin A és B (hypocretin I és II)
- OX1R, OX2R
- Ébrenlét fenntartása
- Aktív kereső magatartás, jutalmazás és drogkereső magatartás

OX neuronok, receptor diszfunkció: narkolepszia

25

Az orexinek szerepe az alvás szabályzásában

„Flip-flop swith”

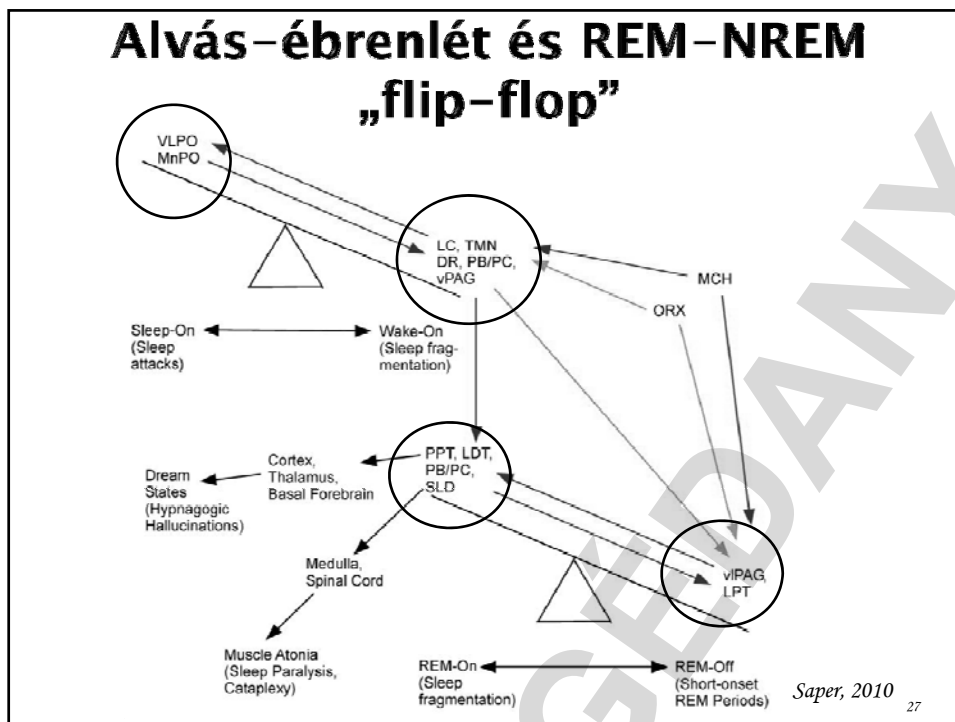


(Saper és mtsai, 2005)

Az LH orexinerg neuronjai feltehetőleg a vigilanciaszintek stabilizációjában játszanak szerepet

Az aminerg neuronok serkentésével a VLPO alvást kiváltó és az LDT/PPT REM-et elősegítő neuronjait gátolják

LH: lateral hypothalamus
 VLPO: ventrolateral preoptic area
 LDT: laterodorsal tegmentum
 PPT: pedunculopontine tegmentum

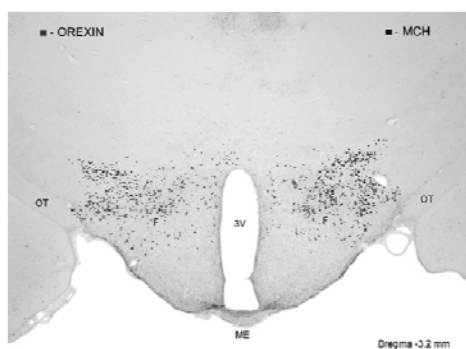


Narkolepszia

- ▣ Szelektív orexinerg neuron pusztulás (MCH érintetlen)
- ▣ Alvás-ébrenlét felborulása
 - Fragmentált alvás
 - Hypnagóg hallucinációk elalváskor
 - Nappali álmoság, ébrenléti REM betörések
 - Alvásparalízis
- ▣ Cataplexia (erős érzelmekre)
- ▣ Állatoknál is: (pl. kutya)
- ▣ 2009-2010: 'Pandemrix' oltás

A melanin koncentráció hormon (MCH) szerepe az alvás szabályozásában

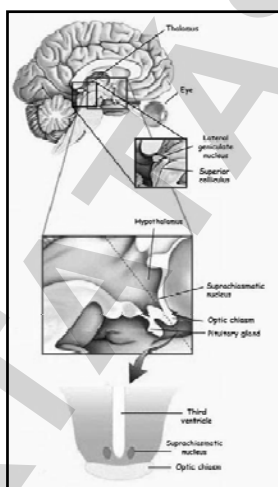
- Lokalizáció: a dorsolateralis hypothalamus, zona incerta
- Emberben: MCH1R és MCH2R, rágcsálókban: MCH1R
- MCH1R antagonisták: SWS2 és REM csökken, ébrenlét ideje nő (Ahnaou et al., 2008)



- MCH (icv) hatására a REM nagyon, de a SWS is nő
- REM megvonás utáni rebound: MCH neuronokon c-Fos expresszió (Verret et al, 2003)

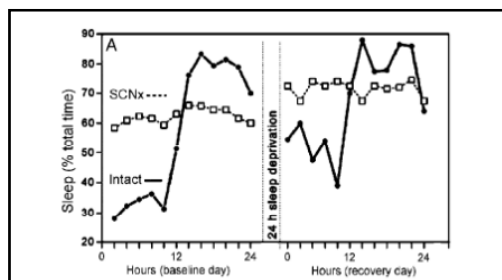
29

Az SCN szerepe a cirkadián ritmusok kialakításában



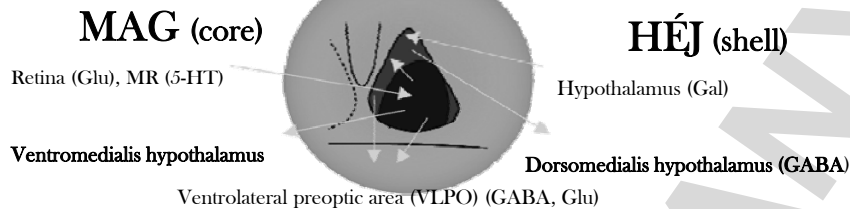
SCN: suprachiasmaticus nucleus

- „Master clock”, a cirkadián és ultradián ritmusok irányítója
- SCN lézió után a cirkadián ritmusok eltűnnek
- Input: fótikus és nem fótikus



30

Az SCN szerepe a cirkadián ritmusok kialakításában



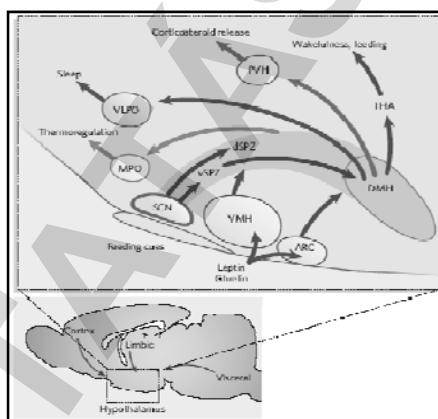
mag: fotikus információt kap, a héjba projiciál, fényindukált, de nem ritmusos óragéneket expresszál

héj: endogén ritmusgenerátor, ritmusos óragén-expresszió

Fotikus bemenet: tractus retinohypothalamicus (glutamát), amely nem pálcikákból, vagy csapokból kapja az információt, hanem melanopsin-tartalmú retinális ganglion sejtekből

31

Az SCN szerepe a cirkadián ritmusok kialakításában



Saper és mtsai, 2005

☐ a legtöbb efferens a ventralis és dorsalis subparaventricularis zónába (vSPZ, dSPZ) és a dorsomedialis hypothalamusba fut (DMH)

☐ vSPZ a napi alvás-ébrenléti ciklus fenntartásához fontos információk relémagja

☐ DMH integrálja a vSPZ-ből és egyéb agyterületekről érkező információkat

☐ DMH az alvás, motoros aktivitás, táplálkozás és kortikoszteroid szekréció napi ritmusát irányítja

32