

HULLÁMOK NYELVÉN: A SZEROTONIN ÉS AZ ALVÁSI OSZCILLÁCIÓK

BÓDIZS RÓBERT^{1,2}

1 Semmelweis Egyetem Budapest, Magatartástudományi Intézet

2 MTA-BME Kognitív Tudományi Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerotonin és az alvás-ébrenlét állapotok szoros és komplex összefüggése rendkívüli elméleti és gyakorlati jelentőségű kérdéskör. A probléma ellentmondásossága és a rendelkezésre álló szakirodalmi adatok fényében sem kellőképpen tisztázott jellege azonban nehezíti az e témakörrel kapcsolatos ismeretek rendszerezését és hasznosítását. A szerotonin alvásszabályozásban játszott szerepének áttekintése során kiemelt figyelmet szentelünk az akut ébresztő és a hosszabb távon érvényesülő, cirkadián fázist módosító illetve az alvás homeosztatiszti szabályozását moduláló funkciók elkülönült elemzésének. A receptor-típusok szerinti differenciált hatások szempontjából az 5-HT_{1A/7} és 5-HT₃ receptorok cirkadián ritmicitást illetve REM alvást szabályozó/moduláló, valamint az 5-HT_{2A} receptoroknak az alvás homeosztázisában, az alvásintenzitásában, az ultradián alvásorganizációban és az alvás folyamatosságában játszott szerepei kerülnek a tanulmány elemzéseinek fókuszába. Ugyanakkor a szerotonin, a neurális plaszticitás és az alvási orsózás kölcsönös összefüggésére utaló adatok új megvilágításba helyezhetik a szerotoninerg rendszeren keresztül ható gyógyszerek hatásmechanizmusának és hatásainak neuropszichofarmakológiai jellemzését.

KULCSSZAVAK: 5-HT_{2A} receptor, alvásstádiumok, lassú-hullámú alvás, biológiai órák, cirkadián ritmus, delta aktivitás

IN WAVES' PARLANCE: SEROTONIN AND SLEEP OSCILLATIONS

The close and complex relationship between serotonin and sleep-waking states has special theoretical and practical importance. There are available scientific data regarding this issue, but the apparently contradictory and insufficiently clarified nature of the problem halts up the systematization and exploitation of this knowledge. While reviewing the role of serotonin in sleep regulation a special attention to the differentiation between the immediate arousing and the slowly developing circadian phase resetting and sleep homeostatic functions of serotonin is paid. As regarding the differentiation of receptor subtypes the article focuses on circadian rhythm and REM regulatory/modulatory functions in relation with 5-HT_{1A/7} and 5-HT₃ receptors, as well as on sleep homeostasis, sleep intensity, ultradian sleep organization, and sleep continuity in relation with 5-HT_{2A} receptors. Moreover, there is suggestive data for the reciprocal interactions between serotonin, neural plasticity and sleep spindling, which might provide new insights to the neuropsychopharmacological characterization of the mechanisms of action and effects of drugs acting through the serotonergic system.

KEYWORDS: 5-HT_{2A} receptor, sleep stages, slow-wave sleep, biological clocks, circadian rhythm, delta rhythms

Bevezetés

Az alvásszabályozásban szerepet játszó központi idegrendszeri struktúrák feltárására irányuló erőfeszítéseik során Michel Jouvet és munkacsoportja felismerték, hogy az agytörzsi magvak nem pusztán és nem elsősorban anatómiai lokalizációjuk,

hanem különösképpen kémiai jellegzetességeik szerint különülnek el abban a neurofiziológiai rendszerben, amely az alvás-ébrenlét állapotok megjelenését befolyásolja vagy meghatározza (Jouvet, 1969, 1972). A léziós kísérletek mellett ekkor már neurofarmakológiai eljárások bővítették azt a módszertani repertoárt, ami ter-

mésztesen egybeesett az agyi monoaminerg rendszerek leíró jellemzésével (Dahlström, Fuxe, 1964) és az úgynevezett nedves neurofiziológia elterjedésével (Jouvet, 1999). A szerotonin alvásszabályozásban játszott kiemelt szerepét kezdetektől fogva számos érv támogatta (Portas és mtsai 2000; Ursin, 2002). Ugyanakkor egyre több olyan gyógyszer jelent meg és terjedt el a pszichiátriai gyakorlatban, amely egyben a szerotoninerg rendszerre is hatott. Ez minden bizonnyal szerepet játszott az érdeklődés fenntartásában, figyelemreméltó azonban, hogy egyik gyógyszer sem rendelkezett markáns altató (hipnotikus) hatással és a szerotonin prekursora, a triptofán sem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. Az egymásnak ellentmondó eredmények és következtetések folyamánként tulajdonképpen csak annyi maradt meg a szakmai köztudatban, hogy a szerotonin fontos szerepet játszik az alvásszabályozásban, aminek közhely jellege nem segít sem a gyakorlatilag is hasznosítható ismeretek meghatározásában, sem pedig a további elméleti ismeretek bővítésében. A szerotonin számos magatartásforma szabályozásában részt vesz: az alvás mellett a szexuális viselkedés, az agresszió, a táplálékfelvétel, a hangulat és egyes kognitív folyamatok is jelentős szerotoninerg befolyás alatt álló magatartáselemek. Fönnmarad azonban a kérdés: hogyan vesz részt a szerotonin az alvás szabályozásban? Miként befolyásolja ez a klinikai gyakorlatot? Összefügg-e a szerotonin alvásszabályozásban játszott szerepe más magatartáselemek formálásában játszott szerepével és hogyan?

Ezeknek a kérdéseknek a tisztázása véleményem szerint nem képzelhető el a hagyományos nedves neurofiziológia – vagyis a neurotranszmitterek és neuromodulátorok dinamikus interakciójának – fogalmi keretei között. A receptor altípusok szelektív vizsgálata elkerülhetetlen, de önmagában szintén számos kérdést megválaszolatlanul hagyó megközelítés. Igazából szinte minden olyan újabb keletű áttekintés, amely a szerotonin és az alvás kapcsolatának feltárását tűzi ki célul a szerotoninból indul ki (Portas és mtsai 2000; Ursin 2002), némileg figyelmen kívül hagyva a kérdés másik és csak rendszer szintű neurofiziológiában megragadható oldalát. Utóbbi vonatkozásban nélkülözhetetlen lehet nemcsak az alvásszabályozás alapvető elemeinek tisztázása, de az idegrendszer oszcillációs és időzítéssel kapcsolatos funkcionális sajátosságainak a figyelembevétel.

A szerotonin: az alvás vagy az ébrenlét transzmittere?

A szerotonin alvásszabályozásban játszott szerepére Michel Jouvet hívta föl a figyelmet azoknak a kísérleti eredményeknek az alapján, amelyek a szerotoninszintézist gátló p-klorofenilalanin álmatlanságot előidéző hatását mutatták macskákban (Jouvet, 1969). Igaz, ekkor már rendelkezésre állt néhány megfigyelés, amely szerint a szerotonin alvást keltő hatása: macskák intraventriculáris 5-HT injekcióra alvástöbblettel reagáltak (Bradley, 1958; Koella és Czicman, 1966). Ezzel egybehangzó a raphe magok léziója nyomán kialakuló inszomnia megfigyelése, szintén macskákban (Jouvet, 1969). A szerotoninhiány pótlása ellensúlyozta az álmatlanság tünetét. Mivel a hatás többféle módszerrel és különböző laboratóriumokban megfigyelhető volt, Jouvet megfogalmazta a szerotoninerg alvásteóriát, amely szerint a szerotonin az alvás, és azon belül is elsősorban a REM alvás kialakulásában szerepet játszó neurotranszmitter (Jouvet, 1969). A további kutatások azonban az elmélettel és az addigi eredményekkel gyökeresen ellentétes eredményeket hoztak. Egyrészt a macskáknál megfigyelt jelenségek patkányoknál sokkal kevésbé voltak reprodukálhatóak, másrészt pedig a unit aktivitás regisztrálásának David H. Hubel (1957) által megalkotott módszere révén csakhamar kiderült: a szerotoninerg neuronok aktivitása ébrenlétben a legmagasabb, NREM alvásban jelentősen csökken, REM alvásban pedig gyakorlatilag megszűnik (McGinty és Harper, 1976). Az in vivo mikrodialízis révén történő extracelluláris szerotoninszint-mérés ezzel teljes mértékben megegyező eredményt hozott (Portas és mtsai, 2000). Később a szelektív szerotonin visszavételt gátló antidepresszánsok megjelenése is egyértelművé tette annak a megállapításnak a helytállóságát, miszerint a szerotonintranszmisszió fokozása nem csakhogy nem altató hatású, hanem éppenséggel ébresztő és erőteljesen gátolja a REM alvás megjelenését (Wilson és Argyropoulos, 2005). Ezzel a 180 fokkal fordulattal a szerotoninerg alvásteória álma az 1970-es évek második felében szertefoszlott (Jouvet, 1999; Ursin, 2002). Előkerültek azok az eddig figyelmen kívül hagyott megfigyelések is, miszerint a szerotoninszintézis gátlása vagy a raphe magok léziója átmenetileg inszomniát okoznak ugyan, de később ezekben a modellekben az alvás fokozatosan újra megjelenik, pedig a szerotoninerg rendszer károsodása maradandó vagy tartós.

Ugyanakkor továbbra is vannak olyan megfigyelések, amelyek szerint a szerotonin némely receptora kifejezetten alváskeltő hatású. Ilyen például az 5-HT_{1A} receptor alváskeltő hatásáról szóló közlés ecetmuslicában (Yuan és mtsai, 2006). Az ellentmondások feloldását a farmakológusok a receptor altípusok eltérő hatásaiban, az elsősorban alvásszabályozással foglalkozó elméleti kérdésekben érdekelt alváskutatók pedig emellett a hatások idői lefutásában és részben a fajspecifikuságban látták. Az alábbiakban ezeknek a tényezőknek a figyelembevételével vizsgáljuk a szerotonin és az alvás kapcsolatát.

Alvás, szerotonin, biológiai órák

Vitán felülinek tekinthető az a megállapítás, mely szerint az alvás-ébredés állapotok váltakozása sajátos időzítő mechanizmusok szerint történik. A biológiai időzítésben vannak homokóra mechanizmusok, amelyek az ébren illetve alvással töltött időtartamot használatától-függő módon „méri” és vannak oszcillációk, amelyek az időzítést a napszak függvényében vagy attól függetlenül, de alapvetően ciklikusan valósítják meg.

A homeosztatisz alvásszabályozás és a szerotonin

A neurális rendszerek használatától-függő vagy tapasztalattól-függő módon szabályozott lokális alvásállapotainak sorában a szerotonin ébredés- és mozgásfüggő felszabadulása feltételezhetően aktiválja a hypothalamus hypnogén hatású neuropeptidjeinek termelését, amelyek késleltetett felszabadulása szerepet játszhat az alvás inicializálásában. A vazóaktív intesztinális polipeptid (VIP) illetve a kortikotropinszerű középső lebenyi peptid (corticotropine-like intermediate lobe peptide, CLIP) két olyan hipotalamikus neuropeptid, amely bizonyítottan hipnotikus hatásokkal rendelkezik illetve részben szerotoninerg kontroll alatt áll. Ezenkívül mindkettő erőteljesen REM-keltő hatású is egyben (Jouvet, 1999). A szerotonin homeosztatisz alvásszabályozásban játszott szerepét, akárcsak a szerotonin késleltetett alváskeltő hatását támogatja az a megfigyelés is, amely szerint az 5-HT_{2A} receptor-deficiens patkányokban a tartós ébredés hatására kialakuló, NREM alvásban megfigyelhető delta EEG fokozódás elmarad a vad törzsekben hasonló beavatkozás hatására kialakuló delta EEG fokozódás mértékétől (Popa és mtsai, 2005). Úgy tűnik tehát, hogy az ébredés

alatti szerotoninerg aktivitás kedvező, valamilyen formában előkészíti az alvást, és az adatok arra utalnak, hogy a szerotonin a noradrenalinral együtt (Cirelli és mtsai, 2005) részt vehet az alvás homeosztatisz szabályozásában. Tekintve, hogy az 5-HT_{2A} receptorok fontos szerepet játszanak a memóriában (de Quervain és mtsai 2003), a noradrenalin pedig a szinaptikus plaszticitásban (Cirelli és mtsai, 2005), ezek a megfigyelések jól illeszkednek a homeosztatisz alvásszabályozás azon elképzeléseinek sorába is, amelyek az ébredési aktivitással összefüggő alvásnyomás-fokozódást a tanulással és végső soron a szinaptikus plaszticitással hozzák összefüggésbe, feltételezve, hogy ez utóbbiak okozzák az alvásban mérhető delta EEG növekedést (Cirelli és mtsai, 2005).

Ugyanakkor a szerotonin a noradrenalinral és a GABA-val együtt részt vesz az ébredés finomhangolásának folyamatában, amennyiben az éberség fenntartásában és fokozásában alapvető szerepet játszó orexinerg rendszer általi stimulációjára negatív feedbackkel válaszol, ezzel mintegy önszabályozó kört képezve (Hajak és Geisler, 2003).

A cirkadián ritmusok kapcsolata a szerotoninerg transzmisszióval

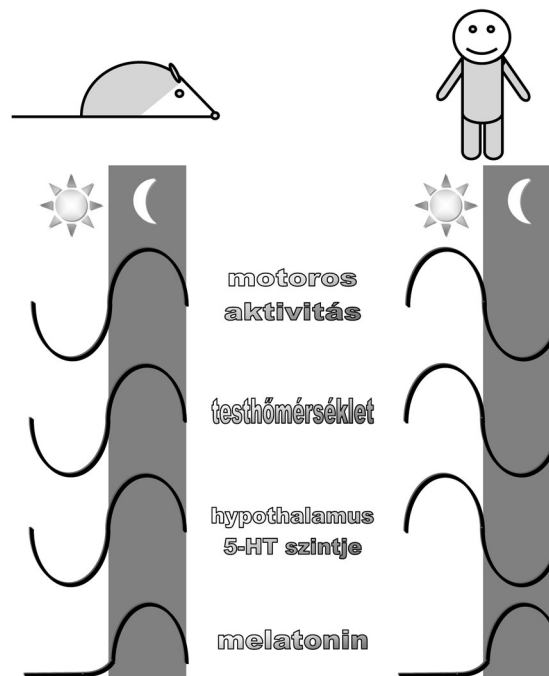
Az alvásszabályozás cirkadián ritmusokkal kapcsolatos komponense az ember és más nappal aktív fajok esetében éjszaka, míg az éjszaka aktív fajok esetében nappal fokozza az alváskészletést. A cirkadián ritmus pacemakere a nucleus suprachiasmatis, a hypothalamus opticus chiasma fölötti régiójában található, ami az alvás-ébredés állapotok időzítése mellett és azzal összefüggésben a testhőmérséklet és a melatonin-termelés szabályozásában is fontos szerepet játszik. Míg a melatoninnal nappal és éjszaka aktív fajok esetében egyaránt éjszaka termelődik, a testhőmérséklet és a hypothalamus szerotonin-forgalma egyaránt az aktív periódusokban (nappal aktív fajok esetében nappal, éjszaka aktív fajok esetében pedig éjszaka) éri el csúcspontját (Challet, 2007). A szerotonin-forgalom nem csak a testhőmérséklettel és az ébredéssel párhuzamos cirkadián ritmicitású, de a testmozgással is szoros összefüggésben áll (1. ábra), és mint ilyen a mozgás kronobiotikus (phase-shifting) hatásainak neurokémiai modulátora. Ez a hatás a nucleus suprachiasmatis szerotoninerg raphe inputjai révén, az 5-HT_{1A} és az 5-HT₇ receptorokon keresztül valósul meg. Ez utóbbiak fokozzák a nucleus suprachiasmatis neuronjaiban a PER gén expresszióját, és a szubjektív nappalok (nap-

pal aktív fajok esetében nappal, éjszaka aktív fajok esetében pedig éjszaka) idején hatva fázist előretoló (phase advance) hatással bírnak. A circadián fázist előretoló hatásokat a szelektív szerotonin visszavétel gátló fluoxetin és az 5-HT_{1A/7} agonista 8-OH-DPAT adagolás esetében is megfigyelték (Challet, 2007). A szerotonin circadián alvásszabályozásban játszott szerepe tehát hasonlít a homeosztatikus alvásszabályozás esetében megfogalmazotthoz, amennyiben az ébrenlét alatt aktív, de az alvásperiódust előkészítő sajátosságokkal bír.

Szerotonin, ultradián ritmusok és alvás

A szerotoninerg raphe magok neuronjainak unit aktivitásában megfigyelt állapotfüggőség (McGinty és Harper, 1976) egy fontos mérföldkő volt a modern alváskutatásban. Ez a megfigyelés nemcsak a NREM-REM ciklus szabályozásának kibontakozó félben lévő teóriájának (McCarley és Hobson, 1975) további részleteire, de az álmodás és a tudat neurokémiai vonatkozásaira (Hobson és McCarley, 1977), valamint az antidepresszánsok hatásmechanizmusának némely fontos aspektusára (Vogel, 1983; Adrien, 2000) is ráirányította a figyelmet. Az a tény, hogy egy több percen át tartó REM fázis teljes ideje alatt csend uralkodik a szerotoninerg rendszerben potenciálisan rendkívüli idegéletani és magatartásszabályozási relevanciával bírhat. Az ultradián alvásciklusok és a szerotoninerg aktivitás közötti szoros kapcsolatot nemcsak a unit aktivitással, hanem az in vivo mikrodialízissel végzett vizsgálatok is megerősítették: magas extracelluláris szerotoninszintet mindig ébrenlétben, a legalacsonyabbat mindig REM alvásban tapasztalták, míg a NREM alvás a kettő között volt elhelyezhető (Portas és mtsai, 2000). A humán adatok tekintetében rendelkezésre áll egy műtét előtti kivizsgálás során epilepsziás beteg oldalsó agykamrájából in vivo mikrodialízis révén nyert idősor, amely a szerotoninszint és a NREM-REM ciklusok kapcsolatát megerősíti: alacsony ventrikuláris szerotoninszinteket mindig a REM alvásban mértek, az idősor pedig párhuzamos volt az alvásciklusokkal (Zeitzer és mtsai, 2002). Továbbá a szelektív szerotonin visszavétel gátló antidepresszívumok erélyes REM-gátló hatása közvetetten szintén megerősíti a szerotonin és a REM alvás közötti antagonisztikus kapcsolatot (Vogel, 1983; Adrien, 2000; Wilson és Argyropoulos, 2005). Az alvásszabályozás ultradián komponensének máig széles körben elfogadott

1. ábra
A motoros aktivitásban, testhőmérsékletben, a hypothalamus szerotoninszintjében és a melatoninintermelésben észlelt circadián ritmusok éjszaka és nappal aktív fajok esetében



A szerotonin (5-HT) felszabadulása a mozgással és a testhőmérséklettel párhuzamos, akrofázisa mindig az aktív periódusban található, míg a melatonin az aktivitástól függetlenül éjszaka termelődik.

modellje a kölcsönös interakció elmélet, amely a szerotoninnak, a noradrenalinnal együtt permisszív szerepet tulajdonít a REM alvási fázisok megjelenésében. Eszerint a nucleus raphe dorsalisban a szerotonin a REM alvást kikapcsoló (REM-off) rendszer része, amely gátlás alatt tartja a cholinerg REM-on rendszert mindaddig, amíg a NREM fázisok végén aktivitása nagymértékben lecsökken és a REM-on rendszer aktívvá válik. A REM-on rendszer ezután szerepet játszik a REM-off rendszer újbóli működésbe hozásában, ezért kölcsönös az interakció, bár ez a hatás késleltetett, és ezért maradhatunk hosszabb ideig is REM alvásban. A dorsalis raphe szerotoninerg aktivitásának csökkenését GABAerg mechanizmusok valószínűsítik meg (Pace-Schott és Hobson, 2002), ugyanakkor a REM-on rendszer gátlása az 5-HT_{1A} receptorok közvetítésével történik (McCarley és mtsai, 2000). A tudat neurokémiaiával és az álmodás idegélettanával kapcsolatos elképzelések jelentős mértékben építenek a szerotoninerg rendszer REM alvás ideje alatti aktivitáscsökkenésére/működéskimaradására (Hobson és mtsai 2000),

többek között azért is, mert ehhez hasonló raphe unitaktivitás-csökkenést a pszichedelikus szerek (DMT, LSD) képesek kiváltani állapotmodellekben (Rogawski és Aghajanian, 1981), a pszichedelikus transz és az álom hasonlósága pedig a vizuális hallucinációk tekintetében kézenfekvő.

A NREM és a REM fázisok alternálásának szabályozása mellett a szerotonin részt vesz az egészséges alvási architektúra kialakításában, nevezetesen az éjszaka második felében és az alvás végén tapasztalható REM dominancia kialakításában az 5-HT₃ receptorok stimulálása révén (Staner és mtsai, 2001).

A szerotonin, az EEG spektrum és az alvás mikrostruktúrája

Az alvásintenzitás és az alvás folytonossága

Az alvás minőségének egyik legfontosabb mutatója az alvás mélysége vagy – az alvásszabályozás terminusaiban megfogalmazva – az alvás intenzitása. A fogalom operacionalizálása többnyire az EEG delta hullámok valamilyen kvantitatív mutatóján alapul: több delta tevékenység (lassú hullámú aktivitás) mélyebb, intenzívebb alvást jelent, ami tehát a NREM alvófázissal kapcsolatos mutató. A delta tevékenység éjszakai alvás során tapasztalt eloszlása jellegzetesnek mondható: delta EEG tevékenység dominálja az alvás első harmadát, azon belül is az alvásciklusok közepén érve el a maximális értékeket. Ezen kívül a delta EEG tevékenység fázisos formában, az alvás úgynevezett ébredési instabilitását kifejező ciklikusan váltakozó mintázat EEG képében, reaktív lassú hullám epizódok és/vagy K-komplexusok formájában jelenik meg (Bódizs, 2000).

Az alvás homeosztatisz szabályozásáról szóló részben láttuk, hogy a szerotonin az 5-HT_{2A} receptorokon hatva facilitálja az ébredés ideje alatti alvásnyomás-fokozódást, aminek következménye az alvás ideje alatti delta tevékenységben tapasztalható növekedés (Popa és mtsai, 2005). A szerotonin-transzmisszió cirkadián ritmusa ugyanakkor a nappalihoz képest csökkent éjszakai szerotoninerg aktivitásban jut kifejezésre (Challet, 2007), ami némileg megtartott NREM fázisokban és teljesen megszűnik a REM fázisokkal összefüggően (McGinty és Harper, 1976). Míg a nappali szerotoninerg aktivitás facilitálja az alvásintenzitás növekedését, az éjszakai inkább permisszív szerepe lehet, mivel az akut 5-HT_{2A/2C} receptor-stimuláció markánsan csökkenti a delta tevé-

kenységet (Monti, Jantos 2006), az 5-HT_{2A/2C}, illetve újabb megfigyelések szerint az 5-HT₆ antagonisták pedig erőlyes delta tevékenységet növelő szerek (Kantor és mtsai, 2002; Viola és mtsai, 2002; Morarity és mtsai, 2008). A habituális alvásperiódus ideje alatt ható nem szelektív 5-HT_{2A/2B/2C} antagonistá ritanserin a delta tevékenység és a lassú hullámú alvásban töltött idő fokozása mellett (Dugovic és mtsai 1989; Idzikowski 1989; Sharpley és Cowen 1995) az alvás-szerkezet normalizálása irányában is hat, amennyiben a lassú hullámok ultradián ritmitását és 80-120 perces ciklusokban való visszatérését segíti elő rosszul alvó fiatal vizsgálati személyeknél (Viola és mtsai 2002). A lefekvés előtt bevett ritanserin ezenkívül a K-komplexusok számát is fokozhatja alacsony K-komplexus-számmal jellemezhető disztímiás populációban (Paiva és mtsai, 1989), illetve ellensúlyozza a benzodiazepin agonista nitrazepam lassú hullámú alvást csökkentő hatását (Idzikowski, 1989). Az 5-HT_{2A/2C} antagonistá hatással bíró antidepresszívumok vonatkozásában nemcsak a lassú hullámú alvásban töltött idő fokozódását, hanem az alvás folyamatosságának és a szubjektív alvásminőségnek a javulását is leírták (Sharpley és Cowen, 1995).

A szelektív ligandokkal kapcsolatos vizsgálatok arra utalnak, hogy a fenti hatásokkal elsősorban az 5-HT_{2A} és részben az 5-HT_{2C} receptorok hozhatók összefüggésbe (Kantor és mtsai, 2004), bár utóbbiak egyben a szerotonin akut szorongást keltő hatását is közvetítik (Bagdy és mtsai, 2001). Az 5-HT_{2B} receptorok a fentiekkel ellentétes hatásprofilot mutatnak (Kantor és mtsai 2004). Mindez ugyanakkor arra is utal, hogy a fiziológiás alvásprofil szempontjából a direkt vagy indirekt 5-HT_{2A} agonisták hatásának nappali periódusra való korlátozódása volna kívánatos. Az 5-HT_{2A} antagonistákra ugyanennek a fordítottja igaz: éjszaka hatva idéznek elő optimális alvási hatást, nappal viszont – amennyiben a knock-out modellen nyert eredmények általánosíthatónak bizonyulnak – csökkentik az alvásnyomás természetes akkumulálódását. Utóbbi vonatkozásban természetesen nemcsak az 5-HT_{2A} antagonisták, hanem az inverz agonisták is szóba jöhetnek, amelyek esti adagolása után szintén leírták az alvásfolytonosság és az szubjektív alvásminőség javulását, akár csak a lassú hullámú alvásban töltött idő növekedését (Rosenberg és mtsai 2008; Abbas, Roth 2008). Tekintve, hogy az alvás folyamatossága és a lassú hullámú alvásban töltött idő döntő

szerepet játszik az alvás restoratív és pihentető hatásának kialakításában, a jelenleg vizsgált 5-HT_{2A} antagonisták és inverz agonisták (APD125, volinanserin, eplivanserin, pruvanserin, pimavanserin) új korszakot nyithatnak az inszomnia kezelésében (Teegarden és mtsai, 2008). Ez egyben a benzodiazepin-agonisták döntően lassú hullámú alvást csökkentő vagy azt csak sajátos esetekben növelni képes profilja (Bódizs, 2006) miatt fennálló klinikai problémák megoldását is új megvilágításba helyezheti.

Ugyanakkor a primer inszomnia szorosan összefügg a neuroticizmussal mint személyiségvonással, akár csak az eltérési negativitással becsült thalamo-fronto-corticalis hiperreaktivitással. Feltehetően, hogy ezek mögött a csökkent talamikus gating vagy a neurotranszmitter-rendszerek egyensúlyának zavara áll (Wang és mtsai, 2001). A neuroticizmus viszont pozitív korrelációban áll a frontolimbikus 5-HT_{2A} receptorsűrűséggel (Frokjaer és mtsai, 2008), ezért az 5-HT_{2A} receptorok antagonistái vagy inverz agonistái impliciten magukban hordozzák az inszomnia kezelésének indirekt, a neuroticizmus egyes aspektusainak redukcióján keresztüli módozatát is.

Szerotonin, alvási orsók, neurális plaszticitás: egy feltárára váró probléma

Az alvásminőség nem pusztán az alvásintenzitás vagy az EEG képen mérhető delta hullámok függvénye. Az alvás legnagyobb részét ugyanis a 2. stádium teszi ki (Bódizs, 2000), ami már csak ezért sem tekinthető pusztán felületes, a lassú hullámú (3-4. stádiumok) vagy a REM fázis bevezető szakaszának. A 2. stádiumú alvás egyik sajátosságát a K-komplexusokat a fentiekben már említettük. Egy másik a 2. stádiumra jellemző fázisos EEG jegy az alvási orsózó tevékenység, aminek az alvás folyamatosságában (Nicolas és mtsai, 2001), az idegrendszeri plaszticitási folyamatokban (Timofeev és mtsai, 2002) és a neurokognitív funkciókban (Clemens és mtsai, 2005, 2006; Bódizs és mtsai, 2005, 2008) lehet kiemelt szerepe. Ez arra indította az alváskutatókat, hogy az alvási orsókkal, mint az alvás egyik – a delta hullámok és a REM fázis mellett – legfontosabb fiziológiai jellemzőjével foglalkozzanak. A kérdést némileg bonyolítja a delta hullámok és az alvási orsók közötti részleges antagonizmus, vagyis hogy a delta hullámú alvás fokozódása az orsók csökkenésével jár. Ha viszont az orsókat csak a természetes módon amúgy is alacsony delta akti-

vitással jellemezhető 2. stádiumú alváson belül és nem a teljes NREM szakaszokban vizsgáljuk, akkor egy fontos és az alvás funkciója szempontjából potenciálisan kiemelkedő jelentőségű EEG jeggyel van dolgunk.

A szerotonin és az alvási orsók kapcsolata egy jórészt még feltárára váró terület, de az első szakirodalmi közlések nyomán úgy tűnik, érdemes a kérdést közelebbről is megvizsgálni. A monoamin visszavételt gátló antidepresszánsok alvási orsókra és memóriakonzolidációra gyakorolt hatásainak egyik egészséges fiatal önkénteseken végzett vizsgálatában azt találták, hogy míg a szelektív szerotonin visszavételt gátló fluvoxamin (50 mg) és a szelektív noradrenalin visszavételt gátló reboxetin (2 mg) egyaránt csökkentik a REM alvásban töltött időt, addig a gyors (>13 Hz) alvási orsók számát csak a reboxetin fokozza szignifikánsan. A lefekvés előtt tanult motoros szekvenciák („finger tapping” teszt) alvás alatti konzolidációját viszont mindkét hatóanyag szignifikánsan javította (a placebohoz képest), igaz az alvás alatti teljesítményfokozódás a gyors alvási orsókkal állt kapcsolatban, tehát a fluvoxamin inkább csak azon kísérleti alanyoknál idézett elő javulást, akiknek a gyors orsózását is fokozta, míg az orsózást érintetlenül hagyó alanyoknál a javulás sokkal kisebb mértékű volt (Rasch és mtsai, 2008).

Egy poszttraumás stressz betegekben végzett alváslaboratóriumi vizsgálatban ezzel szemben azt találták, hogy a szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal folytatott kezelés szignifikánsan emelkedett alvásiorsó-gyakorisággal járt együtt, aminek potenciális klinikai jelentősége a fenti, alvási orsókkal összefüggésbe hozott funkciók alapján figyelemreméltó (Dotan és mtsai, 2008). Fontos megjegyezni, hogy ebben az esetben természetesen tartós kezelés közben, és nem az egy esti dózis bevitelét követően végzett alvásvizsgálatról volt szó. A hatás ideglettani magyarázatával még nem próbálkoztak a szakirodalomban, de a nucleus reticularis thalami neuronjainak szerotonin és a noradrenalin hatására történő depolarizációja és ritmikus oszcillációs aktivitása (Destexhe és mtsai 1994; Steriade, 2004) mindkét fenti eredményt megmagyarázhatja. Ez egyben új összefüggésben is értelmezhetővé teszi a szerotonin, az alvás és a depresszió kapcsolatát, mivel a hagyományosan kémiai egyensúlyzavarnak tekintett depresszió fogalom helyett előtérbe került alternatív elmélet a neurális hálózatok konnektivitási és információfeldolgozási zavarából vezeti le a hangulatzavart,

aminek korrigálására a kémiai beavatkozás a plaszticitási folyamatok fokozása révén teremt lehetőséget (Castrén, 2005). Mivel az alvási orsók a neurális hálózatok plaszticitásának jelei és formái is egyben (Bódizs, 2008), az alvási orsók antidepresszívumok általi fokozása a folyamat egyik potenciális biomarkerét képezheti.

Összefoglalás

Ezen összefüggéseket figyelembe véve érdemes újragondolni a bevezetőben fölített kérdést, vagyis azt, hogy a szerotonin az alvás vagy az ébrenlét transzmittere-e. Az adatok ugyanis arra utalnak, hogy rövid távú akut hatásait tekintve a szerotonin mindenképpen az ébrenlét transzmittere, amennyiben – néhány sajátos tulajdonságától eltekintve – az agyi ébresztőrendszerek szerves része (Jones, 2005). Hosszú távú hatásait figyelembe véve azonban a fenti tézis megváltoztatása, finomítása válik szükségessé: napközben vagy a habituális aktivitási periódusban hatva a szerotonin az alvás transzmittere, amennyiben előkészíti azt (homeosztatisz alvásnyomás fokozása, cirkadián phase resetting). A korai eredmények ellentmondásosságát a hagyományos receptortípusok szerinti differenciálás mellett így is érdemes újragondolni, hiszen a raphe magok léziói vagy a szerotonin szintézisének gátlása hosszú távú hatásokat is képesek

kifejteni és meggátolhatják vagy csökkenthetik az alvásnyomás kialakulásának folyamatát, míg a unit vizsgálatok és a mikrodiálízissal készült mérések következetesen az akut hatásnak megfelelő, arousal-függő szerotoninerg aktivitást jeleznek. Ez a koncepció megfelel az egyik első vizsgálatban leírtaknak is: Bradley (1958) intraventriculárisan szerotonint adott be macskáknak, amire az állatok alvástöbblettel reagáltak, igaz csak egy kezdeti aktivációs fázist követően. Vagyis a szerotonin már ekkor, ebben a kísérletben sem egyszerűen az alvás transzmitterének, hanem az ébrenlétet követő alvás transzmitterének, az ébrenlét-alvás ciklus neuromodulátorának bizonyult. Ugyanakkor biztató adatok támogatják azt a feltételezést, miszerint a szerotonin és a neuroplaszticitás kapcsolatát a jövőben érdemes az alvás-függő oszcillációk függvényében is vizsgálni, amely vélhetően szintén a lassan kialakuló, hosszú távú hatások és az alváshatások ma még nem kellőképpen feltárt összekapcsolódása révén történik.

Levelezési cím:

Dr. Bódizs Róbert

Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi

Intézet

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

E-mail: bodrob@net.sote.hu

IRODALOM

- Abbas A, Roth BL (2008). Pimavanserin tartrate: a 5-HT_{2A} inverse agonist with potential for treating various neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother* 9(18): 3251–9.
- Adrien J (2000). The regulation of REM sleep by 5-HT and its relationship to endogenous depression. In: AA Borbély, O Hayaishi, TJ Sejnowski, JS Altman (Eds): *The regulation of sleep*. Strasbourg: HFSP, p. 131–9.
- Bagdy G, Graf M, Anheuer ZE, Modos EA, Kantor S (2001). Anxiety-like effects induced by acute fluoxetine, sertraline or m-CPP treatment are reversed by pretreatment with the 5-HT_{2C} receptor antagonist SB-242084 but not the 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY-100635. *Int J Neuropsychopharmacol* 4(4): 399–408.
- Bódizs R (2000). *Alvás, álom, bioritmusok*. Budapest: Medicina.
- Bódizs R, Kis T, Lázár AS, Havrán L, Rigó P, Clemens Z, Halász P (2005). Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *J Sleep Res* 14(3):285–92.
- Bódizs R (2006). Alvásszabályozás és hipnotikumok: a benzodiazepin-receptor agonisták hatása. *Neuropsychopharmacol Hung* 8(3):113–25.
- Bódizs R (2008). Differenciálpszichológia alvászélettani megközelítésben: az egyéni EEG mintázatok jelentősége. *Magyar Pszichológiai Szemle* 63(1): 29–50.
- Bódizs R, Lázár AS, Rigó P (2008). Correlation of visuospatial memory ability with right parietal EEG spindling during sleep. *Acta Physiol Hung* 95(3):297–306.
- Bradley PB (1958). The effects of 5-hydroxytryptamine on the electrical activity of the brain and on behavior in the conscious cat. In: GP Lewis (Ed): *5-Hydroxytryptamine*. London: Pergamon Press, p. 214.
- Castrén E (2005). Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 6:241–6.
- Challet E (2007). Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology* 148(12):5648–55.
- Cirelli C, Huber R, Gopalakrishnan A, Southard TL, Tononi G (2005). Locus ceruleus control of slow-wave homeostasis. *J Neurosci* 25(18): 4503–11.
- Clemens Z, Fabó D, Halász P (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience* 132(2): 529–35.
- Clemens Z, Fabó D, Halász P (2006). Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neurosci Lett* 403(1-2):52–6.
- Dahlström A, Fuxe K (1964). Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand* 62(Suppl.):232.
- De Quervain DJ-F, Henke K, Aerni A, Coluccia D, Wollmer MA, Hock C, Nitsch RM, Papassotiropoulos A

- (2003). A functional genetic variation of 5-HT_{2A} receptor affects human memory. *Nat Neurosci* 6: 1141–2.
- Destexhe A, Contreras D, Sejnowski TJ, Steriade M (1994). Modeling the control of reticular thalamic oscillations by neuromodulators. *NeuroReport* 5:2217–20.
- Dotan Y, Suraiya S, Pillar G (2008). [Sleep spindles in post traumatic stress disorder: significant importance of selective serotonin reuptake inhibitors]. *Harefuah* 147(10): 763–7, 839–40.
- Dugovic C, Wauquier A, Leysen JE, Janssen PAJ (1989). Role of serotonin S₂ receptors in the control of sleep-wakefulness states in the rat. In: A Wauquier, C Dugovic, M Radulovacki (Eds): *Slow wave sleep: physiological, pathophysiological and functional aspects*. New York: Raven Press. p. 183–96.
- Frokjaer VG, Mortensen EL, Nielsen FA, Haugbol S, Pinborg LH, Adams KH, Svarer C, Hasselbalch SG, Holm S, Paulson OB, Knudsen GM (2008). Frontolimbic serotonin 2A receptor binding in healthy subjects is associated with personality risk factors for affective disorder. *Biol Psychiatry* 63(6):569–76.
- Hajak G, Geisler P (2003). Orchestrating sleep-wake functions in the brain. *Nat Med* 9(2):170–1.
- Hobson JA, McCarley RW (1977). The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiatry* 134(12):1335–48.
- Hobson JA, Pace-Schott EF, Stickgold R (2000). Toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav Brain Sci* 23(6):793–842.
- Hubel DH (1957). Tungsten microelectrode for recording from single units. *Science* 125:549–50.
- Idzikowski C (1989). The effects of ritanserin and seganserin on human slow wave sleep. In: A Wauquier, C Dugovic, M Radulovacki (Eds): *Slow wave sleep: physiological, pathophysiological and functional aspects*. New York: Raven Press. p. 197–215.
- Jones B (2005). From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci* 26(11):578–86.
- Jouvet M (1969). Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 163: 32–41.
- Jouvet M (1972). The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebn Physiol* 64:166–307.
- Jouvet M (1999). Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology* 21:24S–27S.
- Kantor S, Jakus R, Bodizs R, Halasz P, Bagdy G (2002). Acute and long-term effects of the 5-HT₂ receptor antagonist ritanserin on EEG power spectra, motor activity, and sleep: changes at the light-dark phase shift. *Brain Res* 943(1):105–11.
- Kantor S, Jakus R, Balogh B, Benko A, Bagdy G (2004). Increased wakefulness, motor activity and decreased theta activity after blockade of the 5-HT_{2B} receptor by the subtype-selective antagonist SB-215505. *Br J Pharmacol* 142(8):1332–42.
- Koella WP, Czicman JS (1966). Mechanism of the EEG-synchronizing action of serotonin. *Am J Physiol* 211:926–34.
- McCarley RW, Hobson JA (1975). Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* 189(4196):58–60.
- McCarley R, Strecker RE, Thakkar M, Porkka-Heiskanen T (2000). Adenosine and 5-HT as regulators of behavioural state. In: AA Borbély, O Hayaishi, TJ Sejnowski, JS Altman (Eds): *The regulation of sleep*. Strasbourg: HFSP, p. 103–12.
- McGinty D, Harper RM (1976). Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res* 101:569.
- Monti JM, Jantos H (2006). Effects of the serotonin 5-HT_{2A/2C} receptor agonist DOI and of the selective 5-HT_{2A} or 5-HT_{2C} receptor antagonists EMD 281014 and SB-243213, respectively, on sleep and waking in the rat. *Eur J Pharmacol* 553:163–70.
- Morairty SR, Hedley L, Flores J, Martin R, Kilduff TS (2008). Selective 5HT_{2A} and 5HT₆ receptor antagonists promote sleep in rats. *Sleep* 31(1):34–44.
- Nicolas A, Petit D, Rompré S, Montplaisir J (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol* 112(3):521–7.
- Pace-Schott EF, Hobson JA (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 3(8):591–605.
- Paiva T, Arriaga F, Wauquier A, Lara E, Largo R, Leitao JN (1989). Changes in sleep disturbances of dysthymic patients induced by ritanserin. In: A Wauquier, C Dugovic, M Radulovacki (Eds): *Slow wave sleep: physiological, pathophysiological and functional aspects*. New York: Raven Press. p. 217–34.
- Popa D, Léna C, Fabre V, Prenat C, Gingrich J, Escourrou P, Hamon M, Adrien J (2005). Contribution of 5-HT₂ receptor subtypes to sleep-wakefulness and respiratory control, and functional adaptations in knock-out mice lacking 5-HT_{2A} receptors. *J Neurosci* 25(49):11231–8.
- Portas CM, Bjorvatn B, Ursin R (2000). Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Prog Neurobiol* 60(1): 13–35.
- Rasch B, Pommer J, Diekelmann S, Born J (2008). Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci* 12 (4):396–7.
- Rogawski MA, Aghajanian GK (1981). Serotonin autoreceptors on dorsal raphe neurons: structure-activity relationships of tryptamine analogs. *J Neurosci* 1(10):1148–54.
- Rosenberg R, Seiden DJ, Hull SG, Erman M, Schwartz H, Anderson C, Prosser W, Shanahan W, Sanchez M, Chuang E, Roth T (2008). APD125, a selective serotonin 5-HT_{2A} receptor inverse agonist, significantly improves sleep maintenance in primary insomnia. *Sleep* 31(12):1663–71.
- Sharples AL, Cowen PJ (1995). Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 37(2):85–98.
- Staner L, Linker T, Toussaint M, Danjou P, Roegel JC, Luthringer R, Le Fur G, Macher JP (2001). Effects of the selective activation of 5-HT₃ receptors on sleep: a polysomnographic study in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol* 11(4): 301–5.
- Steriade M (2004). Slow-wave sleep: serotonin, neuronal plasticity and seizures. *Arch Ital Biol* 142:359–67.
- Teegarden BR, Al Shamma H, Xiong Y (2008). 5-HT_{2A} inverse-agonists for the treatment of insomnia. *Curr Top Med Chem* 8(11):969–76.

- Timofeev I, Grenier F, Bazhenov M, Houweling AR, Sejnowski TJ, Steriade M (2002). Short- and medium-term plasticity associated with augmenting responses in cortical slabs and spindles in intact cortex of cats in vivo. *J Physiol* 542 (Pt 2): 583–98.
- Ursin R (2002). Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev* 6(1):57–69.
- Viola AU, Brandenberger G, Toussaint M, Bouhours P, Paul Macher J, Luthringer R (2002). Ritanserin, a serotonin-2 receptor antagonist, improves ultradian sleep rhythmicity in young poor sleepers. *Clin Neurophysiol* 113(3):429–34.
- Vogel GW (1983) Evidence for REM sleep deprivation as the mechanism of action of antidepressant drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 7(2-3):343–9.
- Wang W, Zhu SZ, Pan LC, Hu AH, Wang YH (2001). Mismatch negativity and personality traits in chronic primary insomniacs. *Funct Neurol* 16(1):3–10.
- Wilson S, Argyropoulos S (2005). Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 65(7):927–47.
- Yuan Q, Joiner WJ, Sehgal A (2006). A sleep-promoting role for the drosophila serotonin receptor 1A. *Curr Biol* 16:1051–62.
- Zeitler JM, Maudment NT, Behnke EJ, Ackerson LC, Fried I, Engel J, Wilson CL (2002). Ultradian sleep-cycle variation of serotonin in the human lateral ventricle. *Neurology* 59:1272–4.

KONGRESSZUSI NAPTÁR

2009

október 1–3. XII. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus, Tihany
Érdeklődni lehet: www.mppt.hu

2010

június 6–10. XV. CINP Kongresszus, Hongkong
Érdeklődni lehet: www.cinp2010.com

aug. 28–sept. 1. 23. ENCP Kongresszus.
Érdeklődni lehet: www.encp.eu

október 7–9. XIII. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus, Tihany
Érdeklődni lehet: www.mppt.hu

2011

szeptember 3–7. 24. ENCP Kongresszus
Érdeklődni lehet: www.encp.eu
