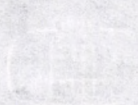


SZÜCS ANNA

Ablak az alvásra

NARCO LEPSIA

anna
psia. Ablak az alvásra
t
.
orilis



ELŐSZÓ

30

NARCOLEPSIA
(Ablak az alvásra)

SZÚCS ANNA

NARCOLEPSIA

(Ablak az alvásra)



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

A könyv az Oktatási Minisztérium támogatásával,
a Felsőoktatási Pályázatok Irodája által lebonyolított
Felsőoktatási Tankönyv- és Szakkönyv-támogatási
Pályázat keretében jelent meg.



Oktatási
Minisztérium

Szaklektor
Halász Péter

ISBN 963 05 7999 5

Kiadja az Akadémiai Kiadó,
az 1795-ben alapított Magyar Könyvkiadók és Könyvterjesztők
Egyesülésének tagja
1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19.
www.akkrt.hu
www.szakkonyv.hu

Első magyar nyelvű kiadás: 2003

© Szűcs Anna, 2003

Minden jog fenntartva, beleértve a sokszorosítás, a nyilvános előadás,
a rádió- és televízióadás, valamint a fordítás jogát, az egyes fejezeteket
illetően is.

Printed in Hungary

TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS	9
A NARCOLEPSIÁRÓL	11
A narcolepsia diagnózisa	13
A KLINIKAI TÜNETEKRŐL ÉS KÓRÉLETTANI HÁT- TERÜKRŐL	21
Nappali álmoság, aluszékonyság és hirtelen elalvások (alvásrohamok); narcolepsia	21
Cataplexia	22
Hypnagog és hypnopomp (hypnopompikus) hallucináció	25
Alvási paralysis (alvási bénulás)	28
Töredezett (fragmentált) éjszakai alvás	28
Alváskezdeti REM (sleep onset REM, SOREM)	29
Automatikus cselekvés	30
Pszichiátriai, pszichológiai tünetek, pszichoszociális hátrány	32
Alvásba menekülve?	36
Elhízás	36
A narcolepsia REM-betegség?	37
EPIDEMIOLOGIA	40
Nappali aluszékonyság (hypersomnia)	40
Kialvatlanság (alváselégtelenség)	40

Narcolepsia	41
Narcolepsiások a pszichiátrián?	42
IMMUNGENETIKAI VONATKOZÁSOK	44
A HLA-rendszer szerepe	44
Családi halmozódás	47
ÁLLATMODELLEK	50
Az állatkísérletek módszere	50
Állatmodellek az alváskutatásban	53
Narcolepsiás kutyák	55
Molekuláris biológiai módszerek	56
Az állatok alvásáról	61
DIFFERENCIÁLDIAGNÓZIS	64
A NARCOLEPSIA HELYE AZ EGYÉB ALVÁSZAVAROK KÖZÖTT	68
ÁLTALÁBAN AZ ALVÁSRÓL, ÁLMOSSÁGRÓL	69
Ultradián szabályozás	71
A narcolepsia mint circadián ritmuszavar	76
A homeosztatisz szabályozás	77
Az alvás/ébrenlét hajlamot befolyásoló tényezők	78
EGYES AGYI TERÜLETEK SZEREPE AZ ALVÁSFOLYA- MATOKBAN	80
A bazális előagyi ébresztő és hipnogén rendszer	80
A lassú hullámú alvás központi tényezője a thalamus	81
Az álmoosságról	83
ÉBERSÉG ÉS TÁPLÁLKOZÁS – AZ OREXIN- (HYPOCRETIN-) RENDSZER	86

Az orexinrendszer	87
Az orexinrendszer és a narcolepsia	90
Az orexinek a normál alvás szabályozásában	91
Az orexinek és az étvágy	91
 A NARCOLEPSIA NEUROHUMORALIS HÁTTERE	 92
Acetylcholin	93
A monoaminerg-rendszer	93
Orexin	99
 A NARCOLEPSIA KEZELÉSE	 100
Nem gyógyszeres kezelés	102
Gyógyszeres kezelés	104
 TŰNETI NARCOLEPSIA	 108
 NAPPALI ALUSZÉKONYSÁG ÉS BALESETVESZÉLY	 113
 NARCOLEPSIA: BETEGSÉG - EGÉSZSÉG KONTINUUM?	 116
 AZ ÁLMODÁS JELENSÉGKÖRE ÉS A NARCOLEPSIA (Bódizs Róbert)	 118
A REM-alvás neurobiológiája és az álmodás	118
Az alvást kísérő szubjektív élmények	123
 FOGALMAK, DEFINÍCIÓK	 133
 MELLÉKLET. AZ ALVÁSZAVAROK NEMZETKÖZI OSZTÁLYOZÁSA	 145
 IRODALOM	 149

BEVEZETÉS

A narcolepsia modellbetegség. Létezése klinikailag is alátámasztja, hogy az alvászavar hátterében szervi, akár örökletes betegség állhat. Közvetlenül nem befolyásolja az élettartamot, legtöbbször élethosszig tart. Jellemzője, hogy az alvás szervezetté válik, elemeire bomlik szét. Így a máskor nem tanulmányozható jelenségeket szinte közszemlére teszi, és lehetővé válik, hogy az alvást általa ismerhessük meg. Létezése bizonyíték arra, hogy alvási szokásaink – hogyan, mikor, mennyit alszunk, álmodás, látomások, testi kísérő tünetek – génjeinkbe kódolt módon meghatározottak, a külső hatások csak átmeneti módosító tényezők.

A narcolepsiát Thomas Willis kb. 400 éve írta le először, azóta próbálják lényegét megérteni, a betegséget besorolni; az értelmelési kísérletekben a természettudomány és az orvoslás éppen aktuális felfogása tükröződött. Az Egyesült Államokban néhány éve kizárólag a narcolepsiával foglalkozó intézmény létesült: Center for Narcolepsy, Department of Psychiatry and Behavioral Science, Stanford University School of Medicine, Palo Alto.

Egy francia orvos, dr. Semelaigne 1862-ben, egy, az „alvásbetegség”-ről szóló közleményhez kapcsolódóan a *Journal des connaissances médicales et pharmaceutiques*-ben így írt: „Talán hajlandó velem egyetérteni kedves kolléga, hogy jobban tennénk, ha az alvásbetegséget, legalábbis időlegesen, átengednénk a feketéknek. Nekünk, fehéreknek elég megoldandó nehézségünk van enélkül is (idézi Guilleminault 1994).

Vele is vitatkozunk most.

Itt mondok köszönetet dr. Halász Péter professzor úrnak a sok hasznos tanácsért és a munka szakmai lektorálásáért, dr. Gyódi Évának, az Országos Hematológiai Intézet Immungenetikai Laboratóriuma vezetőjének az immungenetikai fejezet lektorálásáért, dr. Migléczi Györgynek, aki sokéves áldozatos munkájával segítette és tette lehetővé a könyv elkészítését. Köszönet illeti továbbá a Novartis Pharma céget a könyv megjelenéséhez nyújtott segítségért.

A NARCOLEPSIÁRÓL

A narcolepsia krónikus neurológiai betegség, ismeretlen eredetű alvásszabályozási hiba következménye. Nappali rohamszerű elalvások vagy állandó álmoság, éjszakai alvászavar, valamint részleges REM-alvási jelenségeknek tűnő további tünetek jellemzik. A leggyakoribb betegségkezdet a fiatal felnőtt kor, de két- és ötven éves korban kezdődő narcolepsiát is közöltek (Winter et al. 1996). 6%-ban 10 éves kor alatt, 60%-ban 15 és 30 év között indul (Broughton–Mullington 1994).

Nappali aluszékonyosság, álmoság jellemzi; ezért gyakran a hypersomniák között említik (Zarcone 1973). Kiderült, hogy az alvás 24 órás mennyisége nem nagyobb, mint az egészségeseknél, csupán az éjszakai-nappali ritmus bomlik fel, válik „laposabbá”, „egyenletesebbé”: éjjel kevesebb, nappal több az alvás; ezért a korszerű alvásbeosztás a dysksomniák között tárgyalja (ICSD 1997).

A narcolepsia elsődleges tünetei:

– Nappali aluszékonyosság: álmoság és/vagy hirtelen elalvások (szűkebb értelemben a nappali elalvási hajlamot hívják narcolepsiának). Gyakorlatilag mindig jelen van; általában ez az első betegségtünet.

- Cataplexiás roszullétek (a betegek 2/3-ánál).
- Hypnagog hallucinációk (a betegek 1/3-ánál).
- Alvási paralysis (a betegek 1/4-énél).

E négy tünet alkotja az ún. narcolepsiás tetradot; a négy tünet együtt a betegek 10-15%-ánál van jelen.

- A töredezett éjszakai alvás ugyan nem a klasszikus narcolepsiás tetrád része, de az elsődleges tünetek közé tartozik: a betegek 68-70%-ában (Daniels 1934, Roth B. 1978; Mitler et al. 1990) fordul elő. Ezért Vein narcolepsiás pentádról beszélt (idézi Roth B. 1978).

A másodlagos, járulékos tünetek:

- automatikus cselekvés (a betegek 50-80%-ánál),
- pszichiátriai, pszichológiai tünetek (a betegek 50-80%-ánál),
- elhízás és egyéb hormonális rendellenességek, hypothyreosis, menstruációs zavarok (a betegek 30-70%-ánál).

A narcolepsiához tartozó autonóm idegrendszeri, a betegséggel közvetlenül összefüggő cardio-vascularis tünet nincs (Hublin et al. 1994a).

Az alvás alatti, polyszomnografiával tisztázható jellemzők a következők:

- Töredezett éjszakai alvás gyakori testmozgásokkal, ébredésekkel.

- Csökkent 3. és 4. stádiumarány, csökkent éjszakai alvásmenyiség.

- Alváskezdeti REM az éjszakai és néhányszor a nappali elalvások során; nincs mindig jelen, és jelenléte nem specifikus tünet (Howland 1997).

- Fokozott nappali alváshajlam, amit az alváshajlamot vizsgáló tesztek (multiple sleep latency test – MSLT –, maintenance of wakefulness test – MWT – vagy az Epworth Sleepiness Scale – szubjektív álmoságbecslő skála) bizonyítanak.

Az ismert HLA-betegség-társulások közül a legszorosabb kapcsolat a narcolepsia és a HLA-rendszer között van.

A narcolepsiás betegek 85-90%-a hordoz egy humán leukocytaantigén (HLA) DQ1 alcsoport allélt, a DQB1*0602-t és legtöbbször a DR2 antigént is. A betegségnek szoros és komplex kapcsolata van a HLA-rendszerrel.

A narcolepsia diagnózisa

Az alvászabotásgok diagnosztikájának nehézségei. Minden negyedik felnőtt álmatlanságról panaszodik, de csak 25%-uk szolt arról valaha is a kezelőorvosának, és csupán 5%-uk foglalkozott is orvosa segítségével célzottan az álmatlansággal (Leger 2000). Egyes hypersomniák gyakran mutatnak családi halmozódást, ritkábban a narcolepsia is családonként több személyt érint. Így az alvási rendellenesség „normális” családi sajátosságként tűnhet fel a beteg előtt (az egész család sokat alszik), így azt nem tekinti betegnek vagy panasznak.

Az alvás-ébrenlét igénye egészséges személyekben is szélsősen különbözik. Kaliforniában 1979-ben kb. egymillió személy alvásmennyiségét mérték fel. Kiderült, hogy a felnőtt lakosság több mint fele napi 8-9 órát alszik, de nem ritkák az ún. rövid és hosszú alvók. Rövid alvónak tartják azt, aki legalább 25%-kal kevesebbet alszik, mint az életkori átlaga; 60 évesnél fiatalabb személy esetében ez napi 5 óra alvásnál kevesebbnek felel meg. Ismert, hogy pl. Bonaparte Napóleon rövid alvó volt. Hosszú alvó az a felnőtt, aki napi 10 óránál több, szabályos szerkezetű alvást igényel. Albert Einstein volt pl. ilyen, és az egészséges felnőttek kb. 1%-a tartozik ebbe a csoportba (Volk 1995). Leírtak egy életlen át csupán napi egy órát alvó, már 70 éves ápolónőt, aki rendszeres napi munka mellett nem volt fáradtabb, mint bárki más (Volk 1995). Nem vonható meg tehát olyan éles mennyiségi határ, aminél több vagy kevesebb napi alvásmennyiség biztosan kóros (Baraitser-Parkes 1978), és kezelést igényel.

Az alvászabotásg feltárásában nehézséget jelent az is, hogy a nappal elalvó személy az aluszékonyságot általában szégyelli, mert az a környezet szemében sokszor nevetséges vagy gyanút kelt (éjjel dorbézolt, „narkózik”, unatkozik?).

A narcolepsia diagnózist és az egyéb hypersomniáktól való elkülönítést megnehezíti, hogy egyes tünetek, így a nappali aluszékonyság vagy – kb. 8%-ban – a cataplexia (Roth B. 1978) hosszú éveken át izoláltak maradhatnak, vagy csak rákérdezéskor derül ki, hogy a cataplexia vagy egyéb, a differenciáldiagnózt

elősegítő jelenség előfordult. Nehéz a narcolepsiás tetrád egyéb tüneteit a fokozott nappali alváshajlammal összefüggésbe hozni, ezért a betegek spontán nem is említik azokat. Ugyanezt látjuk a nyugtalan lábak szindróma elalvás körüli végtagmozgásainál is: az álmatlanságot panaszoló beteg legtöbbször csak egészen konkrét rákérdezés esetén számol be ezekről.

A diagnózist tovább nehezítő tényező az orvosok túlterheltsége, az alvásmedicina és a hazai alváslaborok kis száma. Mindebből következik, hogy *csupán* a nappali aluszékonyság miatt ritkán fordul valaki orvoshoz, és a diagnózis tisztázásáig ilyenkor is rögzös út vezet.

A narcolepsia diagnosztikai kritériumai, definíciói. A narcolepsia fogalmának különválásával és fejlődésével – leválás a „neurózisok”-ról, epilepsziáról, a hypersomniáról – természetesen a diagnosztikai kritériumok is változtak.

Ma is többféle meghatározás használatos:

- Aluszékonyság (legalább három hónapja fennálló nappali aluszékonyság, ellenállhatatlan alvásrohamok vagy gyakori alvásepizódok) mellett a cataplexia nélkülözhetetlen tünet; e kettő a diagnózis elégséges feltétele (Billiard et al. 1983, Billiard-Cadilhac 1985).

- Elég az egyik fő tünet (nappali aluszékonyság vagy cataplexia), mellette viszont dokumentált alváskezdeti REM-epizódok szükségesek (Moscovitch et al. 1993).

- Nappali aluszékonyság és cataplexia; utóbbi hiányában a tetrád többi tünete; a nappali fokozott alváshajlam és rövidült REM-latencia bizonyítása tesztel: MSLT, MWT (lásd később).

- Ez a meghatározás körülbelül megfelel a The International Classification of Sleep Disorders (ICSD 1997) ajánlásának, amely a következő tünetek közül kettő vagy több létét követeli meg:

A. Nappali aluszékonyság vagy hirtelen izomgyengeség panasza.

B. Visszatérő nappali elalvások, alvásba zuhanások csaknem naponta, legalább három hónapja.

C. Erős érzelmi ingerre bekövetkező hirtelen kétoldali izomtónus-vesztés az antigravitációs izomzatban (cataplexia).

D. Társuló tünetek: alvási paralysis, hypnagog hallucinációk, automatikus cselekvés, szaggatott éjszakai alvás.

E. A következők közül egy vagy több poliszomnográfias jellemző kimutatható:

az esti alváslatencia 10 percnél kevesebb,

a REM-latencia 20 percnél kevesebb,

az MSLT átlagos alvási latenciája 5 percnél kevesebb,

legalább két alváskezdeti REM-fázis az MSLT 5 próbájából.

F. HLA DQB1*0602 vagy DR2 pozitivitás. (Ennek negatív diagnosztikus jelentősége van: ha a vizsgált személy nem hordozója a narcolepsiára jellemző HLA DQB1*0602 vagy a DR2 antigénnek, az erősen narcolepsia ellen szól, de ha igen, az nem bizonyítja azt, bár mellette szól, mert az azonos HLA típus az egészséges népesség 12–38%-ában is megtalálható.)

G. Nincs olyan testi vagy pszichiátriai betegség, amely a tüneteket megmagyarázná. Egyéb alvászavarok, mint a periodikus végtagmozgás zavar vagy centrális alvási apnoe szindróma, jelen lehetnek, de nem a tünetek elsődleges okai (Thorpy 2001).

Az egyes definíciókat összefoglalva megállapítható, hogy a narcolepsia diagnózisát a nappali aluszékonyság és a cataplexia együttes jelenléte önmagában biztosíthatja. A cataplexiának kiemelt jelentősége van, mert lehetővé teszi az egyéb hypersomniáktól való elkülönítést. Ha akár a nappali aluszékonyság, akár a cataplexia jelenléte bizonytalan, megnő a többi tünet és teszt jelentősége. A tesztek és a poliszomnográfia klinikai kétely esetén válnak nélkülözhetetlenné; a nappali aluszékonyság és az alváskezdeti REM bizonyításával megerősíthetik vagy gyengítik a klinikai gyanút (Pastor et al. 2001).

A többféle narcolepsiás tünet és gyakran nehezen tisztázható jelenségek miatt felmerült annak az igénye, hogy narcolepsia gyanúja esetén kérdőíves, kvantifikált klinikai segédeszköz álljon rendelkezésre. Ennek feltétele volt, hogy a narcolepsiás tünete-

ket egyszerű kérdések formájában, röviden és közérthetően megfogalmazzák. Erre tett kísérletet egy helsinki kutatócsoport, amely az Ullanlinna Alváskutató Intézetben a narcolepsia diagnosztikája és differenciálása céljából kérdőívet fejlesztett ki – Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS). A kérdőív tizenegy kérdésből áll, 0–44 pont érhető el. A narcolepsia két fő tünetét, a nappali aluszékony-ságot és a cataplexiát méri fel. A kapott pontszám megbízhatóan elkülöníti a narcolepsiát az alvási apnoe szindrómától, a sclerosis multiplex-től és az epilepsiától. Az átlagos narcolepsiás pontszám 27,3 (24,4–33,1); hozzá legközelebb az alvási apnoe szindróma áll, 9,6 (7,2–12,0) pont. A tesztet, validációja során, nem kórházban kezelt finn orvoshoz fordulóknál – insomniá, nem tisztázott eredetű nappali aluszékonyosság szindróma, alvásdeficit, degeneratív gerincbántalmak, alkoholbetegség, depresszió – is felvették. A narcolepsiára vonatkozó szenzitivitást 100%-osnak, a specificitást 98,8%-osnak találták (Hublin et al. 1994c).

Álmosságbecslő tesztek, skálák. Az alvászavarok diagnosztikájának eszközei. A nappali aluszékonyossággal kapcsolatos munkakörülmények és a munkaképesség-csökkenés mennyiségi jellemzésében értékes segédeszközök. Alapelvük, hogy az az ember álmosabb, aki gyorsabban alszik el, ezért az elalváshoz szükséges idővel (alváslatencia) jellemzik az álmoság mértékét (Szakács 2000). Akkor is jelezhetik az érintett fokozott alvászavar-tetését, amikor magának esetleg nincs is róla tudomása; ezért használatukat szűrővizsgálatként, olyan állapotokban és gyógy-szeres kezelések folyamán is javasolják – pl. Parkinson-szindró-mában –, ahol a nappali aluszékonyosság nem elsődleges jellemző, de gyakori, veszélyes szövődmény (Roth T. 2000).

MSLT (Multiple Sleep Latency Test): a nappali alvászavar méré-s egyszerű, standardizált eljárás. Carscadon és Dement dolgozták ki 1977-ben a Stanfordi Alvásklinikán (Carscadon–Dement 1977). Azóta a legelterjedtebb, megbízhatóan validált álmoságmérő teszt (Drake et al. 2000). A vizsgálatot éjszakai polyszomnográfia-val célszerű összekötni, hogy egyben az éjszakai alvásról is ké-pet kapjunk. A csendes, sötétített szobában fekvő személyt azt az

utasítást kapja, hogy ne küzdjön az elalvás ellen. A monitorozás az első REM-fázis megjelenéséig tart. Ezt a próbát egy nap alatt négyszer vagy ötször, kétórás szünetekkel megismétlik. Egészséges, 30–39 éves egyének átlagos alváslatenciája 13,4 perc. Kórosan fokozott az alváshajlam, ha az átlagos alváslatencia 8 percen belül van. Narcolepsiás betegek jellemző értékek: a REM-latencia 20 perc alatti, az átlagos alváslatencia 5 perc alatti, az 5 próbából 1-ben vagy 2-ben alváskezdeti REM mutatkozik. Az alváskezdeti REM nem narcolepsiaspecifikus tünet; nem egyértelmű, hogy a diagnózis felállításához szükség van rá (Mitler et al. 1990). Az életkor előrehaladtával narcolepsiában az alváskezdeti REM ritkábbá, az alváslatencia hosszabbá válik. Ez a betegség életkorral való enyhülésére utalhat (Gosselin et al. 1997).

Egy, az MSLT önálló diagnosztikus értékét felmérő vizsgálat szerint a narcolepsiás betegek 70%-ánál két vagy több alváskezdeti REM-fázis fordult elő, és az átlagos alváslatencia 5 percnél kevesebb volt; viszont az ilyen kombinációt mutatók 30%-a nem volt narcolepsiás. Kiderült, hogy az MSLT-t narcolepsiásoknál megismételve változékonnyá az alváskezdeti REM-fázis gyakorisága. A teszt legmagasabb specificitását (99,2% = 0,8% álnegatív eset) és pozitív prediktív értékét (87%) akkor érte el, ha a 3 vagy több alváskezdeti REM és az 5 percnél rövidebb alváslatencia követelményét kombinálták; ekkor azonban a szenzitivitás csupán 46% volt (vagyis a teszt a narcolepsiások 54%-át nem érzékelt). Az eredmények arra utaltak, hogy az MSLT önmagában alkalmatlan a narcolepsia bizonyítására vagy kizárására, eredménye csak az egyéb klinikai jelekkel együtt értékelhető (Aldrich et al. 1997).

ESS (Epworth Sleepiness Scale): önértékelő álomosságbecslő skála az alváshajlam mennyiségi jellemzésére. A vizsgált személy az elmúlt hónap tapasztalata alapján valószínűségi becslést ad, hogy egyes, az alvásnak jobban vagy kevésbé megfelelő helyzetekben milyen eséllyel szokott elaludni. Logikus, hogy a magas ESS-pontértékeknek alacsony MSLT alváslatencia felel meg.

A nappali alváshajlamot becslő kérdőívben felsorolt helyzetek:

olvasás, pihenés ülő helyzetben,
televíziónézés,
inaktívan társaságban, közösségi helyen (színház, találkozó
stb.) ülve,
utasként autóban ülve egyórás út alatt,
délutáni lefekvés, pihenés alatt,
ülés, valakivel beszélgetés,
ebéd után nyugodtan ülve (nem ivott alkoholt),
kocsiban, annak vezetőjeként, a dugóban állva.

Az egyes helyzetekre adott válaszok pontértékei: soha nem
aludnék el = 0, ritkán előfordulhat, hogy elalszom = 1, előfordul-
hat, hogy elalszom = 2, valószínűleg elalszom = 3. Az összesített
pontszám 12 felett kóros alváshajlamra utal.

Egyesek mind az MSLT-nél, mind az MWT-nél megbízatóbb
módszernek tartják (Johns 2000). 1560 háborús veterán átlagos
álmoságpontszáma 7,1 $\pm$ 3,9 volt. A vizsgált veteránok több
mint fele jelezte, hogy ha lefekszik, nagyon könnyen elalszik, de
3%-nál kevesebb volt, aki ülve, beszélgetve vagy a forgalmi du-
góban várakozva is elálmosodott. A fokozott alváshajlam az élet-
korral nem függött össze; az elhízással korrelált (Carmelli et al.
2001). Egy nappali aluszékonyság gyanúja miatt vizsgált csoport-
ban az átlagos ESS-érték 14,2 $\pm$ 5,9 volt az MSLT átlagosan 8,3
 $\pm$ 5,2 perces alvás latenciája mellett (Chervin-Guillemineault
1995). Általában a 12 pont feletti ESS-értékeket tekintik kóros-
nak.

MWT (Maintenance of Wakefulness Test): az ébren maradási ké-
pesség kvantitatív jellemzésére használt módszer. A vizsgált sze-
mély csendes, sötét szobában ül, és azt az utasítást kapja, hogy
ne aludjon el. A vizsgálatot egy napon át, kétórás intervallumok-
ban, négy alkalommal, 20-20 percig végzik; először a reggeli éb-
redés után 2 órával (Mitler et al. 1998).

Az MWT átlagos alváslatenciája 30–39 éves egészséges egyé-
neknél 16 és 22 perc között van (Mitler-Hajdukovic 1991). Ha a
négy próba ébrenmaradásának (tehát alváslatenciájának) átlá-
gos ideje 11 percnél rövidebb, az kóros nappali aluszékonyságra

utal (Doghramji et al. 1997). 530 kezeletlen narcolepsiás beteg átlagos alváslatenciája az MWT szerint $6,0 \pm 4,8$ perc volt, ebből az első, reggeli próbáé 7 perc, a következő három próba átlaga rövidebb, 5,8, 5,6 és 5,7 perc volt (reggel tehát kissé éberebbek voltak). Az 530 páciens közül csupán 8 fő (1, 5%) tudott mind a négy MWT-próba során ébren maradni, míg a 64 egészséges kontroll közül 35-en (54, 7%) voltak erre képesek. Ha 12 perces átlagos MWT alváslatenciát vettek (a legálmósabb egészségesek 5%-a ezzel azonosat teljesít; ezt hívjuk az egészségesek 5-ös percentiljének; láttuk, hogy ezt az „egészséges éberségfenntartás” alsó határa feletti értéknek tekintik), a narcolepsiás betegek 15%-a is elérte ezt (vagyis a négy próba átlagos alváslatenciája 12 perc volt). Az egyébként is „súlyosabb” narcolepsiás betegek – akiknek hosszabb, gyakoribb, több izomcsoportot érintő cataplexiás rohamaik és egyéb tetrádtünetei is voltak – nehezebben maradtak ébren is. (A vizsgálat érdekes megfigyelése volt, hogy a megvizsgált 530 narcolepsiás beteg közül a legéberebbek a gyengén dohányzó és kevés kávéfogyasztó személyek voltak – éberebbek az erős dohányosoknál és a nagy kávéfogyasztóknál is.)

A tanulmány gyakorlati tanulsága, hogy vannak olyan narcolepsiás betegek, akik ébren tudnak maradni, ha kell, és akiknek alváshajlama nem haladja meg az egészséges határértéket (Mitler et al. 1998). Ideális esetben az MSLT és – talán kevésbé – az ESS is tisztán az álmoságot méri (Bonnet–Arand 2001). Az ébren maradás képessége több, részben ellentétes hatás eredője: álmoság, motiváció, érdeklődés, testhelyzet. Mivel az MWT e hatások eredőjét méri, eredményei némileg eltérnek a másik két próbáétól; a velük való matematikai összefüggés exponenciális görbével írható le (Sangal et al. 1999). Mivel több tényező együtthatása jobban modellezi a valós helyzeteket, mint ha csupán egyetlen komponens érvényesül, az MWT alkalmasabb az éberségfenntartási képesség jellemzésére pl. gépkocsivezetői alkalmasság elbírálásához, mint az elterjedtebb MSLT vagy az ESS. Az MSLT, mivel „tisztán” az álmoságot jellemzi, tudományos és diagnosztikus célokra megfelelőbb.

Az álmoság objektív becslésének hasznos segédeszköze a *pislogástartam mérése*. Egy obstruktív alvási apnoe szindrómás – nappal aluszékony – buszvezetőkön végzett tanulmány szerint kezeletlen állapotban a pislogás átlagos tartama 82,3 ms volt, légsín- (CPAP: continuous positive airway pressure) kezelés után ez 51,9 ms-ra csökkent. A pislogás tartama korrelált az MWT szerinti alvánhajlammal (Hakkanen et al. 1999).

A KLINIKAI TÜNETEKRŐL ÉS KÓRÉLETTANI HÁTTÉRÜKRŐL

Nappali álmoság, aluszékonyság és hirtelen elalvások (alvásrohamok); narcolepsia

A betegség ideje alatt mindvégig fennálló, esetleg fokozódó tünet vagy tünetcsoport. 90%-ban a betegség első tünete, amely legtöbbször már a gyermekkorban, 10-12 év között megjelenik (Broughton-Mullington 1994).

- Gyakori vagy szinte állandó álmoság jellemző, amely a fiziológias napszaki éberségcsökkenés időszakaiban – kora reggel és kora délután – még fokozódik. Vannak olyan betegek, akik soha nem érzik magukat teljesen ébernek. Rendkívül kínzó, nyomasztó panasz, amely megnehezíti a mindennapi munkát, a figyelmet. Gyermekeknél, akik panaszukat nem képesek elmondani, de állandóan küzdenek az elalvás ellen, ingerlékenység, magatartászavarok (Lenn 1986), figyelmetlenség képében mutatkozhat; esetleg a gyanú sem vetődik fel, hogy a háttérben álmoság és az ellene való küzdelem áll.

- Alvásrohamok. Egyes nézetek szerint a fokozott alváskészítés egyéb formáitól élesen elkülönülnek. Ezek az érintett személy által nem kontrollálható, hirtelen álomba zuhanások, amelyek hirtelenségükkel néha epilepszia gyanúját keltik; attól az EEG és a gondos „roham”-elemzés segítségével különíthetők el. Néhány perctől több óráig tarthatnak, de legjellemzőbbek a rövid, 1/2-10 perces alvasepizódok, amelyek után a beteg átmenetileg feltűnően friss lehet. (Az Európai Unió tagállamaiban jelenleg formálódó koncepció szerint a gépkocsivezetői engedélyek elbírálásánál az egyik vízvázlasztó, hogy vannak-e alvásrohamok.) Sokak szerint nem különülnek el élesen, mert az előre érzett, lassan bekövetkező elalvás sem küzdhető le; e nézet szerint alvás-

rohamról akkor esik szó, ha az állandóan álmos személy nem emlékszik rá, mikor is nyomta el az álmot, ez a „hirtelen”-ség magyarázata (Roth T. 2000).

– Mikroalvási (30 s-nél rövidebb) epizódok az éberség alatt (Guilleminault et al. 1975; Broughton–Mullington 1994): valószínűleg ezek képezik az álmoság élményének és jelenségének élet-tani alapját.

Összefoglalóan: narcolepsiában megállapítható a fokozott alvás-hajlam, amely naponta többször elalváshoz vezet. A normál, pl. étkezés utáni vagy délutáni álmoságtól előfordulási gyakoriságában és mértékében különbözik: elvileg kipihent állapotban is naponta többször fellép/folyamatosan fennáll; szokatlan, veszélyes helyzetekben (pl. állás, beszélgetés, étkezés, motorkerékpározás, lovaglás, szexuális élet, motorbiciklizés, bombarobbanás) is jelen van/kialakul. A heves álmoságot gyakran kettős látás, égő szemfájdalom, homályos látás kíséri, így a beteg először esetleg szemorvoshoz fordul. Színes, képszerű, gazdag álmodás jellemző éjjel és nappal. A narcolepsiás tetrád további három tagját hagyományosan REM disszociációs jelenségeként értelmezik; látni fogjuk, hogy ez a koncepció helyenként bizonytalanná vált.

Cataplexia

Spontán megszűnhet, idősebb korban ritka (Furuta et al. 2001). Csaknem specifikus tünet, jelenléte, ha csak 1-2 alkalommal fordult is elő, lényegében narcolepsiát bizonyít. Izolált, tüneti cataplexia a rendkívül ritka Niemann–Pick betegség C variánsában és a hasonlóan ritka Norrie-kórban fordul narcolepsián kívül elő (Challamel et al. 1994). A Norrie-kór X kromoszómához kötött, recesszíven öröklődő rendellenesség, amely a szem atrophijával, mentális retardációval, siketiséggel és dysmorphicus eltérésekkel jár. Egyes esetekben az agyi MAO-A és MAO-B aktivitás teljes hiányát írták le (Vossler et al. 1996). Az irodalomban, tudomá-

sunk szerint, egyetlen 40 éven át izoláltan maradt cataplexiás nő esetéről számoltak be (Van Dijk et al. 1991).

Cataplexiás roham az első ízben orvosi segítséget kérő narcolepsiások 70%-ában (Victor-Ropper 2001) és a kezeletlen betegek 82%-ában fordul elő. Érzelmi ingerre – legtöbbször nevetés, de lehet düh, meglepetés, szexuális és intellektuális izgalom – vagy intenzív fizikai munkára hirtelen tónusvesztés következik be a harántcsíktal izomzatban, amely néhány másodperctől 1-2 percig, ritkán fél óráig is eltarthat, spontán oldódik. A tónusvesztés nem érinti a rekeszt és a külső szemmozgató izmokat. A szexuális aktus igen provokatív: a cataplexiás személyek felénél rohamot vált ki. A roham az esetek 5%-ában (Victor-Ropper 2001) kiváltó inger nélkül is létrejön. Visszacsapásszerűen, nagy gyakorisággal, halmozottan, többnyire hypnagog hallucinációktól kísértén – status cataplecticus – olyankor jelenik meg, amikor a betegek kihagyják az anticataplexiás gyógyszert (többnyire clomipramint vagy egyéb triciklikus antidepresszívumot). A clomipramin leépítése után egy nőbetegünkönél heteken át, 3-5 percenként jelentkeztek sérüléseket is okozó cataplexiás rosszullétek. Mikor kórházba került, több órán át tartó teljesen bénult, időnként álomba forduló, időnként vizuális hallucinációkkal kísért állapotát figyeltük meg (szép csipkés aranyfüggönyt látott, majd szólott, hogy kellemetlen szagot érez). A rohamállapot idején a patella reflex nem volt kiváltható, a felső végtagi reflexek igen, az alsó végtagi bénulás teljes, a felső végtagi részleges volt. Az állapot fokozatos oldódásakor a bénulás csak felső vagy csak alsó végtagivá vált, de minimálisan hangosabb szó, helyváltoztatás elhatárolása vagy bármilyen kis inger újabb generalizált tónusvesztést provokált. Az állapotot 25 mg Anafranil megoldotta.

Rostrális agytörzsi, a hypothalamust is érintő tumor esetében ugyancsak folyamatos cataplexiát írtak le, amely részleges volt, így furcsa, tartós mozgás- és tónuszavarral járt. Ezért „limp man syndrome”-ről (sánta ember szindróma) szóltak a szerzők. A mozgászavar cataplexiás jellegét a H-reflex kiesése is bizonyította (Stahl et al. 1980). A rohamfrekvencia általában napi vagy heti 1-1 alkalom, esetleg még ritkább. A betegek egy kis csoportjára

gyakori, „cataplexiadomináns” betegség jellemző – ezek külön narcolepsiás alcsoportot alkotnak. Roham alatt az áll leesik, a fej előre- vagy hátrabukik, a térd megroggyan. Elgyengülhet az egész izomzat – a beteg tehetetlenül a földre esik –, de a tónusvesztés többnyire részleges. Lehet, hogy csak féloldali szemhéjcsüngés jelenik meg, vagy az arc torzul el. Gyakran alvásba megy át. Sokszor kísérik hypnagog hallucinációk – az egy percnél hosszabb rohamok 61%-ában, a rövidebbeknek kb. 10%-ában jelentkezik hallucináció vagy (már) álom (Van den Hoed et al. 1979).

A saját reflexek nem válthatók ki, vagy renyhék (Krahn et al. 2000); sokan leírják, hogy a H-reflex is kiesett. Egyesek szerint viszont a H-reflex kiesése vagy renyhévé válása nem specifikus cataplexiatünet, nevetés, ijedség alkalmával egészségeseknél is előfordul. Hogy a cataplexiát kivédjék, a narcolepsiások megtanulják elkerülni a kiváltó helyzeteket, vagy merev érzelmi kontrollra törekednek. A rosszulléteket ritkán látjuk, bár – akár EEG, akár klinikai jellegük, kísérő jelenségeik szempontjából – hasznos lenne megfigyelni és tanulmányozni azokat. Ennek módszere a megbízható rohamprovokáció lehetne a betegek által megnevezett kiváltó tényezők segítségével. Pl. humoros videokazettát vetítettek, hirtelen zajokat keltettek, s néha provokáltak is így cataplexiát. Általában mégis megfigyelhető, hogy – ügyesség és nagy igyekezet ellenére – a rohamprovokáció nehezen sikerül (Krahn et al. 2000).

Cataplexiás rosszullétet váltott ki darts játékot játszónál a célba dobás: pontos célzás kísérletekor, a figyelem és izgalom csúcsán, a dárda eldobása pillanatában, a beteg keze leesett, a dobás nem sikerült. Más beteg az ablakán kitekintve látta, hogy a macska rigóra leselkedik és támad, a hirtelen aggodalom rohamot váltott ki. Egy cataplexiás személy az autóvezetésnél tapasztalta, hogy meglepetésre, ijedtségre hirtelen elgyengül, ezért éppen, amikor fékeznie vagy kanyarodnia kellene, a tónusvesztés ebben megakadályozza; így több súlyos balesetet is elszenvedett. Ötletes műszaki megoldással fejtámláját összekapcsolta a fékkel, így amikor tónustalanul hátradőlt, súlya révén fékezett. Szülők néha azt panaszolják, hogy amikor gyermekük felbosszantja őket,

és éppen pofonra lendül a kezük, hirtelen tehetetlenné válnak. Egy fiatal fiú megsérült, amikor kerékpározás közben megnevetették – leesett a bicikliről. Egy betegünk meglepetés vagy ijedség hatására sokszor összeesett, és saját magát látta keringeni a feje felett.

M. E. Dyken és munkatársai cataplexialeírása (1994): „A feje hátraesett, szeme lecsukódott. Bal oldali arcrángás jelent meg, és folyamatosan (tovább) beszélt, de alig érthetően, nagyon rosszul artikuláltan. A szimultán poliszomnográfia azt mutatta, hogy a normál 8–13 Hz alfa aktivitás helyére a REM-alvásban tipikus lassú alfa (általában 1-2 Hz-cel lassúbb, mint az éber alfa ritmus) és théta aktivitás lépett. Az EMG csökkent izomaktivitást mutatott, és izomkiszülések jelentek meg, amelyek a REM-alvás fázisos, gyors szemmozgásokkal jellemzett szakához kapcsolódtak. Alvási orsók és K-complexek nem voltak. Az EEG-n a vertex és a frontális régiók felett jelen volt az intermittáló (REM-alvásban ismert), klasszikus 3 Hz-es fűrészfog aktivitás. Az epizód közben a beteg szóban jelezte, hogy ez a tipikus cataplexiás roham-állapota, hogy bÉna, de Ébren van, és nincsenek álomszerű Élményei.”

Narcolepsiás kutyákban a B12-vitamin rontja a cataplexiát, és a REM mennyiségét növelve befolyásolja a fÉziológÉiás alvást is; ennek oka és jelentÉsége ismeretlen (Honda et al. 1997).

Hypnagog és hypnopomp (hypnopompikus) hallucináció

CÉlszerűnek tÉnik összefoglalóan alvás közeli vagy alvásfüggő hallucinációról szÉlni. Nem specifikus tünete a narcolepsiának, normál személyek harmadánál vagy még gyakrabban fordul Elő. 4000-nél több 15–100 éves személyt telefonon felkeresve a megkérdezettek 37%-a számolt be elalváskor fellÉpő, vagyis hypnagog, és 12,5% ÉbredÉskor fellÉpő, vagyis hypnopomp hallucinációról; ugyanakkor a narcolepsia prevalenciája ebben a népességben csak 0,04% volt. Mind a hypnopomp, mind a hyp-

nagoc hallucinációk gyakoribbak voltak az álmatlanságban, nappali aluszékonyságban vagy valamilyen pszichiátriai rendellenességben szenvedők között. A hypnagog és a hypnopomp hallucinációk gyakoriságának különbségét a hypersomniára és a narcolepsiára vonatkozó adatokkal összevetve megállapítható volt, hogy narcolepsiára jellemzőbb, megbízhatóbb jel a hypnopompikus, mint a hypnagog hallucináció (Ohayon et al. 1996).

Az alvás közeli érzéksalódás minden szenzoros modalitást érinthet, de leggyakoribb a vizuális hallucináció. Színes foltoktól komplex képekig; gyakran emberi figurák vagy arcok, állatok, változó nagyságúak, mozoghatnak. Valódi hallucinációk, vagyis a látott (hallott, tapintott stb.) érzékelés a beteg előtt valóságnak tűnik, szemben a skizofréniás pszeudohallucinációkkal, amelyeket „mintha látna”, „mintha hallana” – az érzékelés irrealitása azonnal tudatosul (Spitzer 1987). Egy fiatal nőbetegünk látta, hogy egy férfi késsel rátámad, majd érezte, hogy a kést beleszúrja. Más páciens látta, hogy egy alak közeledik felé, és érezte, hogy a székel együtt elfordítja, közben fel és le rázogatja őt, ezalatt érezte, hogy a kezében szőrös, gombócszerű állat van. Az irodalomban peres ügyet írnak le, ahol a vőlegényével szakított narcolepsiás menyasszony a szakítás után ismételtén átélte, hogy vőlegénye megerőszakolja. Feljelentést tett, és csak a nyomozáshoz kapcsolódó vizsgálatok tárták fel, hogy valószínűleg hypnagog hallucinációk áldozata volt.

Az alvás közeli hallucinációk jelentőségét növeli, hogy a nappali aluszékonyságban szenvedő beteg elalvásai és ébredései nem a szokásos esti-reggeli időre esnek, hanem a nappali elalvásoknak, vagy el sem alvásoknak, megfelelő álmos időszakokra. Ezért a beteg nappal, az – elvileg – teljes aktivitás idejében, érzéksalódásait valóságként értékelve hallucinálhat.

Az álmodás és az alvásfüggő érzéksalódások mechanizmusát A REM-alvás neurobiológiája és az álmodás című fejezet tárgyalja, itt csak néhány szót ejtünk erről. A hallucinációk eredetére vonatkozó régi, nem bizonyított elképzelés, hogy disszociatív állapotról, éber álmodásról van szó. Ennek szélsőséges példája a delirium tremens – a REM „betör” az éber vagy ahhoz közeli

állapotba, és a REM-álmodás mint hallucináció megjelenik. Az éber álmodás teóriáját más oldalról megerősíteni látszik egy, a Parkinson-kóros betegek hallucinációival foglalkozó tanulmány, amely szerint a hallucinációk közvetlenül megelőzték vagy követték a nappali REM-alvás megjelenését. Ugyanez a tanulmány – éppen a nappali REM-alvások alapján – a Parkinson-kórt alvászavara szempontjából a narcolepsiához hasonlította (Arnulf et al. 2000).

Komplex vizuális hallucinációk normál aludni térő személyekben is és különböző olyan kóros állapotokban is előfordulnak, amelyek alvászavarral társulnak. Vagyis az álmoság – a reticularis ébresztőrendszer csökkent aktivitása – érzékcsalódásokra hajlamosít (Barnesa–Davida 2001). Ezek az alváshoz valamilyen módon kapcsolódó hallucinációk legtöbbször élénkek és sztereotípek, színes állatfigurák, emberi alakok drámai helyzetekben. Ilyen hallucinációk figyelhetők meg narcolepsiában, ilyenek a peduncularis hallucinációk, a Parkinson-kór, a kezeletlen Lewy-test dementia, a migrén, a Charles Bonnet-szindróma (vizuális hallucinációk vakokban), a hallucinogének indukálta epilepsziás rohamok érzékcsalódásai.

A háttérben három mechanizmus képzelhető el. Az epilepsziás hallucinációk valószínűleg direkt kérgi izgalom következményei a vizuális integrációt végző területeken. A látópálya-károsodások hibás vizuális inputhoz vezetnek, és ez és/vagy kérgi release-jelenség (gátlás alóli felszabadulás és működés) lehet a vizuális hallucinációk oka. (Hasonló mechanizmussal az auditoros deafferentáció is hajlamosíthat akusztikus hallucinációkra (Cambier et al. 1987): körülírt agyi károsodások a hallókéreg gátlás alóli felszabadulásához és hibás, release működéséhez vezethetnek.) Mind akusztikus, mind vizuális hallucinációk előfordulnak hypnagog állapotban.

Az agytörzsi károsodások a felszálló cholinerg és serotonerg pályákat érinthetik, amelyek részesek a Parkinson-kór, a peduncularis hallucinációk és a narcolepsia mechanizmusában is. Az agytörzsi károsodások gyakran alvászavarokkal társulnak. Ezek az elsődleges vizuális rendszeren kívüli károsodások talán a

thalamocorticalis működés hibás módosításán át szintén release jelenséghez vezethetnek. Így hálózati, „mátrix”, nem közvetlenül a vizuális pályát érintő zavarok, szétszóró károsodások összegződése, hasonló, komplex mentális folyamatokhoz vezethet.

Úgy tűnik, az asszociációs kéreg gátlás alóli felszabadulása megváltozott thalamocorticalis működés vagy egyéb tényező következtében a hallucinációk egyik lényeges közös mechanizmusa (Manford-Andermann 1998; Howland 1997; Fisher 1991).

Egy más elmélet szerint mind az álmodás, mind a hallucinációk az agy működésének termékei. Normál körülmények között, éber állapotban, az agy nem vesz tudomást belső működéséről; a külső ingerekkel foglalkozik. Álmodás közben, alvásban az endogén ingerekre koncentrál. Rendkívüli körülmények között, mint az alvásmegvonás, sensoros deprivatio, gyógyszer- vagy droghatás az agy szimultán foglalkozik a külső és belső ingerekkel, így hallucinációkat vagy éber álmodást hozva létre.

Alvási paralysis (alvási bénulás)

Szintén nem narcolepsiaspecifikus tünet. Az alvás és ébredés határán a beteg 1–4 percen át képtelen megmozdulni. Gyakran úgy érzi, valami nyomja, szorítja a mellkasát; valami „ül rajta” – talán a lidérc (incubus)? A tehetetlenség és kiszolgáltatottság, amit ijesztő hallucinációk is kísérhetnek, rémületet válthat ki főként, amíg a beteg nem ismeri a könnyen szűnő jelenséget: halk néven szólításra vagy gyenge érintésre a bénulás többnyire azonnal megszűnik.

Töredezett (fragmentált) éjszakai alvás

A narcolepsiára jellemző kombináció, hogy a beteg, aki napközben álmos, akit sokszor furcsa, alvásnak nem megfelelő helyzetekben is elnyom az álom, éjszaka gyakran felébred, mozog,

éjszakai alvása szaggatott, rövid, felületes. Ilyen tünettársulás „fordítva” nem ritka: az éjjel rosszul, keveset alvó személy napközben álmos, elalszik. A nappali aluszékonyság sajátosságai, a kísérő tünetek, valamint az éjszakai alvás fragmentálódásának elmaradása mellett is fennmaradó aluszékonyság alapján mégis az sejthető, hogy itt valóban tünetek társulásáról, nem pedig az éjszakai insomnia nappali következményéről van szó, bár kissé még álmosabbak azok a narcolepsiások, akik éjjel keveset aludtak (Harsh et al. 2000). 24–48 órás beosztásban dolgozó narcolepsiás műtősségéd betegünk viszont elmondta, hogy szerinte nappali aluszékonyságát, váratlan elalvásait nem befolyásolja, hogy előző éjszaka dolgozott-e vagy megfelelően kipihente magát.

Az éjszakai alvást a gyilkosságokról, üldözésekről és színes, ijesztő világról szóló gyakori rémálmok tovább nehezítik. A betegek sikoltozhatnak, felugorhatnak, sétálhatnak az ágyukban; családtagjaik ezért gyakran nem hajlandók egy szobában aludni velük. Ritkább, hogy az álmok kellemesek, szórakoztatóak, ilyen esetben a narcolepsiás beteg szeret álmodni. Az ébredés rendszerint friss, de gyakori, hogy alvási bénulás, esetleg alvásfüggő hallucináció nehezíti. Kb. egy órával az ébredés után jelentkezik általában az első nappali álmoság. Az álomittasságot narcolepsiában egyesek ritkaságnak tartják, Roth B. betegei 14%-ában tapasztalta. Az éjszakai alvászavar miatt gyakori, hogy a nappal éberségfokozó szerekre szoruló személy éjszakára rendszeresen használna altatót (nappali aluszékonysága mégsem csökken).

Alváskezdeti REM (sleep onset REM, SOREM)

A szabályos emberi alvásciklus során a REM-alvás kb. 90 percenként jelenik meg; éjszakai alvásnál kb. másfél óra után először. Narcolepsiában jellemző, hogy az alvás közvetlenül REM-mel kezdődik, vagy a szabályosnál lényegesen korábban. Az alváskezdeti REM definíciója szerint az elalvást követő 20 percen belül jelentkezik. Alapvető alvás- és REM-szabályozási zavar jele;

úgy értelmezhető, hogy a REM-alvás inadekvát időpontban „tör be”.

Nem specifikus tünet. Elektrokonvulzív kezelés előtt álló 41 skizofréniás betegnél a poliszomnográfias vizsgálat a betegek 66%-ánál alváskezdeti REM-fázist mutatott (Grunhaus et al. 1996). Gyakran megfigyelhető az alvásdeficittel, alvásfragmentációval járó állapotokban. Alvási apnoe szindrómás betegeknél 4 elalváspróbából 1,4, a narcolepsiásoknál átlagosan 2,7 nappali elalvás járt alváskezdeti REM-alvással, míg a kontrolloknál nem fordult elő SOREM (Browman et al. 1983). 300 alvásklinikán kezelt beteg vizsgálatai során megállapították, hogy azok között, akiknél két vagy több alváskezdeti REM-fázis fordult elő az MSLT során, feltűnően sok nem narcolepsiás, idősebb, nyugtalan lábak szindrómában szenvedő nő volt (Moscovitch et al. 1993). Gyakori jellemző a SOREM major depresszióban és gyógyszeres, alkoholos REM-megvonás után, az annak megszüntetésekor kialakuló REM-visszacsapás valószínű következményeként: alkohol, szedatohipnotikumok megvonásakor kialakuló delíriumban.

Automatikus cselekvés

Nem választható el a nappali aluszékonyságtól, mert annak következménye és megnyilvánulása: a tevékenység közben hirtelen elalvó személy álomban folytatja megkezdett cselekvését, amire később nem emlékszik. A betegek 50–80%-ánál fordul elő (Guilleminault et al. 1998, Mahowald–Schenck 1999). Néhány másodperctől akár egy óráig tarthat. Gyakori, hogy narcolepsiás betegek tovább írnak, gépelnek, varrnak, vagy más megkezdett mozgást folytatnak, ám többnyire hibásan. Sztereotip, rutinfeladatokat helyesen végezhetnek el, de új követelményeknek nem képesek megfelelni. Előfordul, hogy hosszú, látszólag célszerű cselekvéssorokat hajtanak végre anélkül, hogy később emlékezzenék rá. Néha beszélnek is, részben értelmes szavakat, mondatokat mondanak. Mint az elalvások, az automatikus cselekvés-

epizódok is a fizioiógias éberségcsökkenés időszakaiaban a leggyakoribbak. Nehézséget jelenthet a komplex parciális rohamoktól, rendezett homályállapottól vagy a fugue-tól, poriomániától való elkülönítésük.

Egy betegünk diótöltelék főzése közben kóstonlatni kezdte a félkész masszát, mire felébredt, a massa elfogyott. Egy másik idős, narcolepsiás nőbetegét többször rajtakaptak, és lopással vádolták, amikor fizetés nélkül távozott a boltból. Hogy nem tudatos lopásról, hanem automatikus cselekvésről volt szó, azt a cselekmény kivitelezésének nyilvánvaló ügyetlensége, elővigyázatlansága és a korábban, más tevékenységek során is megfigyelt automatikus cselekvések ismerete tette vélelmezhetővé az újabb és újabb rendőrségi eljárások során (többször felmentették, többször nem).

Az automatikus cselekvés tulajdonképpen alvás közbeni cselekvés, ezért igen nagy a balesetveszélye. Az időnként „automatikusan cselekvő” narcolepsiás betegek lényegesen gyakrabban szenvednek közlekedési balesetet, mint az epilepsziában szenvedők (Guilleminault et al. 1998). Tünettana és mechanizmusa (a tudat alszik, a test éber) közel áll az ébredési parasomniákhoz – alvajárás (sornambulismus), somniloquismus (alva beszélés), alvás alatti evés stb., valamint a REM magatartászavarhoz (Halász–Janszky 1998, Janszky 2000). Mindezek a rendellenességek – bár igen ritkán, de – forrásai lehetnek veszélyes és erőszakos cselekményeknek is, ezért az igazságügyi gyakorlatban szükséges az ismeretük (Schenck–Mahowald 1995, 1998). Leírtak egy álmában meztelenül, a reggeli csúcsfogalom közepén álló amerikai férfit, aki posztraumás somnambulismusban szenvedett. Szeméremisértéssel vádolták, de az alvajárás bizonyításakor nem marasztalták el (Thomas 1997).

Az egyes parasomniákkal és az automatikus cselekvéssel járó veszélyek ismerete, az érintettek felvilágosítása fontos az óvintézkedések megtétele szempontjából is (sajnos nem igaz, hogy az alvajáró – „holdkóros” – vagy egyéb rokonállapotokban szenvedő személyt nem érhet baleset). Egy REM magatartászavar-

ban szenvedő fiatal betegünk az ijesztő álomtartalomnak (rádőlnek a falak) megfelelően álmában többször kirohant a hálószobából; volt, hogy hálótársát is „menteni akarván” őt is magával vonszolta. Egy ízben – az álombeli menekülés során – az első emeleti ablakon fejfel ugrott ki, és (gerincvelői sérülést nem okozó) nyakcsigolyatörést szenvedett. Másik 17 éves fiúbetegünk többször súlyosan megsérült, amikor a zárt üvegajtón át hagyta el a szobát. Egy családban, amelynek több tagja somnambulizmusban szenvedett, ismételten előfordult, hogy az alvajáró apa vagy fiú a feleséget/anyát álmában megtámadta, fojtogatta. A violenciával járó alvajárás jellemzésére az amerikai irodalom a közelmúltban külön violens-somnambulizmus kategóriát állított fel.

Pszichiátriai, pszichológiai tünetek, pszichoszociális hátrány

A narcolepsia kudarcok és hátrányok kiapadhatatlan forrása. Egy amerikai alvásspecialista a számtalan veszteség és nehézség alapján a tetraplégiával tartja összevethetőnek (Shapiro 1993). A nehézségek jellege az életkor haladtával változik. A nappali álmosággal, elalvásokkal, bizarr magatartásformákkal járó betegség csökkent teljesítőképességet, megbízhatatlanságot, rokkantságot, gyakran társadalmi kitaszítottságot eredményez.

A különböző hátrányok és traumák fellépésében a nyilvánvaló klinikai tüneteken kívül valószínűleg szerepe van annak is, hogy a narcolepsia hátterében álló genetikai és biokémiai eltérések a személyiséget közvetlenül is módosíthatják (Samochowiec et al. 2001).

Mégis valószínű, hogy a könnyebben jellemezhető pszichopatológiai eltérések többsége másodlagos; a folytonosan elszenvedett pszichotraumák következménye. Nevésímalovává tanulmánya szerint a narcolepsiásokra csökkent dinamizmus, gátoltság, az emocionális kifejezőképesség hiánya, fokozott önkritika, visszafogottság és alárendelődés jellemző. Neurastheniás jeleket figyel-

tek meg a betegek 75%-ánál; 78%-uk szorongást, magányosság-érzést, nyomott hangulatot jelez. A férfiak 50%-a psychastheniás vonásokat mutat. Negatív énkép, csökkent önértékelés és pesszimizmus tükröződik az életminőségtesztekben. Angliában a narcolepsiás betegek felénél depresszív tüneteket (a Beck-féle kérdőív szerint), csökkent vitalitást, csökkent céltudatosságot és jelentősen csökkent életminőségi mutatókat találtak (Daniels et al. 2001).

A betegek a nappali aluszékonyságot jelölik meg életvezetési, pályaaalkalmassági nehézségeik, munkaképesség-csökkenésük, rokkantságuk fő okaként.

Gyermekkorban a betegek több mint fele iskolai teljesítményromlást; egyharmada a tanárokkal való konfliktusokat, egyharmada kellemetlen iskolai élményeket tulajdonít tüneteinek (Broughton–Broughton 1994). A narcolepsiás gyermekeknél ingerlékenységet, alacsony frusztrációs toleranciát, dühkitöréseket és jelentős hangulati ingadozásokat írnak le. Ezek gyakran érzelmi stressz átélése után jelentkeznek, amely pszichopatológiai kaszkádot indít el. A tüneteket az iskola gyakran lustaság, érdeklődéshiány vagy éppen rosszindulat jeleként értékeli (Mahowald–Schenck 1999). Kisgyermekeknél álmoság és aspecifikus magatartási rendellenességek hívhatják fel narcolepsiára a figyelmet. Az attention deficit disorder/hiperaktivitás szindróma hátterében többek között éberségcsökkenés, így alvási apnoe szindróma és narcolepsia állhat; a narcolepsia valós súlya nem ismert.

Egy észak-amerikai tanulmány szerint, amely 2–12 éves gyermekek adatait dolgozta fel, átlagosan három kórházi beutalás előzi meg a narcolepsia felismerését. A vizsgált gyermekek családjainak 65%-a visszautasította a támogató vagy tanácsadó csoportokon való részvételt, a tanárok gyakran nem hitték el, hogy betegséggel állnak szemben. A követési időszakban minden gyermeknél legalább egyszer depresszív tüneteket is észleltek (Guilleminault–Pelayo 1998). Tizenhat 13 év körüli narcolepsiás gyermek közül csupán egy jelentkezett a klasszikus narcolepsiás tetrád panaszaival. Magatartási és érzelmi zavarok 16-ból 12 esetben álltak az előtérben, négy gyermeket a narcolepsia felismerése előtt már pszichiátriai diagnózisok alapján kezeltek (Dahl et al. 1994).

A serdülőket és fiatal felnőtteket a narcolepsia a nagyobb iskolai követelmények időszakában éri. Az iskolában jelentkező elalvás vagy a cataplexiás rosszullét a fiatal ember önértékelését, az alvás közeli hallucinációk az élmémjűségébe vetett hitét ingathatják meg (megingatják másokban is, mint látni fogjuk). A cataplexiás rosszullétek, amelyek emocionálisan terhelt helyzetekben jelentkeznek, mindenféle kapcsolat kerülésére készítetnek, izolációhoz vezetnek. Előfordul, hogy a cataplexiás fiatal rosszulléteit és az annak kiváltó okait ismerő iskolatársak „viccből” és szórakozásból cataplexiás rohamot idéznek elő beteg társuknál (Broughton–Broughton 1994). A csökkent iskolai teljesítmények memóriazavar gyanúját keltik. Ezzel egybecseng, hogy – főleg a rövid távú memória vonatkozásában – a narcolepsiás betegek 50%-a zavarokról számol be. Mégis úgy tűnik, hogy a memóriacsökkenés nem önálló jelenség, hanem az álmodásból adódó figyelem-, koncentrációs zavar másodlagos következménye. Az álmodás szüntével a memória is rendeződik (Broughton–Broughton 1994).

A felnőtt narcolepsiás betegek a munkahelyen szembekerülnek a balesetveszéllyel, a gyenge teljesítőképesség tényével és annak következményeivel, az állásvesztéssel. 180 narcolepsiás személy kérdőíves vizsgálat során súlyos foglalkozási, munkahelyi hatásokat tulajdonított betegségének. A következő felsorolás az egyes munkahelyi hatásokat megjelölő válaszok arányát mutatja a kontrollcsoporttal összehasonlítva (Broughton–Broughton 1994). A narcolepsiások és kontrollok ilyenén összehasonlítása csak nyilvánvaló módszertani hibával lehetséges (a nem narcolepsiások nem magyarázhatják esetleges állásvesztésüket nem létező narcolepsiás tüneteikkel), az adatok inkább önmagukban értékesek.

Munkahelyi hatás	Válaszadók aránya, %	
	narcolepsiások	kontrollok
Csökken munkahelyi teljesítmény	78	9
A munkahely elvesztésétől való félelem	49	0
Csökken kereset	47	1
Az előmenetel hiánya	4	0
Állásvesztés	21	0
Rokkantositás, leszázalékolás	11	0

A párkapcsolati nehézségek mindennaposak a narcolepsiás betegek körében, 72%-uk jelezte kérdőíves felmérés során. Ennek valószínű tényezői az említett személyiségjellemzők, az aluszékonyság környezet számára érthetetlen volta, a lustaság vádja, a beszélgetés közbeni elalvások partner számára „sértő” jellege, munkahelyvesztés a következményes anyagi gondokkal, a gyakori libidócsökkenés, a szexuális funkciózavarok. A szexuális aktus közben fellépő cataplexiás roham vagy az elalvás, a narcolepsia sajátos kapcsolatromboló következményei; a kezelésül adott stimulánsok viszont gyakran erectilis zavarokat okoznak; az impotenciától való félelem pedig a gyógyszerek elhagyására késztethet (Karacan 1986).

Az *idősebb korban* kezdődő narcolepsia könnyen felfedezetlen marad. A szundikáló, inaktív személyeket elbutultnak, zavartnak, elmebetegnek vagy egyszerűen öregnek tartják anélkül, hogy narcolepsia gyanúja akár fel is merülne, hiszen – mindenki tudja – a fiatalkori kezdet a jellemző (Rye et al. 1998). A narcolepsiások legtöbbször piknikus személyek, akik idős korukra, sokéves betegségtartam után megváltoznak, emocionálisan labilissá válnak, kritikai készségük csökken, nem felelnek meg a környezeti elvárásoknak. Valószínű, hogy a sokéves gyógyszeres (többnyire stimuláns és antidepresszív) kezelés, a betegséggel kapcsolatos frusztrációk, az állandó álmoság következményeit látjuk valamilyen, a betegség alapzavarával biológiailag összefüggő pszichés átalakulással együtt.

Alvásba menekülve?

A nappali aluszékonyságban szenvedőkkel, így a narcolepsiás betegekkel kapcsolatosan ma is gyakran felvetődik, hogy azért alszanak nappal, mert „az alvásba menekülnek”. E feltételezés nyomán először moralizáló magyarázatkeresés indul (furdalja a lelkiismeret, nem jó az iskolai, munkahelyi stb. teljesítménye, és ezt nem bírja, kudarcot vallott a házasságban, szerelemben, üzletben stb.) a „menekülés” okainak feltárására, majd az érintettet pszichológushoz, pszichiáterhez küldik, vagy éppen ő maga fordul hozzá, hogy „depresszióját”, „helytelen problémakezelését” gyógyszeresen vagy pszichoterápiával megszüntesse. Könnyű az „alvásba menekülés” mellett érveket találni, mert a narcolepsiás betegek, különösen megfelelő kezelés hiányában, van mi elől menekülnie. Az „alvásba menekülés” gondolata átmenetileg a narcolepsia kialakulásának fő etiológiai feltételezése volt, amely pszichodinamikai magyarázatot keresett és vélt találni az indokolatlan nappali elalvások eredetére (Spiegel-Oberndorf 1946; Levin 1961). A pszichoanalitikus értelmezések szerint az elfojtott, büntudattal társuló szexuális készletések idézik elő a menekülést alvásba vagy másba; és ezek a szexuális készletések váltják ki a magatartászavarnak tartott furcsa, egyéb narcolepsiás tüneteket is. Minden bizonnyal téves jellegük mellett e teóriák hibája volt, hogy az állandó megpróbáltatásokkal szembekerülő krónikus betegeket tovább terhelte egy megbélyegző, esetleg szégyenletes büntudati motívummal (Bladin 2000).

Elhízás

Az elhízás, a nem Insulin dependens diabetes mellitus és az (ezekkel összefüggő?) alvási apnoe szindróma társulását narcolepsiával gyakran megfigyelték. A betegek 30–70%-a elhízott (Daniels 1934; Roth B. 1978). Tizenhat narcolepsiás gyermek közül 11 túlsúlyos a narcolepsia diagnózisának felállításakor (Dahl et al. 1994). Narcolepsiás páciensek és elsőfokú hozzátartozóik

testtömegindexét (BMI, body mass index) az aktuális lakossági értékekhez és kórházban kezelt pszichiátriai betegek adataihoz hasonlítva kiderült, hogy a narcolepsiások mindkét csoporthoz viszonyítva jelentős túlsúllyal rendelkeznek. Az elsőfokú rokonok ugyan nem oly mértékben elhízottak, mint maguk a betegek, de az átlag népességnél jelentősen elhízottabbak (Dahmen et al. 2001). Mindez a narcolepsiások elhízásának örökletes hátterére utal.

A közelmúltban fedezték fel, hogy a narcolepsia kórélettani alapját a hypocretin (orexin) rendszer deficitje jelenti (Chemelli et al. 1999; Lin et al. 1999). A hypocretinek (orexinek) étvágyfokozók, hiányuk étvágycsökkenéssel jár (Sutcliffe–de Lecea 1999). Meglepő paradoxon, hogy az ún. „orexin knockout” – tehát orexin-deficités – egértörzsek csökkent táplálékfelvétel ellenére is elhízanak (Hara et al. 2001), hasonlóan a humán narcolepsiások jelentős hányadához. Ez az ellentmondás még feloldásra vár; a magyarázatot talán rövidesen megkaphatja annak az ismeretnek a további elemzése, hogy az orexinek az étvágy mellett az energiaháztartást is befolyásolják.

A narcolepsia REM-betegség?

Vagyis az alapvető zavar a REM-alvás szabálytalanná válásában, inadekvát módon és időben való fellépéseiben áll? A narcolepsia REM-betegség jellege mellett szól:

- Az alváskezdeti REM-periódusok előfordulása a nappali és éjszakai alvás során.

- A narcolepsiás tünetek (cataplexia, az alvásfüggő hallucinációk, az alvási paralysis) REM-disszociációs jellegének koncepciója: ennek alapját az a tény képezi, hogy az egyes „létállapotok” (éberség, nonREM és REM-alvás) különböző tudati, magatartási, EEG, vegetatív jelenségek mozaikjából állnak össze. Ha a mozaikot alkotó jelenségek külön-külön, nem a megszokott kombinációban lépnek fel, alvásdisszociációs jelenségről szólnak. Jó

példa erre az alvajárás, amikor „éber” mozgatórendszer mellett a tudat alszik; vagy a REM magatartászavar, amikor a tudat REM-alvásnak megfelelő, de az izomtónus és a mozgás megtartott. Eszerint a cataplexia: éber tudat + a REM-alváásra jellemző tónusvesztés; a hypnagog hallucináció: (csaknem) éber tudat + álmodás; az alvási bénulás: (csaknem) éber tudat + a REM-alvás izomatóniája.

A narcolepsia REM-betegség jellege ellen szól:

- Az alváskezdeti REM-fázisok nem nélkülözhetetlen feltételei a narcolepsia diagnózis kimondásának; vagyis valódi narcolepsia a cataplexiával és nappali aluszékonysággal jellemzett kórkép akkor is, ha nem mutatható ki alváskezdeti REM.

- A REM-alvás idején aktív, az izomtónus gátlását létrehozó közepső nyúltvelői sejtek cataplexiás roham alatt némák, vagyis a cataplexia más struktúrákhoz kötött (tehát más) élettani működés, mint a fiziológiás REM-alvás izomatóniája (Siegel et al. 1991).

- Narcolepsiás dobermanok alvása a narcolepsiára jellemző módon megváltozott: a kontrollokhoz viszonyítva rövidebb az alváslatenciájuk, gyakoribb az alváskezdeti REM-alvásuk, szagatott és „felületes” az ébrenlétük és az alvásuk. Ugyanakkor szabályos, 30 perces REM-periódusuk ugyanúgy megtartott, mint a kontrolloké, ám cataplexiás roszszullétek szabálytalan időközönként jelennek meg, érzelmi inger bármikor kiválthatja azokat - tehát cataplexiás roszszullétek a REM-ciklustól függetlenek.

- A bazális előagy cholinerg stimulációja több órás vagy napos status cataplecticust vált ki, de a REM-alvás periodikus ismétlődését - a szemmozgásciklusokból ítélve - ez nem befolyásolja (Nishino et al. 2000). (A cataplexia mindezek alapján önálló, egyedi állapotnak tűnik, amely különbözik az éberségtől, REM és nonREM-alvástól (nem lassú hullámú alvás, nem REM-alvás, nem éberség: negyedik állapotról van szó?)

- A hypnagog hallucinációk és az alvási bénulás az egészséges népességben is gyakran fordulnak elő. A két jelenség frekvenciája narcolepsiás és idiopathiás hypersomniás betegek csoportjában független attól, hogy alváskezdeti REM-alvás előfordul-e (Aldrich 1996).

– *Előtérben álló kronobiológiai zavarok:* Narcolepsiában a töredezett éjszakai alvás és a nappali aluszékonyság együttes jelenléte az alvás-ébrenlét ritmus szabályozásának zavarára utal; a meg bomlott alvás-ébrenlét ritmuszavar alapján nem dönthető el, hogy a circadián vagy a homeosztatikus szabályozás rendellenes. Narcolepsiás és egészséges személyek 16 órás alvásmegvonás utáni alvásvizsgálata során kitűnt, hogy a narcolepsiások nem alszanak többet, mint a kontrollok, csupán más időzítéssel. Az EEG delta teljesítményben tükröződő nonREM alváshajlamuk kb. 4 óránként fokozódik. Ennek hátterében az ultradián és homeosztatikus szabályozás megváltozott viszonya állhat (Nobili et al. 1996).

Narcolepsiás betegek és kontrollok EEG teljesítmény spektrumának matematikai elemzéséből egy munkacsoport azt a következtetést vonta le, hogy narcolepsiában az alvás-ébrenlét homeosztatikus, circadián és ultradián szabályozása közti viszony másképp érvényesül, mint egészségesekben (Ferri et al. 1999). Alvásdepriváció után történt alvásvizsgálatok alapján arra következtettek, hogy a narcolepsiás betegeknél az alvásmegvonás hatása erőteljesebben érvényesül, mint a kontrolloknál, vagyis az alvásszabályozás „érzékenyebb” a kilengésekre (Besset et al. 1994).

Felmerült, hogy a kronobiológiai (időzítő) rendszer lényegében ép, csupán kvantitatív mutatói változtak meg. Ez az egyes állapotok közti átmenetek zavarában tükröződhet (lassú hullámú alvás – ébrenlét – REM-alvás – között) (Broughton–Mullington 1994).

Összefoglalóan: a cataplexia (bizonyára) önálló, nem REM jellege; az egyéb, alvásdisszociációs jelenségnek tartott tünetek mindennapos előfordulása és REM-zavartól való függetlensége; a nappali aluszékonyság-éjszakai álmatlanság együttes fennállása és a kronobiológiai szabályozó rendszer zavarára utaló egyéb jelenségek arra utalnak, hogy narcolepsiában a különböző éberségi és alvási állapotok szabályszerű kapcsolata szenved alapvető zavart. Mindez arra utal, hogy a narcolepsia nem elsődlegesen REM-betegség.

EPIDEMIOLOGIA

Nappali aluszékonyosság (hypersomnia)

A hypersomnia definíciói: Túl hosszú vagy mély alvás, amit gyakran a felébredés nehézsége kísér (ICSD 1997). Az éberség fenntartásának nehézsége, fokozott nappali alváshajlam (Mahowald). Szinonimák: hypersomnia, somnolentia, túlzott nappali aluszékonyosság (ICSD 1997). A hypersomnia kifejezést diagnosztikus elnevezésként használják inkább (pl. idiopathiás hypersomnia), míg a túlzott aluszékonyosság inkább a tünet neve. A somnolentia kifejezést az enyhe hypnoid tudatzavar leírásakor alkalmazzák gyakrabban (a terminológia kissé félrevezető, mert a hypnoid tudatzavarok: somnolentia, szopor, kóma nem vagy nemcsak alvás jellegű kóros éberségcsökkenésnek felelnek meg). A felnőtt lakosság 4-5%-a nappali aluszékonytságot panaszol (Lavie 1991), egyéb források magasabb, akár 10-15%-os prevalenciát is említene (Köves 2000), egy 5 európai ország lakosságából reprezentatív minta alapján végzett kérdőíves felmérés is 15%-os prevalenciát talált (Ohayon et al. 2002).

Kialvatlanság (alváselégtelenség)

A nappali aluszékonyosság egyik leggyakoribb oka a kialvatlanság. Kb. 25%-kal kevesebbet alszunk, mint 100 éve élt elődeink (Cardinali). 1200 fős reprezentatív finn csoportban az elégtelen alvás gyakorisága 20,4% (16,2% férfi, 23,9% nő) volt, ha az elégtelen alvást legalább napi 1 óra szubjektív alváshiányként definiálták. Természetes, hogy különösen jelentős alváshiányban

szenvedtek azok a férfiak, akik heti 75 órát vagy annál is többet dolgoztak. A kilenc évvel korábban is megkérdezettek 44%-a továbbra is alvásdeficitről számolt be, vagyis nem korrigálta a korábban már szenvedést okozó kialvatlanságot. A „nem dolgozás” védetségét jelentett az alvásdeficittel szemben mindkét nemben. Az alvásdeficit kialakulását kb. az esetek 1/3-ában vélték genetikusan eredetűnek (Hublin et al. 2001).

A fejlett országokban az alkalmazottak 20%-a többműszakos munkát végez. Kimutatták, hogy az éjszakai műszakban dolgozók hetente kb. 8 óra, tehát kb. egy éjszakai alvásdeficitre „tesznek szert” nappali műszakban dolgozó kollégáikhoz képest. Az alvásdeficit nem szokható meg, sőt, összeadódik és felhalmozódik; mert az alvásigény nem csökken attól, hogy rendszeresen kielégítetlen marad.

Az alváslaboratóriumokban az odakerülők 60%-át nappali aluszékonyság miatt vizsgálják. Ismert, tudottan fenntartott alvásdeficit miatt ritkán (de nem soha) fordul valaki orvoshoz, ezért a leggyakoribb vizsgált okok a személy aktivitásától független, betegség jellegűek: alvási apnoe szindróma, narcolepsia, periodikus végtagmozgás szindróma, gyógyszerek okozta hypersomniák és idiopathiás hypersomnia (Coleman et al. 1982).

Narcolepsia

Az alváslaboratóriumokhoz nappali aluszékonyság miatt fordult 40–60 éves férfiak között az OSAS 65%-kal, az alvásfüggő mozgászavar 22%-kal, a narcolepsia 4%-kal szerepel (Köves 2000). Valamennyi adatot figyelembe véve, a narcolepsia nem tűnik ritka betegségnek. Daly és Yoss a Mayo Klinikán újsághirdetés útján egy év alatt 100 beteget találtak. Gyakoriságát az ALS, a Parkinson-szindróma, a sclerosis multiplex, a myasthenia gravis, a Marfan-szindróma, a szisztémás lupus erythematosus és a Crohn-betegség közé helyezik (Hublin et al. 1994b). A nő/férfi arány kb. 1 : 1. A legnagyobb populációt feldolgozó finn adatok szerint a narcolepsia prevalenciája 26/100 000 (Littner et al. 2001),

más adat szerint 2–6/10 000 főre tehető (Billiard 1985; Mignot 1996). Az USA-ban 4–6/10 000 (kb. 250 000 fő) (Thorpy 2001), Japánban 16–59/10 000 (Shimizu 1998), Izraelben csupán 7/3 000 000 (Wilner et al. 1988) narcolepsiás beteggel számolnak. Egy 5 európai országban végzett reprezentatív felmérés szerint a narcolepsia prevalenciája 0,047 (Ohayon 2002).

Az adatok jelentős szórásában szerepe lehet a betegség különböző ismertségének és különösen a felismerési ráta nagy különbözőségének, de az is valószínű, hogy az egyes etnikumokban a normál populációs HLA-profil (a HLA-rendszert ld. később) különbsége is fontos tényező ebben. Például Japánban, ahol 16–59/10 000 betegről tudnak, a HLA DR2 normál populációs gyakorisága 33,5, Izraelben a 7/3 milliós narcolepsia prevalencia a DR2 antigén 11–12%-os normál populációs frekvenciája mellett figyelhető meg (Hublin et al. 1991). A gyakorisági adatok ismeretében meglepő, hogy Magyarországon legfeljebb néhány száz narcolepsiás beteget tartanak számon. Az alvász centrumokban kíváncsi izgalommal üdvözlük őket, az alvász zavarokra nem specializálódott szakemberek viszont kevéssé ismerik, ritkán gondolnak rá. Így valószínű, hogy az epidemiológiai adatok alapján számítható 4000–5000 magyar narcolepsiás beteg felismeretlen és kezeletlen, közben személygépkocsit vezet, és baleseteket szenved, miközben drákói rendszabályokat foganatosítanak a felismert, tehát kezelt, így nappal kevéssé alvó, tünetszegény narcolepsiás betegekkel szemben.

Narcolepsiások a pszichiátrián?

A narcolepsiás betegek kb. fele pszichiátriai kísérőbetegségben is szenved, ami legtöbbször depresszió, ritkábban egyéb pszichózis. Számos közlemény látott napvilágot ilyen betegekről, és a véletlen egybeesés lehetősége mellett felvetették a hypnagog hallucinációk (Takeuchi et al. 2000) és a pszichoszociális noxák oki szerepét a pszichés tünetek vagy a pszichózis létrejöttében (Coren–Strain 1965). Azok a narcolepsiás betegek, akiknél pszi-

chotikus tünetek, hallucinációk és másodlagos téveseszmék is jelen vannak, sajátos betegségprofiljuk alapján külön narcolepsia alcsoportot képeznek (Royant-Parola 1992). Lehet, hogy ezek a betegek néha önálló pszichiátriai diagnózisokat kapnak, esetleg hosszas pszichiátriai hospitalizációjukra is sor kerül; így az „eltűnt” narcolepsiás betegek egy része talán megtalálható a pszichiátriai osztályokon.

Douglass és munkacsoportja (1991) vizsgálatai szerint a narcolepsiás betegek tömeges hallucinációik következtében pszichotikussá válhatnak (másodlagos eszméket, értelmezéseket, vonatkozásokat építhetnek fel), és skizofréneknek tűnnek. Egy vizsgálatban öt, antipszichotikus kezelésre relatíve rosszul reagáló, skizofrénia diagnózissal pszichiátrián kezelt beteg között két valódi narcolepsiást találtak, akiknek állapota stimuláns kezelés bevezetésekor javult. Egy másik vizsgálatban ötvenhat, pszichiátriai osztályon skizofrénia diagnózisával kezelt személynél HLA-vizsgálatokat végezve, a narcolepsiás haplotípusokat a skizofrénias csoportban 3,89-szer gyakrabban találták meg, mint a kontrollcsoportnál; és a DR2, DQ1 antigént hordozók között két további narcolepsiás beteget fedeztek fel. Ezért felhívják a figyelmet a (fel nem ismert) narcolepsia előfordulásának lehetőségére pszichotikus betegek körében. Vélekedésük szerint narcolepsiásak lehetnek azok a „pszichotikus” betegek, akik

- élénken, több sensoros modalításban hallucinálnak,
- téveseszméik tartalma közvetlenül hallucinációikhoz köthető,
- „kataton mozgászavaraik”, mozgási bizarrériáik vannak (fel nem ismert cataplexiás rosszullétek?),
- személyiségük megtartott,
- nincsenek skizofrénias gondolkodási zavarai,
- az antipszichotikus gyógyszerekre nem jól reagálnak,
- betegségük kezdete óta folyamatosan pszichotikusak (nincsenek Schubjaik),
- családjukban narcolepsia vagy egyéb nappali aluszékony-ság előfordulhat, pszichiátriai betegség ritkábban (Douglass et al. 1993).

IMMUNGENETIKAI VONATKOZÁSOK

A HLA-rendszer szerepe

1983-ban nagy felfedezés volt, hogy japán narcolepsiás betegek 100%-a hordozója a HLA DR2 antigénnek, és igen magas a társulás az egyéb rasszokban is (Honda et al. 1983; Langdon et al. 1984; Seignalet-Billiard 1984; Juji et al. 1988; Matsuki et al. 1985a; Marcadet et al. 1985; Honda et al. 1986; Poirier et al. 1986; Rosenthal et al. 1991; Wilner et al. 1988). A japán, a mongoloid és kaukázoid betegek 100%-a, narcolepsiás feketék 68%-a (Neely et al. 1987) hordozza a DR2 haplotípust. Ez a felfedezés a 6. kromoszóma rövid karján található szuszeptibilitási génre utalt. Később a társulást a DR2-vel ún. linkage dysaequilibriumban álló – együtt, kapcsolatosan öröklődő – DQ1 antigénnel még erősebbnek találták (Juji et al. 1988; Mignot et al. 1992; Wing et al. 1998; Szűcs et al. 1991), miután DR2 negatív, de DQ1 hordozó narcolepsiás monoizigóta ikerpárt találtak (Douglass et al. 1989). A DR2-DQ1-gyel való társulást a japán és kaukázoid narcolepsiások 98%-ában kimutatták (Lock et al. 1988; Pollack et al. 1988), de a két haplotípus az egészséges népesség 15–30%-ában is jelen van. A megfelelő génszakaszok vizsgálatakor kiderült, hogy ezek nem specifikusak narcolepsiára, hanem megegyeznek az egészségesekben talált DR2 és DQ1 szekvenciákkal (Lock et al. 1988; Uryu et al. 1989).

Hamarosan DR2 és DQ1 negatív eseteket is találtak (Guilleminault-Grumet 1986; Matsuki et al. 1987; Roth et al. 1988; Yoshida et al. 1999). Mind a DR2 -DQ1 negatív (Reutens et al. 1992), mind a DR2 pozitív esetekben végzett immungenetikai és családvizsgálatok (a családi halmozódás a HLA-kapcsolattal nem volt

megmagyarázható) arra utaltak, hogy feltehetően több narcolepsia szuszceptibilitási gén van, és hogy a DR2-DQ1 jelenléte nem nélkülözhetetlen (Ditta et al. 1992).

Különböző etnikumokhoz tartozó DR2-DQ1 pozitív és negatív betegeknél végzett további genetikai vizsgálatok kimutatták, hogy mind a pozitív, mind a negatív, mind a negroid csoport több mint 85%-a hordoz egy DQ1 alcsoport allélt, a DQB1*0602-t (a normál népesség 12–38%-ával szemben), és csaknem ilyen gyakran egy DR alcsoport allélt a HLA-DQA1*0102-et. Ezek az eddig ismert legjobb, major histokompatibilitási komplex csoportba tartozó (HLA), betegségmarkerek (Mignot 1996; Mignot et al. 1994, 1995, 1997a, b; Kwon et al. 1995). A legmagasabb arányú társulást az említett allélokkal a típusos vagy súlyos cataplexiát is mutató narcolepsiásoknál találták, míg a nem vagy kérdésesen cataplexiás csoportban a társulás alacsonyabb volt (Mignot 1998; Mignot et al. 1997a, b; Rogers et al. 1997b).

Három etnikumban vizsgálták meg a betegséghez legerősebben kapcsolódó HLA DQB1*0602, valamint egyéb HLA-II allélek – HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 – szerepét a betegség iránti fogékonyságban. Csaknem valamennyi beteg HLA-DQA1*0102 és -DQB1*0602 hordozó volt. A DQB1*0602 homozigótáknál a betegség iránti erős hajlamot számítottak valamennyi etnikumban. Kiszámították a DQB1*0602 / egyéb II. csoportú HLA heterozigóták relatív rizikóját narcolepsiára. Kilenc II típusú HLA allélnek volt hatása a betegség iránti fogékonyságra. Jelentősen magasabb rizikót figyeltek meg, ha a DQB1*0602 a DQB1*0301-gyel, a DQA1*0601-gyel, a DRB1*04-gyel, a DRB1*08-cal, a DRB1*11-gyel és a DRB1*12-vel volt heterozigóta kombinációban. Három allél jelenléte: a DQB1*0601, DQB1*0501 és DQA1*01 (non DQA1*0102) narcolepsiával szembeni védetséggel társult. Kiszámították a HLA-DQ narcolepsiafogékonyság irányába való genetikai hatását. A HLA-vizsgálatokat összegezve megállapítható volt, hogy komplex HLA-DR és -DQ és más HLA-II interakciók járulnak hozzá a humán narcolepsia iránti genetikai hajlam kialakításához (Lin et al. 2001), de a betegség manifesztációjához egyéb tényezők – nem HLA-

gének és környezeti hatások (fertőzés? trauma? pszichotrauma? életesemény?) – is szükségesek (Mignot 2001).

A HLA-rendszerrel vagy más immunológiai funkciójú génekkel (leginkább az immunglobulinok T sejt receptora) való társulás az autoimmun betegségekre jellemző. Bár az autoimmun betegség központi idegrendszeri vagy szisztémás tüneteit humán narcolepsiában soha nem sikerült kimutatni (Matsuki et al. 1985b), a HLA-társulás alapján mégis feltételezték, hogy háttérében autoimmun mechanizmus áll. Ez a feltevés összecseng az egyéb jelekkel: a narcolepsia fiatal felnőttkorban kezdődik, kialakulását környezeti tényezők elősegítik, és valószínű a poligenetikus meghatározottság (Carlander et al. 1993).

Immunmechanizmus lehetőségét támasztja alá az is, hogy az emberi narcolepsiához nagyban hasonló, tenyésztett narcolepsiás doberman kutyatörzsekben a betegség szorosan társul egy nem MHC DNS szegmentumhoz – Canarc-1 gén –, amely homológ a humán immunglobulin- μ szegmenttel, de kutyanarcolepsiában sem sikerült körülírt központi idegrendszeri gyulladásos jeleket kimutatni (Tafti et al. 1996). Viszont erősen alátámasztja az autoimmun mechanizmust az a kutyaiban végzett DNS- és immunhisztokémiai vizsgálat, amely a kutyanarcolepsia kezdetén a maior hisztokompatibilitási komplex – DQ és DR molekulák – microglia általi, szorosabb lokalizáció nélküli, fehérállományi dominanciájú, központi idegrendszeri expresszióját bizonyította (Tafti et al. 1996). Eszerint a betegség kialakulása a más autoimmun idegrendszeri kórképekben – sclerosis multiplexben – kísérletes allergiás encephalomyelitisben – és egyes degeneratív betegségeken – Alzheimer-kór – megismert központi idegrendszeri microgliaaktivitáshoz kötött (Mignot 1996; Tafti et al. 1996). Az autoimmun mechanizmus ellen szólt, hogy egyéb neuropatológiai elváltozást ismét nem sikerült kimutatni sem kutyákban, sem elhunyt narcolepsiás betegek agyának feldolgozásakor. Ezt az elhunytak idősebb életkorával magyarázzák, a vizsgálat megállapítása szerint az MHC-aktivitás mind kutyában, mind emberben életkorfüggő, fiatalabb életkorban mutatható csak ki (Tafti et al. 1996).

Azt a korábbi feltételezést, hogy az esetleges autoimmun folyamat az agy kis területét, csupán kis neuroeffektor-molekulákat célzottan érinthet (Billiard et al. 1986; Mignot 1996), az újabb vizsgálatok megerősíteni látszanak: valószínű, hogy sporadikus narcolepsiában ez a kis célterület a lateralis hypothalamus hypocretin sejtjeinek csoportja, amelynek szelektív, 85–95%-os pusztulása a tünetek oka (Thannickal et al. 2000; Lin et al. 2001; Mignot et al. 2001). A neuronpusztulás oka autoimmun (Lin et al. 2001; Mignot et al. 2001) vagy degeneratív folyamat lehet (Thannickal et al. 2000). Degeneratív folyamat mellett szól, hogy kutyanarcolepsiában axonális degenerációt mutattak ki a hídban és a bazális előagy több magcsoportjában (Siegel et al. 1999). Az egyéb lehetséges kórélettani modellek a microglia vagy specifikus cytokinek felszabadulásával kapcsolatosak (Mignot 1998).

A narcolepsia feltételezett mechanizmusai (és egyéb, itt nem tárgyalt összefüggések) arra utalnak, hogy alapvető kapcsolat van az alvás és az immunfolyamatok között (Mignot et al. 1995). Ezt támasztja alá az az újabb, a prepro-hypocretin génjén történt vizsgálat is, amely kimutatta, hogy az alfa-interferon, egy, az immunreakciókban részt vevő fehérje, dózisfüggően gátolja a gén kódolását a promóter gén aktivitásának fékezése révén (Waleh et al. 2001).

Családi halmozódás

A humán narcolepsia legtöbbször sporadikusan fordul elő, ritkák a narcolepsiás családok (Thorpy 2001). Ezek fontosak, mert adatokat szolgáltatnak az alvást befolyásoló genetikai tényezőkről. A narcolepsiás betegek kb. $\frac{1}{5}$ -énél figyeltek meg családi halmozódást (Hublin et al. 1991). A narcolepsiás betegek szülei, testvérei és gyermekei között az egyes nappali aluszékonysággal járó állapotok gyakoribbak. Narcolepsiás személy rokonának 40-szer nagyobb az esélye arra, hogy ő is narcolepsiás legyen, mint az átlagnépességnek (Billiard et al. 1994). Az elsőfokú rokonok 1–2%-a lesz narcolepsiás, szemben a népességben tapasztalt 0,02–0,18%-kal (Mignot 1998; Thorpy 2001).

Prágában 153 narcolepsiás személy 24,8%-ának családjában fordult elő nappali aluszékonysággal járó megbetegedés. 5 személynek (9,8%) legalább egy narcolepsiás családtagja volt. Nappali aluszékonyság a fennmaradó 15%-nál fordult elő. Az elsőfokú rokonok között a narcolepsiások aránya 2,28%, a másodfokú rokonok között 1,49%; a nappali aluszékonyság gyakorisága az elsőfokú rokonok között 4,28%, másodfokú rokonok között 6,57% volt (Nevsimalová et al. 1997). Egy másik tanulmány, amely 188 narcolepsiás beteg adatait dolgozta fel, hasonló eredményeket talált: a betegek 7,44%-ának volt narcolepsiás, 12,23%-ának nappali hypersomniás rokona. Anyai ágon gyakoribb az öröklődés (Billiard et al. 1994). 477 narcolepsiás beteg adatait feldolgozó német tanulmány szerint az elsőfokú rokonok relatív rizikója arra, hogy narcolepsia-cataplexiások legyenek 16,5; arra, hogy nappali aluszékonyságuk legyen 34,2 és hogy parasomniások legyenek 426,9 (Mayer et al. 1998).

A három vizsgálat eredményeinek elemzése arra utalt, hogy a narcolepsia megjelenését több tényező is befolyásolja, továbbá, hogy a csupán nappali aluszékonysággal járó állapotoknak – mint az idiopathiás hypersomnia – valószínűleg részben közös a genetikai bázisa a narcolepsiával. Feltűnő a narcolepsia és a parasomniák magas társulási aránya. A betegség genetikájáról értékes információt adnak az iker- és családvizsgálatok. Pollmächer és munkacsoportja (1990) két egypetéjű ikerpárt írt le. Mindkét párnak csak az egyik tagja volt narcolepsiás, bár mindkét pár mindkét tagja DR2 pozitív volt. Egy másik narcolepsiás családban – apa és két fia – minden narcolepsiával érintett családtag DR2 negatív volt (Orr et al. 1991). Egyéb közölt narcolepsiás monoizigóta ikerpárok között is gyakoribb volt a HLA DR2-DQ1 negativitás, mint a sporadikus esetekben; vagyis a betegség iránti fogékonyság nem öröklődik együtt a vizsgált, narcolepsiával magas társulási arányt mutató, HLA-típusokkal. A közölt monoizigóta ikerpároknak csupán 25–31%-a volt konkordans narcolepsiára (Mignot 1998), ami a környezeti, nem genetikus tényezők jelentőségére hívta fel a figyelmet. A társuló HLA-gének tehát nem nélkülözhetetlen feltételei a betegség megjelenésének.

Úgy tűnik, sem a familiáris, sem a sporadikus kutyanarcolepsia iránti fogékonyságot nem befolyásolja a kutya leukocyta antigén (DLA) rendszer (Wagner et al. 2000); a nagyarányú HLA társulásnak az öröklődésben valószínűleg kutyáknál sincs szerepe.

Az öröklésmenet nem világos. Tisztázását eddig nehezítette, hogy embernél a sporadikus és familiáris formák között nem voltak éles határt, ezért ezeket többnyire együtt elemezték. Az utóbbi évek kutatási eredményei révén e két csoport eltérő háttere (a lateralis hypothalamus orexinsejtjeinek ismeretlen eredetű pusztulása a sporadikus esetekben; a hypocretin receptor génmutáció a familiáris esetekben) világosabbá vált, így az örökléstani elemzés feltételei is kedvezőbbé váltak. A ritkább humán familiáris esetek általában korábbi kezdetűek. Láttuk, hogy az öröklésmenet multifaktoriális vagy autosomalis dominans inkomplet penetranciával (Billiard–Cadilhac 1985; Thomson 1985; Müller-Eckhardt et al. 1986; Planelles et al. 1997; Faraco et al. 1999).

ÁLLATMODELLEK

Az állatkísérletek módszere

Az állatkísérleteket mindig társadalmi viták övezik – állatvédők és kutatók nézetei állnak egymással szemben. Álljon itt a Pécsi Tudományegyetem hivatalos közleménye az állatkísérletekről: „Mint sok más faj, mi is használunk, sőt megölünk más fajokhoz tartozó egyedeket. Ezt a tényt nem tudjuk megváltoztatni, ha fenn akarunk maradni. Ennek a ténynek a tudomásulvétele mellett azonban az embernek felelősséget kell viselnie az általa tartott és neki szinte teljes mértékben kiszolgáltatott állatok életéért, és ez a felelősség magában foglalja azt az erkölcsi köteletségét, hogy az állatoknak – lehetősége szerint – fájdalom- és szenvedésmentes létet biztosítson. Ezt az elvet a kutatásokban használt állatokra is alkalmazni kell. Elfogadjuk ezért az állatok tudományos célra történő felhasználásának – és itt most minden szónak jelentősége van! – ésszerű és lehetséges mértékben való korlátozását. Amikor állatoknak orvosi tudományos célokra történő felhasználásáról beszélünk, akkor természetesen nem hagyhatjuk figyelmen kívül, hogy miért is történik ez? Ennek oka az az óriási emberi szenvedés, amit a betegségek okoznak. Az orvostudomány, beleértve alaptudományait is, a betegségek, a szenvedés és a halál ellen küzd, ezért nemcsak hasznossága, hanem erkölcsi alapjai is kikezdhetetlenül szilárdak, mivel az emberi élet fontosságát minden mást megelőző helyre kell tenünk. Az állatkísérletek jelentőségét jelzi az a tény, hogy az orvosi Nobel-díjak közel háromnegyedét állatkísérletes kutatásokért adták. Az orvostudomány eredményei ugyanakkor nemcsak az emberi, hanem sok esetben az állati szenvedést is enyhítik. Több

mint 70 olyan gyógyszerünk van ma, amely emberi és állati betegségek kezelésére egyaránt alkalmas. Az erkölcsi dilemma, amely itt felvetődik, abban áll, hogy az emberi (és állati) életeteket megmentő és szenvedést enyhítő eredményeket hozó orvostudomány haladása nem képzelhető el állatok felhasználása és feláldozása nélkül.”

Az állatkísérletek engedélyhez kötöttek, bejelentésre kötelezettek. Az engedélyezéshez mérlegelik a tervezett vizsgálat tudományos fontosságát és a kísérleti állat érdekében szükséges intézkedéseket; megszabják a kísérleti állatok tartásának rendjét, követelményeit (Tafti 1996). Az állatkísérleteket specialista végzi állatvédelmi és állatorvosi kontroll mellett, etikai bizottság engedélye alapján. Az USA-ban ez a bizottság a National Institutes of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals. Hazánkban Állatvédelmi törvény van érvényben, de a kísérleti állatok jogaiért, az állatkísérletek mellőzéséért vagy minimálisra csökkentéséért, a kísérleti állatok kiválasztásának szempontjaiért jelenleg is heves társadalmi vita folyik. Az Országgyűlés 1998-ban törvényt fogadott el az állatok védelméről és kíméletéről (1998. évi XXVIII. törvény), ami alapján kormányrendelet (243/1998. (XII. 31.)) született az állatkísérletekről. A rendelet foglalkozik az állatkísérlet végzésére feljogosított személyekkel, azokkal az intézményekkel, amelyekben kísérletet végeznek, az állatokkal kapcsolatos bánásmóddal és minden, a kísérletben alkalmazott beavatkozással. A törvény és a rendelet teljes szövege megtalálható a Magyar Közlöny 1998/28. és 1998/122. számában.

Az állatkísérletek hivatalos szabályozása példaként a pécsi állatkísérletes kódexből (2001) egy részletet mutatunk be. A PTE álláspontja szerint az állatkísérletek társadalmi hasznossága, nélkülözhetetlensége és erkölcsi alapjai megkérdőjelezhetetlenek. Fontos ugyanakkor, hogy az állatokon folytatott kutatásokban érvényesüljenek a következő elvek.

I. Az állatok szállítása, gondozása, tartása, takarmányozása és felhasználása legyen összhangban az állatvédelmi törvény előírásaival.

II. Állatok felhasználásával járó kutatásokat úgy kell tervezni és végrehajtani, hogy azok az emberi vagy állati egészség és a társadalom javára szolgáló tudást gyarapítsák.

III. A kutatónak erkölcsi kötelessége minden kísérletet állatkíméleti szempontból is végiggondolni.

IV. A kutatóknak és a személyzetnek megfelelően képzettnek kell lenniük élő állatokon végzett beavatkozásokban. Képzésük-ről megfelelő formában gondoskodni kell. A képzés foglalja magában az állatok helyes gondozásának, a velük való humánus bánásmódnak és az alapvető beavatkozási módszereknek az elsajátítását.

V. Az állatok tartása fajuknak megfelelő legyen. Tartásukat, táplálásukat és gondozásukat állatorvos vagy olyan kutató felügyelje, aki kellően képzett és tapasztalt a tartott vagy tanulmányozott faj megfelelő gondozásában és a vele való bánásmódban. Szükség esetén állatorvosi ellátásban kell részesíteni az állatokat.

VI. Tudományos célra a megfelelő fajú állatokat kell alkalmazni. Számuk a statisztikailag értékelhető eredményekhez szükséges minimum legyen, ugyanakkor kerülni kell az ennél kisebb számú egyed felhasználását is (ez nyilvánvalóan állati életek pazarlása lenne). Ahol lehetséges és ésszerű, alkalmazandóak a kiegészítő módszerek, pl. matematikai modellek, in vitro rendszerek stb.

VII. Amennyiben az állatkísérlet tudományos megfontolásai-val nem összeegyeztethetetlen, a következő szabályokat kell betartani. Az állatok felhasználása során el kell kerülni vagy minimalizálni kell kényelmetlenség- („diszkomfort”) és fájdalomérzetüket. Ha csak az ellenkezőjét nem bizonyítják az adott esetben, a kutatóknak abból kell kiindulniuk, hogy olyan eljárások, amelyek fájdalmat okoznak emberben, ugyanezt idézik elő állatokban is. Az állatokon végzett olyan eljárásokat, amelyek több mint pillanatnyi vagy több mint csekély fájdalommal járnak, megfelelő nyugtatás, fájdalomcsillapítás vagy érzéstelenítés alkalmazásával kell végezni. Sebészi vagy más fájdalmas beavatkozást nem érzéstelenített, izomrelaxánssal kezelt állaton nem szabad végezni.

VIII. Ha a kísérlet során az állatot hosszan tartó és káros hatás éri, azt újabb vizsgálatra felhasználni nem szabad. Az olyan állatok életét, amelyek egyébként súlyos vagy tartós, nem csillapítható fájdalmat éreznének, humánus módon ki kell oltani.

IX. Állatok felhasználásával folyó kutatások a Pécsi Tudományegyetemen kizárólag a Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság hozzájárulásával az állategészségügyi hatóság engedélyével folyhatnak.

X. A PTE kutatói nem kötnek olyan kutatási szerződést, továbbá nem támogatnak olyan közleményt, amely ezeknek az etikai elveknek nem felel meg.

Állatmodellek az alváskutatásban

Az állatok tanulmányozása és az – indokolt esetben elvégzett – állatkísérletek a somnológia számára is nélkülözhetetlenek. A normál alvás-ébredléti ritmus megfigyeléséhez a legjobb és az állat számára a legkellemesebb, ha saját természetes környezetében vizsgálják. A természetes megfigyelés összekapcsolása a telemetriás regisztrálással igen hasznos módszer: a vezetékek nélkül szabadon mozgó állat biológiai jeleit fogja és dolgozza fel. Drágasága miatt nem terjedt el, és nem is minden fajnál vagy kérdésfeltevésnél alkalmazható; a vizsgálatok többségét laboratóriumban felszerelt állaton végzik. Az alvás hagyományos, poligráfiás tanulmányozásához (legalább EEG, EMG, EOG) arra van szükség, hogy a regisztráló elektródákat megfelelően rögzítsék, az állatot a vizsgálathoz előkészítsék. A stresszt és az invazív beavatkozásokat célszerű és etikailag is elengedhetetlen a lehető legkisebbre csökkenteni. Ez az állat érdeke, de az informatív alvásvizsgálat feltétele is.

Az alvás állatmodelljeinél az első nehézség, hogy az emlősre jellemző, poliszomnográfiaán leírható REM/nonREM-alvás a madárig visszamenőleg mutatható csak ki, a primitívebb állatoknál hiányzik. Viszont az egyszerű állatmodellekben megért-

hető molekuláris genetikai mechanizmusok valószínűleg a fejlettebb élőlényekben is jelen vannak, ezért az alvási/magatartási különbségek ellenére hasznos lehet a tanulmányozásuk (Hendricks et al. 2000). A muslicáról (*Drosophyla melanogaster*) a nyilvánvaló magatartási-életmódi különbségek miatt nehéz elképzelni, hogy modellezheti az emberi alvást, mégis, miután sikerült alvásszerű magatartását, farmakológiailag is befolyásolható állapotokat és nyugalom/aktivitás ciklust találni nála (Toma et al. 2002), a leghasznosabb állatmodellnek bizonyult a biológiai órák és genetikai hátterük tanulmányozására. Újabban leírt jó állatmodellnek tartják a zebrahalat, mert alvásszerű pihenése hasonlít az emlősökéhez: jellegzetes testhelyzet, a szenzoros ingerekre vonatkozó csökkent ingerküszöb, kompenzációs pihenés/alvás visszacsapás a pihenésmegvonás után, és a pihenést (alvást) a konvencionális altatószerek, a diazepam és a barbiturátok előidézik (Zhdanova et al. 2001).

Emlősállatmodellek esetében is nehézséget okoz, hogy az emberi alvást modellező állat alvás-ébredési sajátosságai, szokásai mások, mint az emberiek. A rágcslók, a macskafélék, általában sok vadászó állat nyugalmi periódusa nappal, aktív időszaka éjjel van. Az emberétől eltérő nyugalom-aktivitás ciklus hosszából következik, hogy a kisebb testű állatok, így az egészséges kutyák és az egerek is, többször alszanak az aktív időszakban is, ez nem túlzott „nappali” aluszékonyság jele. A vietnami fazékhasú sertés (Vietnamese pot-bellied pig) az elhízással járó alvás alatti légzésszavar, az angol bulldog pedig az alvási apnoe szindróma természetes állatmodellje (Tuck et al. 1999; Panckeri et al. 1996).

Állatvizsgálatoknál igen lényeges az állat ritkaságával, kérészttségével összefüggő ára (ezért az emberhez legközelebb álló, tehát modellezés szempontjából egyébként leghasznosabb emberszabású majmok gyakorlatilag nem jöhetnek szóba); és hasonlóan fontos a szaporodási ciklus hossza és „hozama”, ezért a gyakran és sokat szaporodó egereket, patkányokat szívesen használják. Részben hasonló okokból használták az alváskutatásban a macskákat. A megfelelő állatmodell kiválasztásánál kizáró vagy

megerősítő szempont lehet, hogy a vizsgált biológiai paraméter az emberhez hasonló legyen; pl. a vizsgált hormon, neuropeptid stb. az adott fajban olyan funkciót töltsön be, mint az embernél.

Narcolepsiás kutyák

Az orexin knockout egerek mozgás közben hirtelen többször megrekedtek vagy összeestek, ez „szociális kontaktusban” gyakoribb volt; az étkezés az összeesések számát fokozta; az EEG szerint a megrekedések és összeesések nem voltak epilepsziás rohamok. Ezt a jelenséget a kísérletezők a humán narcolepsia egéranalógiájának tartották, de azt nem tudták eldönteni, hogy az összeesések alvási vagy cataplexiás rohamok voltak-e. Ennek az lehet az oka, hogy mindkét állapot járhat alvási (sokszor REM) EEG-vel, és a magatartási jelek az elalvást a cataplexiától nem különítik el. Az egyetlen, viszonylag biztos elkülönítés az lenne, ha az egér utólag elmondaná, hogy aludt, vagy pedig ébren volt, mindenről tudott, csak nem tudott megmozdulni (Chemelli et al. 1999). Nyilvánvaló, hogy az egerek narcolepsiájával nehezen modellezhető az emberi. 1984-ben narcolepsiás brahman bika esetét írták le, amelynél elektromos stimulációra létrejövő ejakuláció vagy dönthető asztalra helyezés és megdöntés tónusvesztést vagy hirtelen elalvást hozott létre; a poliszomnográfias jellemzők ilyenkor REM-alvásra utaltak (Strain et al. 1984) – világos, hogy ennek az állatmodellnek másféle *nehézsége* van.

A legalkalmasabb állatmodellnek a kutyák tűntek. 1973-ban sporadikus kutyanarcolepsia esetet közöltek: a betegséget egy uszkárban találták. Később további sporadikus eseteket figyeltek meg tacsókban, labradorokban is. 1975-ben familiáris narcolepsia eseteket észleltek dobermanokban, majd további hét kutya narcolepsiájának klinikai tüneteit közölték (Mitler et al. 1976). A humán betegséghez hasonlóan a kutyanarcolepsia nap-pali aluszékonysággal és cataplexiás rosszullétekkel jár.

1976-ban a Stanford egyetemen narcolepsiás kutyakoloníát létesítettek a betegség mechanizmusa, kezelése tanulmányozása

céljából (Babcock et al. 1976). 1977-ben két narcolepsiás uszkár poliszomnográfias monitorozásának eredményét ismertették: a kontrollokhoz képest inkább kissé kevesebb, mint több REM-alvásuk volt, ébrenlétük és nonREM-alvásuk mennyisége alig különbözött a kontrollokétól, viszont idejük kb. 9%-át kóros atóniás, alvásszerű állapotban töltötték (Mitler–Dement 1977). 1976 és 1995 között összesen 669 különböző fajtájú kiskutya született, közülük 487 elevenen. Az összes kutya 78%-a doberman volt. A narcolepsia jelenléte vagy hiánya az élveszületések számát nem befolyásolta. (De a tenyésztett törzsekben a halvaszületések aránya 15,4%-re nőtt a nem tenyésztett törzsek 6,1%-ával szemben; ennek oka valószínűleg a belterjesség volt.) A legkevesebb halvaszületés és a legtöbb szülés április és június között történt (Cederberg et al. 1998). A betegség tenyésztett narcolepsiás kutyáknál (dobermanok és labradorok), autosomális recessív öröklődésű teljes penetranciával (Mignot 1998).

Genetikusan narcolepsiás 42 doberman kutya kölyköt figyeltek 4–24 hetes korukig. A cataplexia átlagos életkori kezdete $9,69 \pm 1,15$, átlagosan a 7. hét volt. Súlyossága az életkorral nőtt, a cataplexia súlyossága 16–24 hetes kori csúcsot ért el. A nőtények cataplexiája jelentősen súlyosabb volt minden életkorban. Eszerint a genetikus kutyanarcolepsia tünetei a korai egyedfejlődés idején jelennek meg, kb. a felnőtt REM-alvás mintázat megjelenésével egy időben (Riehl et al. 1998).

Molekuláris biológiai módszerek

Az alvással kapcsolatos állatkísérletek egy része a hatalmas iramban fejlődő molekuláris biológiához, génsebészethez kapcsolódik. A génmanipulációval járó vizsgálatok elve, hogy a kísérletesen létrehozott genetikai módosítások is átörökökíthetők, tehát fennmaradnak, így tanulmányozhatók lesznek (Gordon 2001). Korai módszer a kimérák – több faj sajátosságait ötvöző utódok – megfigyelése. Modern kimérák azok a vírusok, amelyekben erő-

sen immunogén vírusrészeket ötvöznek az eredeti patogén vírussal. Ezek hasznos vírusképződmények, amelyek alkalmasak lehetnek DNS-vakcinák készítésére (Ulrich et al. 1996). A fogalom humán medicinális továbbfejlesztésével jött létre a kimérizmus kifejezés: kivételes immunogenetikai állapot, amelyben két különböző egyénből származó sejtcsoportok élnek és működnek együtt egy egyénben. A kimérizmus létrehozásának feltétele a recipiens immunszuprimált állapota, csontvelő-eltávolítás utáni vagy egyéb immunodeficiens állapota. Kimérizmussal járó állapot a csontvelő-transzplantáció, a transzfúzió és a szervátültetés is (Barta et al. 2000).

Javult az agyfejlődés tanulmányozásának lehetősége az olyan antitestek segítségével, amelyek akár a neuronok testében, akár az axonokban képesek a fajspecifikus összetevőket felismerni. A fürjfióka sejtjelző technika alkalmazásakor úgy képeznek kimérákat, hogy fürj-embriónális darabokat ültetnek csirkeembrióba vagy fordítva, csirke-embriónális darabokat a fürjembrióba. A képződő kimérákban a fürj- vagy csirkesejtek felismerhetők sejtmagvaik mikroszkópos sajátosságai révén. Ha a kiméra létrehozásakor neurális transzplantátumokat alkalmaznak, a beültetett sejt mintázata megjelenik a recipiens idegszöveteiben (Le Douarin 1993).

A modern molekuláris biológiai kutatások fő eszközei a kimérák mintájára létrehozott transzgenikus élőlények. Ezek a gén-technológiai módszerekkel létrehozott növények és állatok, a kimérákhoz hasonlóan, idegen fajból származó DNS-t hordoznak. A transzgenikus lények létrehozásának módszerei:

- Az először és leggyakrabban használt rekombináns DNS-technológia során genetikai anyagot (dezoxiribonukleinsavat, DNS-t) juttatnak a megtermékenyülés nyomán éppen fejlődésnek induló csírasejtbe. A fejlődés e korai szakaszán, a sperma és a petesejt egyesülése után néhány órával, az anyából és az apából származó DNS még egymástól külön, a pronucleus nevű egységekben helyezkedik el. A transzgenikus állat létrehozásához DNS-tartalmú tüt vezetnek az egyik pronucleusba, rendszerint a hímből származóba, és az idegen (vizsgálandó) génből néhány

százat a pronucleusba juttatnak. A módszer hátránya, hogy a bejuttatott DNS beépülése esetleges. A művelethez speciális, sejtmanipulációt lehetővé tevő mikroszkópra van szükség. A mikroinjekció után az élő, egy sejtből álló embriókat (pronucleus, benne az idegen gén) a terhesség kihordására hormonálisan előkészített nőtényekbe ültetik. Az előkészítés módja, hogy az embrió beültetése előtt terméketlen hímekkel párosítják őket. Az áthelyezett embriók beágyazódnak a nőtény méhfalába, és 19–21 nap múlva világra jönnek. Az élő újszülötteknek általában 15%-a hordozza és képes is saját utódainak továbbadni a kívülről bejuttatott géneket.

– A transzgenikus állatok létrehozásának másik módszere az embrionális őssejteken alapul. Az osztódás és sokirányú differenciálódás képessége teszi az őssejteket a génmanipulációs technikák alkalmas tárgyaivá: egyetlen őssejt bármely génjének megváltoztatása valamennyi belőle keletkező utódsejt azonos génjének megváltozott állapotát eredményezi, ezért a differenciálódás során a genetikai változtatás biztosan éreztetni fogja hatását a kifejlett élőlény fenotípusára. Az őssejtek a fiatal embrió (ún. blastocysta) belsejét alkotó sejtmasszát képezik. A differenciálódást gátló anyagok – embrionális fibroblasztok vagy leukaemia inhibitory factor – jelenlétében megőrzik sokirányú differenciálódási képességüket (pluripotencia). A pluripotencia fennmaradását bizonyítja, ha a sejteket egér kimérák blastocystájába juttatva az egér kimérák normálisan fejlődnek.

Az őssejtek hosszabb ideig szövetkultúrában tarthatók, tenyészthetők, és ez alatt elvégezhető a génmanipuláció. A kívánt génszabvány beavatkozások létrehozása után az őssejteket közeli kontaktusba hozzák normál, fiatal embriókkal. A fejlődő embrióból érkező humorális inger a vele érintkező őssejtet elindítja a normális embrionális fejlődés útján. Amikor az őssejt és a normál embrió aggregátumát visszajuttatják a terhességet kihordó nőténybe, a fejlődés folytatódik, és olyan állatok jönnek létre, amelyek genetikai mozaikjai az eredeti őssejtnek és a recipiens embriónak. Ha a kifejlődő állatok képesek ivarsejt képzésre és

utódok létrehozására, az összejteken véghezvitt genetikai változásokat továbbadják utódaiknak.

Az összejttechnika hasznos és elterjedt, de jelenleg csak egéren használható módszer. Lehetővé teszi, hogy az összejteken in vitro egészen kicsiny és pontos genetikai változtatásokat hozzanak létre, így mód nyílik ezek hatásának tanulmányozására. Az embrionális összejt módszert általában a génmanipuláció homológ rekombinációs stratégiájával kombinálják. Ezzel a módszerrel akár egyetlen kiválasztott, tanulmányozandó gént másikkal helyettesíthetnek vagy inaktíválhatnak (kiüthetnek – knockout). Ez a technika lehetővé teszi, hogy egyetlen génlocus fenotípiás következményeit is megbízhatóan tanulmányozzák (Mansouri 2001).

Adott gén szempontjából knockout egerek létrehozása révén egyes betegségmodellek, enzimműködések, enzimhiányos állapotok, fehérjefunkciók válnak vizsgálhatóvá azon az elven, hogy a gén hiányában nem termelődhet annak produktuma, tehát a kiüthött gén által kódolandó fehérje és funkciója hiányzik az állatból. Éppen az orexinrendszer és a narcolepsia közötti kapcsolatot felfedezéséhez adta ez a technika az egyik támpontot: az egerek étvágyával kapcsolatos orexin előanyagának (preproorexin) génszabályozási „kiütése” révén orexinhiányos egérgenerációkhoz (orexin knockout mice) jutottak. Az ilyen egerek magatartási rendellenességét – hirtelen összeesések, ezek szociális kontaktusok során gyakoribbak, EEG szerint nem epilepsziás, hanem alvás jellegűek – a humán- és a kutyanarcolepsiához nagyon hasonlónak találták (Chemelli et al. 1999).

– A transzgenikus állatok létrehozásának harmadik technikája módosított vírusokkal vihető végbe. Az ilyen vírus nem képes tovább sokszorozódni, viszont megőrzi azt a képességét, hogy bejusson a sejtekbe. Ha a vírusokat úgy módosítják, hogy idegen géneket hordozzanak, a „fertőzés” alkalmával az idegen gén bejut az embrió génállományába.

A génmanipuláció – súlyos etikai vonatkozásai miatt – napjainkban hevesen vitatott, ugyanakkor hatalmasan fejlődő, extrém alkalmazása a klónozás. A felnőtt állatból vagy a magzatból eltá-

volított sejtet szövetkultúrába helyezik. A belőlük kivont géneket meg nem termékenyített petesejtekbe juttatják, amelyeknek saját DNS-ét eltávolították. Ez a folyamat úgy hat a petesejtre, mint a megtermékenyítés, ezért megkezdődik az embrió fejlődése. Az embriókat egy, a terhességet kihordó nőténybe ültetik, és a magzat kifejlődik. A világra jövő utód hordozza a felnőtt állatból kivont génállományt, ezért genetikusan azonos lesz az eredeti sejt donorral; a kifejlődő utód pedig a géndonor élőlény identikus mása lesz; szaporodása során a tőle kapott génállományt (pontosabban annak felét) továbbítja.

A transzgenikus élőlények tanulmányozása fontos új információkat hozott a biológiai működésekről, azok fejlődéséről, betegségekről; az élőlények genetikai feltérképezésének egyik állomása ez. 1995 óta több mint 10 000 közlemény született a transzgenikus technológiára épülő kutatásokról és felfedezésekről. Először transzgenikus egér révén tisztázták azt a mechanizmust, amely biztosítja, hogy a – valamennyi testi sejtben megtalálható – gének csak meghatározott szövetekben (és másokban ne) expresszáldjanak; például az Insulin gén expressziója csak a pancreasban történjen. Az a felfedezés, hogy rövid, a DNS-lánc közelében vagy benne magában megtalálható DNS-szakaszok, ún. enhancerek határozzák meg a gének szöveti specificitását, vagyis azt, hogy az illető gén a test mely részében termeljen fehérjéket, a génszabályozás egyik alapkérdését világította meg. Az enhancerek felfedezése lehetővé teszi, hogy megváltoztassák az átvitt gének szöveti specificitását transzgenikus állatokban. Például rákkeltő gének (oncogének) a hasnyálmirigyben expresszáldnak, ha az Insulin gén enhancereit átültetik rájuk. A létrejövő transzgenikus egér az oncogéneket a hasnyálmirigyben expresszálja, így pancreas carcinómája lesz, ezáltal, mint állatmodell, lehetővé teszi a pancreas carcinoma tanulmányozását. Ilyen és ehhez hasonló állatkísérletek segítséget nyújthatnak az immunrendszer működése, az öregedés, a magzati fejlődés és egyéb, alapvető kérdések megismerésében. Egyes orvosi felhasználású biológiai termékeket kódoló gének expressziójának megváltoztatása lehetővé teszi, hogy ezeket az értékes anyagokat transz-

genikus élőlényekkel megtermeltessék. Eerre példa, hogy az alvadási faktorok génjeinek expresszióját az emlő tejtermelő sejteire irányították át, így az alvadási faktorok a transzgenikus állat anyatejében megtalálhatók és onnan kivonhatók (Gordon 2001).

Az állatok alvásáról

Az egyes állatfajok alvási sajátosságainak megismerése segít az alvás általános törvényszerűségeit megérteni. A téma irodalma messze meghaladja ezen összefoglaló kereteit, csupán ízelítőt adhatunk. A REM-alvási periódus hossza állatfajonként változik: egérnél 4, mókusnál 12, macskánál 27, lónál 60, embernél 90, elefántnál 100 percenként jelenik meg a REM-alvás. Egyénen belül is változó; embernél, egy éjszakán belül, akár 50 perces kilengések is előfordulhatnak.

Kiderült, hogy az egyéb élettani ritmusokhoz – szív-, légzési, gestációs ritmus – hasonlóan a REM-alvás periódusideje is fordítottan arányos az állat alapanyagcseréjével (a kérődzők kivételt képeznek). Például az egér alapanyagcseréje az elefánténak 25-szöröse (vagyis 25-ször több oxigént fogyaszt testsúlygrammonként és óránként), így 25-ször gyakrabban kerül REM-alvásba, mint az elefánt. Viszont ahányszor gyakoribb az egér REM-alvása, annyszor rövidebb is, ez a periódusidőből következik. 26 állatfajnál összevetették egy-egy REM-epizód tartamát a periódusidővel, ami, alvásról lévén szó, a REM/lassú hullámú alvás arányt jelenti. Rendkívül fix arányt találtak: minden alvásciklusban, minden állatfajnál $3/4$ résznyi lassú hullámú alváshoz $1/4$ résznyi REM-alvás társul. E törvényszerűség alól kivétel a lajhár, amely napi 17 órát is alszik, és csak 72 perc REM-je van.

A REM/nonREM-alvás fix arányából az is következik, hogy minél többet alszik egy állat, annál több a REM-alvása. Így a hétalvó óriás tatunak és az oposszumnak (18 óra naponta) nagyon sok, míg a kérődzők, mint a tehén, csak napi 4 órát alszanak, tehát kevés a REM-alvásuk is. Mindebből kitűnik, hogy bár a ma-

gasrendű agyi működésekben nagy jelentőséget tulajdonítanak a REM-alvásnak, a két legprimitívebb emlősnek – óriás tatu és oposzum – sokkal több a REM-alvása, mint az embernek.

A lassú hullámú alvás alatt a kérgi neuronok egyharmaddal csökkentik glukóz- és oxigén-fogyasztásukat, míg REM-alvás alatt az agyi vérátáramlás jelentősen megnő, és a hiperaktív neuronok több oxigént és glukózt fogyasztanak, mint nappal. A lassú hullámú alvás „megspórolja” az energiát az agy, illetve a „luxus” energiát felhasználó REM számára. A REM- és lassú hullámú alvás eltérő energiaigényéből következik, hogy az állat faja (= alapanyagcseréje) által meghatározott periódusidőt agyi energetikai tényezők módosíthatják, mégpedig a két alvási típust ellentétes irányba. Az energiahiányos állapotok – hypoglycaemia, hypoxia, epilepszia és láz – REM-csökkenéssel és (más okból különösen a láz esetében igaz ez) a lassú hullámú alvás mennyiségének növekedésével járnak. A tiszta oxigén megváltoztatja a REM-ciklust macskákban: REM-alvás kétszer gyakrabban jelenik meg (30 percenként), mint normál levegőn (Tafti 1996).

A REM-alvás a filogenezis során a madaraknál és az emlősök-nél jelenik meg. A csirkénél, tyúknál, felnőtt galambnál kialakult az emlősök lassú hullámú alvásának analógja, és vannak rövid, gyors kérgi elektromos aktivitással járó szakaszok, gyors szemmozgásokkal, bradycardiával és izomtónus-csökkenéssel – ez már REM-alvás lenne? Ezek a periódusok az alvásidő 0,6%-át sem haladják meg. A tengeri emlősök sajátos életmódja alvásukat is speciálisan meghatározta. A cetféléknek csak akaratlagos légzése van, ha a delfint elaltatják, és nem lélegeztetik, elpusztul. Így a törzsfajlásnak választania kellett: a cetek vagy soha nem alszanak, vagy alszanak és elpusztulnak. Ezt a paradoxont a globicephal bálnák, bizonyos édesvízi vagy tengeri delfinek és egy szírenfajta (dugong) „féloldalas” alvással hidalták át: az egyik félteke felett lassú az EEG, a másik oldali szem csukva van; ez alatt a másik félteke felett gyors az aktivitás, és az ellenoldali szem van nyitva. A két féloldali alvás 20–30 percenként váltakozik. Ezek az állatok légzésüket mindig az éber féltekével vezérlik. Valószínű, hogy ugyanez vonatkozik az úszásukra is, amit

életükben soha nem hagynak abba. Azt a kérdést tisztázni, hogy van-e REM-alvásuk, nem sikerült, mert egyáltalán nincsenek is szemmozgásaik; vagy úgy tűnik, nincs. Nem valószínű, hogy a REM-alvás hiánya a vízi környezet következménye lenne, mert például egyes fókáknak a vízben alvás közben is van REM-alvása (Mukhametov 1984).

DIFFERENCIÁLDIAGNÓZIS

Egyes adatok szerint a betegség kezdetétől a felismeréséig átlagosan még ma is 14,6 év telik el; a betegség ismertségének növekedése miatt fiataloknál ez az idő rövidebb; a híres montreali alváscentrumban vizsgált 9 narcolepsiás gyermek diagnózisának felállításáig átlagosan csupán 1,7 év telt el, idősebbeknél esetenként hosszabb (Lapierre–Montplaisir 1997; Furuta et al. 2001). A diagnózis felállításáig a betegek egyéb diagnózisokkal „futnak”, és hatástalan, esetleg a tüneteket rontó kezeléseket kapnak. A legbanálisabb tévdiagnózisok és -vélekedések: alacsony, „ingadozó” vérnyomás, epilepszia, lustaság, éjszakai kicsapongás, figyelmetlenség, drop attackok. Narcolepsiás betegségtörténeteket hallgatva tévesen (alsó végtagi gyengeség gyanúja alapján) indikált gerincműtétről is hallottunk. Nehéz lehet az egyéb nappali aluszékonysággal járó kórképektől és az egészséges, szívesen szundikáló, általában elhízott személyektől való elkülönítés. Az álmoság, az ébrenmaradási képesség, az álmoság melletti sikeres feladatteljesítés képessége az egyes hypersomniákban – narcolepszia, obstruktív alvási apnoe szindróma, idiopathiás hypersomnia – eltérő profilt mutat, ez a megkülönböztetés alapja lehet (Morisson et al. 1997).

Természetesen nehézséget jelenthet már az egyes narcolepsiás tünetek helyes értékelése is:

- Az álmoság irritabilitást, figyelemzavart, főként gyermekkori magatartászavarokat okozhat, ezért felismerése – különösen gyermekeknél – néha nem könnyű. Az ingerlékeny, dekoncentrált gyermek maga nem ismeri fel, így meg sem fogalmazza panasa lényegét; az előtérben álló (következményes) magatar-

tászavar pedig az álmoságról, a nappali rövid elalvásokról elte-
relheti a figyelmet. Ezért a nappali aluszékonyság megállapítása
helyett pszichiátriai tévdiagnózisok merülhetnek fel.

– Az automatikus cselekvés pszichózis, zavartság, dementia,
epilepszia gyanúját kelti; egyéb narcolepsiás tünetek hiányában
helyes besorolása nehezen sikerülhet.

– Hypnagog hallucinációk esetén is többnyire az első felmerü-
lő gondolat a pszichózis; narcolepsia mellett az egyéb narcolepsiás
tünetek jelenléte, a megtartott személyiség, a gondolkodászava-
rok hiánya, a hallucinációk jellege (valódi, legtöbbször vizuális
vagy multimodális érzéksalódások) szólhat.

A cataplexia és a drop attack, epilepsziás roham, hisztériás
roham, kataton mozgászavar gerincvelő-bántalom, syncope, TIA,
izombetegségek, vestibularis zavarok, magatartászavarok elku-
lönítése gondos tüneti és anamnesztikus elemzés, poligráfias vizs-
gálatok alapján sikerülhet. A cataplexiás roham felismerésében a
nehézségek fő oka, hogy nem is gondolunk rá; hogy – mivel a
beteg szólni sem tud, arca is eltorzul – tudatzavarra gyanakszunk
(a cataplexia nem jár tudatvesztéssel, a beteg utólag mindenről
beszámol); hogy a tónusvesztés részleges, fokozatos és furcsa le-
het, ezért magatartászavar, színlelés, kataton mozgászavar lehe-
tősége merül fel.

Gyógyszerek okozta hypersomnia. A legtöbbször a hagyomá-
nyos sedatohypnoticumokat tanulmányozták: barbitrátokat,
benzodiazepineket és az újabb, nem benzodiazepin sedatohypno-
ticumokat (zolpidem, zaleplon, zopiclone). Alkalmilag előfordul,
hogy a szorongásoldókat, feszültségcsökkentő benzodiazepineket
antidepresszívumokkal és altatókkal együtt szedő és még néhány
kissé álmosító szerrel kezelt betegek nappali aluszékonyság szind-
róma, sőt narcolepsia lehetősége miatt kerülnek alvásvizsgálat-
ra. A gyógyszerek hypersomniát okozó hatása annyira kézenfek-
vő, hogy meglepetésként hat a kétely. Számos, insomnia kezelé-
sére is alkalmilag felírt gyógyszer, triciklikus antidepresszívumok,
antihisztamin szerek is álmoságot okoznak, ugyanakkor altató-
ként nem biztos, hogy jól használhatók (Obermeyer-Benca 1996).
Ismert az izomrelaxánsok álmosító hatása.

Alvási apnoe szindróma. Az elkülönítést nehezíti és komplikálja, hogy a narcolepsia és az alvási apnoe szindrómák társulása gyakori. Ráadásul mindkét kórképre töredezett éjszakai alvás, nappali aluszékonyság és gyakran elhízás jellemző (Janszky 1997). Mindkettőben előfordulhat alváskezdeti REM is, bár narcolepsiában gyakrabban. Egy több mint 1000 alvási apnoe szindrómás beteg adatait feldolgozó tanulmány szerint az MSLT-próbában két vagy több alváskezdeti REM fordult elő a betegek 4,7%-ában. A két vagy több alváskezdeti REM előfordulásának független hajlamosító faktorai a férfi nem, az álmoság (MSLT elalvás latencia < 5), az éjszakai elalvás megrövidült REM-latenciája (< 90 perc) és a jelentős oxigénszaturáció-csökkenés (az alapértékhez viszonyítva legalább 15%) voltak. Ha gyanított alvási apnoe szindróma MSLT-vizsgálatakor meglepetésszerűen alváskezdeti REM-ek jelentkeznek, a kétely eloszlátásában e faktorok, különösen a nem ismerete segítséget nyújthat (Chervin–Aldrich 2000).

A narcolepsiára nem jellemző a hangos horkolás, a légzésszünetek (anamnesztikusan vagy poliszomnografiával vizsgálva), nem jellemző az alvás alatti hypoxia, a hypertonia. Korábban kezdődik, és a narcolepsiás tetrád tagjai kísérhetik, amelyek alvási apnoe szindrómában hiányoznak.

Idiopathiás hypersomnia. Az éjszakai poliszomnogram jellegtelen, az MSLT bizonyítja a hypersomniát, alváskezdeti REM-fázisok nincsenek. A HLA-vizsgálatok nem visznek tovább. A nehézséget az okozza, hogy a narcolepsia egyetlen tünete is évekig a nappali aluszékonyság lehet, a többi tünet csak később társul. Útbaigazítást adhat az éjszakai alvás panasz hiánya (idiopathiás hypersomniában) vagy jelenléte (narcolepsiában), az elalvások jellege (hirtelen narcolepsiában, fokozatos hypersomniában), tartama (narcolepsiában inkább rövid, hypersomniában több órá); a HLA-társulás jelenléte narcolepsiában, hiánya hypersomniában.

Kleine–Levin-szindróma. Serdülő fiúk periodikus (évente 1-2 alkalommal fellépő) néhány hetes hypersomniája bulimiával, esetleg hiperszexualitással, zavartsággal és magatartási zavarokkal a hypersomniás időszakban.

Pszichiátriai eredetű hypersomnia. Viszonylag gyakorinak tartják fiatal depressziós személyek között. Egy kb. 70 bipolaris affektív beteg közül 56 anergiás depressziós beteget feldolgozó tanulmányban 25 személy volt nappal hypersomniás. MSLT és éjszakai poliszomnográfias leletüket 23 narcolepsiás beteggel összehasonlítva kiderült, hogy a depresszióban tapasztalt hypersomniaszerű magatartás nem jár MSLT-vel igazolható fokozott alvászajlással, és a betegek éjszakai alvása is megfelelt az életkori átlagnak. Úgy tűnik, inkább az érdeklődés hiányából, gátoltságból, adynamiából származó állapot, nem pedig valódi álmoság és alvás kelti a nappali hypersomnia benyomását.

Egy másik tanulmány szerint a pszichiátriai eredetű hypersomnia oka hyperarousal, mert a nappali aluszékonyság oka az éjszakai alvászavar: éjszakai alváslatenciája hosszabb, alvása felületesebb, töredezett, rövidebb; az éjszakai alvászavart nappali hypersomnia egyenlíti ki. A primer hypersomnia oka hypoarousal. Az idiopathiás hypersomniás éjszakai és nappali alváslatenciája egyaránt rövid, alvása mély, kevés ébredés zavarja (Vgontzas et al. 2000). Diagnosztikus kétely esetén tehát támpontokat adhat a nappali és éjszakai alvás poliszomnográfias elemzése.

Krónikus fáradtság szindróma. A tankönyvek általában éles különbséget tesznek a fáradtság és az álmoság között, holott ez gyakran nem könnyű. Az elkülönítésben segítséget a pontos klinikai tünetelemzés, a poliszomnográfia, az álmoságtesztek, a narcolepsiás egyéb tünetek jelenléte vagy hiánya adhat (Ambrogetti–Olson 1994).

Startle disease. Narcolepsiásoknál a startle reflex fokozott az egészséges kontrollokhoz viszonyítva (Lammers et al. 2000), vagyis az ijedség, meglepetés hatása nagyobb. Ezért a ritka startle betegség és a cataplexia elkülönítése nehézséget jelenthet; támpontot a nappali aluszékonyság megléte (narcolepsia) vagy hiánya, az egyéb kísérőjelenségek, a startle betegségben általában korábbi életkori kezdet, a tünetek fokozatos enyhülése; az érzelmi ingerre bekövetkező mozgások jellege (startle disease-ben gyakori a sikoltás, a kéz „védekező” felkapása; cataplexiára ez nem jellemző) adhat.

A NARCOLEPSIA HELYE AZ EGYÉB ALVÁSZAVAROK KÖZÖTT

A különböző alvással foglalkozó nozológiai (betegségtani) rendszerek közül alvászavarok szempontjából az American Sleep Disorders Associationé (ICSD 1997) a legrészletesebb és legautentikusabb. Részletes alvásbeosztását a melléklet tartalmazza, a főbb csoportok a következők:

I. Dyssomniák: A. intrinsic; B. extrinsic; C. circadián ritmuszavarok.

II. Parasomniák: A. ébredési zavarok; B. alvás-ébrenlét átmeneti zavarok; C. REM-parasomniák; D. egyéb parasomniák.

III. Pszichiátriai, neurológiai és egyéb betegségekhez társuló alvászavarok: A. pszichiátriai; B. neurológiai; C. egyéb.

IV. Javasolt alvászavar kategóriák.

Bár a mindennapi szemlélet szerint a narcolepsia a hypersomniák csoportjába tartozik; az összmennyiségében nem változott, csak megoszlásában torzult alvás, az éjjeli és nappali funkciózavar alapján az ICSD az intrinsic dyssomniák közé sorolja (Nobili et al. 1996). A dyssomniák az alvás megkezdésének vagy fenntartásának zavaaraival vagy túlzott álmosággal járó rendellenességek. Intrinsic – belsőleges, belülről jövő. Az intrinsic dyssomniák oka, eredete a testből magából származik.

ÁLTALÁBAN AZ ALVÁSRÓL, ÁLMOSSÁGRÓL

Az alvás periodikus nyugalmi állapot, amelyben a szenzoros információfeldolgozás és a környezettel való kapcsolat csökken. Bár az éber állapot tevékenységei felfüggesztődnek, az alvás több, mint az ébrenlét hiánya; szabályozott, célszerű működés. Funkciói annak ellenére tisztázatlanok, hogy életünk 1/3-át alvásban töltjük. Jelenleg több elfogadott hipotézis létezik: az agyi metabolizmus helyreállítása, az agyhőmérséklet csökkentése, a testi helyreállítások, memóriakonszolidáció, növeli a fájdalomküszöböt: kísérletes arthritises patkányok alvása fragmentált, felületes volt, fájdalomküszöbük csökkent (Andersen-Tufik 2000), segít a fertőzések leküzdésében, kapcsolatai vannak az immunrendszerrel, összefügg a hangulat stabilizálásával.

Aserinsky és Kleitman felfedezése, hogy a fiziológiás éjszakai alvást a két alvástípus ciklikus, emberben kb. 90 perces váltakozása teszi ki. A két típus a lassú hullámú alvás (az EEG alaphullámja alapján négy, egyre mélyebb stádium) és a REM- (Rapid Eye Movement – gyors szemmozgások) alvás. E két alvástípus funkciójában, szabályozásában, élettani kísérőjelenségeiben nagymértékben különbözik, ezért ezeket joggal tekinthetjük külön létállapotnak; a harmadik az ébrenlét. Az ébrenlét, a lassú hullámú és a REM-alvás váltakozása, időzítése és mértéke circadián, ultradián és homeosztatisz szabályozás alatt áll. 1963-ban N. Kleitman vetette fel, hogy a REM-alvás periodicitása az alvás alatti élettani ritmust tükrözi, és ez a ritmus nappal is folytatódik. Kiderült, hogy embernél – a REM-alvás periódusidejének megfelelő – 90 perces ritmus jellemzi a mobilitást, teljesítményeket, ve-

getatív és hormonális aktivitást (basic rest-activity cycle) (Tafti et al. 1997); ez a ritmicitás az ultradián ritmust követi, amelynek hátterében egy feltételezett további, alapvető biológiai oscilláció áll. Ez számos élettani funkció ritmusát szabja meg (Rasmussen 1986). A circadián szabályozás fő anatómiai szubsztrátuma, belső óramű, emlősbén a nucleus suprachiasmatis. A homeosztatisz szabályozás létezése az oka, hogy az ébrenlét megnyúlása növeli az alvaskészséget (vagy alvásnyomást); más szóval, az alvás iránti szükséglet vagy alváshajlam fokozódik. A homeosztatisz szabályozás nagyrészt neurohormonok útján valósul meg.

Elektrofiziológiai, PET- és állatkísérletes vizsgálatokból tudjuk, hogy ébrenlétben a cortex és a formatio reticularis, REM-alvásban a híd, az agytörzs, a limbikus rendszer és a kéreg, a lassú hullámú alvásban a thalamus és a bazális előagy aktivitása dominál. Az éberséget a cortex és a formatio reticularis kevert, cholinerg és serotoninerg-noradrenerg-dopaminerg aktivitása, a REM-alvást corticalis, bazális előagyi és agytörzsi cholinerg aktivitás és az agytörzsi monoaminerg rendszer inaktivitása jellemzi; lassú hullámú alvásban a bazális előagy GABAerg gátló működése kerül előtérbe, a thalamus nucleus reticularisának GABAerg gátlása a thalamocorticalis sejtek szinkronizációját hozza létre, ugyanakkor csökkent mértékű corticalis cholinerg és aminerg működés jelei észlelhetők. Úgy tűnik, mindezen működésekkel szabályozó összefüggésben áll a közelmúltban felfedezett és rohamosan megismert orexin/hypocretin rendszer. Az orexinek éberségfokozók, REM-gátlók, energia-háztartást befolyásolók; az alvásciklust valószínűleg végig vezérlik (Estabrook et al. 2001).

Az éberség az aktív ingerfelfogás, a figyelem, a kognitív folyamatok időszaka, a REM-alvás – a szenzoros ingerek bejutásának gátlása és csökkent ingerfelfogás melletti aktív corticalis működés révén – az álmodás, a másodlagos ingerfeldolgozás, a tanulás és az agyi belső „rendrakás” periódusa, a lassú hullámú alvás az agy lehűlésének, a testi helyreállítódásnak és bizonyos memóriafolyamatoknak a szakasza.

Ultradián szabályozás

A REM-alvás periódusideje jelzi egy, a 24 órás ritmusnál gyorsabb élettani ritmus jelenlétét. A REM/nonREM-alvás váltakozása összefügg egyéb élettani paraméterekkel is: a mellékvesekéreg hormontermelése, az autonóm szabályozás és a nonREM-alvást jól jellemző és jelző EEG delta teljesítmény hasonló, fordított előjelű oszcillációt mutat: az alacsony neuroendokrin aktivitás feltétele a lassú hullámú alvás kialakulásának (Gronfier 1999). Az éjszaka nyilvánvaló ritmus nappali folytatódása, a basic rest-activity cycle létezése nem teljesen bizonyított. Létezése mellett szól a kognitív, figyelmi funkciók, autonóm és hormonális működések hasonló ritmusban történő váltakozása.

1729-ben egy Jean-Jacques d'Ortous de Mairan nevű asztrológus sötét dobozba zárt egy *Mimosa Pudica* nevű virágot. Megfigyelte, hogy a növény levelei a fény-sötétség váltakozása nélkül is minden 24 órában kinyíltak és becsukódtak. Ebből arra következtetett, hogy a növénynek „belső órája” van, amely működéseit időzíti (Jouvet 1994).

A megelőző alvás vagy ébrenlét mennyiségétől független belső óra (ún. Zeitgeber) biztosítja az alvás-ébrenléti ritmus kb. 24 órás circadián szabályozását. A circadián órák belső időzítő eszközök, amelyek lehetővé teszik az élő szervezet alkalmazkodását a fény-sötétség viszonyokhoz, a nappalok megnyúlásához, megrövidüléséhez. Működési elvük, hogy a nappal-éjszaka váltakozását ritmikus biológiai jelekké írják át, amelyek az élő szervezetek működését messzemenően szabályozzák (Foulkes et al. 2000). Azok a jelek, amelyek a napszak-, évszakváltozással járó periodikus geofizikai változásokat közvetítik, ismeretlenek. Feltehető, hogy létezik a sejtekben a geofizikai ingerekre érzékeny receptor, amely a sejtés oszcillációkat a nap hosszának megfelelően kalibrálja. Lehet, hogy a geofizikai jel a gravitációs erő cito-szkeletonra gyakorolt periodikus hatása, és ezen alapul a napszaki ritmus létrehozása (Shweiki 2001).

A circadián óráknak 24 óra körüli ciklusuk van, és jeleik komplex génextpressziós, ezáltal hormonális és magatartási ritmuso-

kat tartanak fenn. Az óra funkcióhoz szükséges tulajdonságok: saját öfenntartó rezgő működés, amely az óra sejtjeinek izolált állapotában is fennmarad; az oszcillátor bemenő jeleket kap (a circadián óra esetében ez elsősorban a fény), és ritmusos kimenő jeleket ad (a nucleus suprachiasmatis esetében ilyen jel a melatonin ritmusos termelődése (Okano–Fukada 2001)). A gerincesekben a circadián órák a nucleus suprachiasmatisban és a tobozmirigyben, alacsonyabb rendű állatoknál a retinában találhatók. Belső órák a nucleus suprachiasmatison kívül számos egyéb struktúrában, perifériás szövetekben, ha nem valamennyiben, jelen vannak. Bizonyos működések a fő vezérlő órákra (mint a nucleus suprachiasmatis, retina stb.) specifikusak (Whitmore et al. 2000; Ivanchenko et al. 2001). A perifériás szervek saját órái azok működésidőztését szabják meg a „központi”, fő circadián óra vezérlésével összhangban (Buijs et al. 2001; Williams–Sehgal 2001). Valószínű, hogy vannak a fő circadián órának alárendelt, de a központi időszabályozás szolgálatában álló másodlagos órák is, például a bazális előagyban (Reick et al. 2001).

A biológiai órák alapvetően rezgő (oszcillációs) vagy időmérő (homokóra) funkciójúak. A rezgő órák a környezet – óránkénti, éjszakánkénti, napi, havi, éves – vagy egyes biológiai ritmusok periodicitásával – ultradián ritmusok, ovariális ciklus, az agyfejlődés periodikus változásai – vannak összhangban. Ezek az órák időpontokat határoznak meg rezgésük speciális fázisaiban. Az időmérő órák szerepe főként a fejlődés, érés, öregedés, agyi folyamatok időztítése. Ezek időintervallumokat, időtartamokat határoznak meg. Lineáris vagy exponenciális folyamatok szabályozása alatt állnak, amelyek az adott időpontban indítják el az eseményeket. A komplikáltabb órák a kétféle mechanizmust ötvözik: sejtek osztódási ciklusa, alváskezdés, agyi órák; más órák külső és belső periodicitásokat kombinálnak – fotoperiodicitás, évszakhoz kapcsolódó szaporodás.

A biológiai órák feloszthatók az őket dominálón szabályozó külső mechanizmus alapján is. A szabályozás alapja a pozitív (feedforward) vagy negatív visszacsatolás (feedback). Az evolúció alatt az élő szervezetek alkalmazkodásukban felhasználták a

létező külső változásokat egyes működéseik szabályozásában – jelátvitelben, mozgásban, pumpafunkciókban és óráik vezérlésében. Egyes órák, mint a circadián óra, amely a környezeti periodicitást követi, viszonylag kompenzált (stabil) pl. a hőmérséklet ingadozásaival szemben. Ezt a stabilitást a külső fény-, hőmérsékleti viszonyok módosítani képesek; ezért azonos személyeknél is más ritmusban működik a belső óra pl. az Antarktiszon és Japánban (Usui et al. 2000). Más órák, mint a sejtciklus, amely egy belső időskálával tart lépést, nem stabil. Ez a különbség azal függhet össze, hogy az első óracsoportban a negatív feedback a fő szabályozó elv, és pozitív feedback (autokatalitikus amplifikáció) a második csoportban (Rensing et al. 2001).

A pacemakerjelek keletkezésének pontos mechanizmusa ismeretlen. A belső órákat és génjeiket aranyhőrcsögben, egerben, muslicában, csirkében, kecskében tanulmányozva, megváltozott ritmicitást eredményező génmutációkat azonosítottak. A gerincesek circadián működésének megértéséhez az alacsonyabb rendű élőlények (*Drosophylák*, *Neurosporák*) circadián óráinak molekuláris és genetikai elemzése lényeges segítséget nyújt. Úgy tűnik, ezekben az élőlényekben ritmikus géntranszkripció és az RNS-ről fehérjékre való transzláció valósítja meg mind az óra saját működését, mind szabályozó jelzéseit. Ismert egy periódus (*per*) gén muslicában és egy frekvencia (*frq*) gén neurosporában. Az óraműködés alapelve, hogy akár a „*per*”, akár a „*frq*” protein felhalmozódása negatív feedback jelet ad, a megfelelő gén további transzkripcióját gátolva. Muslicában ismert még egy gén – *timeless* (*tim*). A muslica circadián ritmusa a *tim* és a *per* gének expresszióján múlik, mert ezek egymással együttműködő fehérjéket kódolnak a circadián óra működéséhez. E két gén szintjei erőteljes oszcillációt mutatnak csakúgy, mint az általuk kódolt RNS és fehérjeszintek. A *tim* génben keletkező mutáció révén a transzkripció ciklicitása megszűnik. Tehát megszűnik a gén produktumaként létrejövő fehérje, a *nocturin* ritmikus szintézise, így a fény-sötétség viszonyoknak megfelelő magatartásváltozások is (Wang et al. 2001).

Léteznek „óra gének” és „óra kontrollálta” gének. Az „óra kontrollálta gének” a központi óramechanizmustól „lefelé”, az óra szabályozása alatt állnak, és lényegesek a látható ritmusok megjelenítésében. Az „óra kontrollálta gének” példái az iodopsin (egy circadián szabályozás alatt álló fotoreceptor-specifikus gén a csirkeretinában) és a tryptophan hydroxylase a gerincesek fotoreceptoráiban (Green-Besharse 1996).

Emlősben a fő belső óra a hypothalamus chiasma feletti magja, amelynek állatkísérletes sértése az alvás-ébrenléti ritmust megszünteti, kaotikusan követi egymást alvás és éberség. Nucleus suprachiasmatis nélkül élő kísérleti állatba suprachiasmatis sejteket ültetve visszaáll a circadián ritmus (Silver et al. 1996). Láttuk, hogy a szabályozás kivitelezői a mag neuronjaiban szintetizálódnak fehérjék (Dijk-Czeisler 1995). Működését saját belső ritmusán kívül környezeti hatások, főként a fényviszonyok szabályozzák a tractus retinohypothalamicus révén. A fényviszonyok hatását aranyhörcsögön végzett vizsgálat szerint a külső hanghatások is módosítják (Cutrera et al. 2000). A suprachiasmaticus mag kölcsönös kapcsolatban áll a thalamus intergeniculáris lebenyével és a raphe magvakkal, amelyek szintén afferenciációt kapnak a retina felől is (Dijk et al. 1995). A retinális fényingerek befolyására utal, hogy retinitis pigmentosa betegek alvása életkorfüggően, tehát a fotoreceptorok károsodásával párhuzamosan, romlik (Gordo et al. 2001).

A nucleus suprachiasmatis perifériáján orexin A rostokat találtak; valószínű, hogy a nucleus suprachiasmatis ritmikusan szabályozza a laterális hypothalamus orexin A szintézisét is; ezáltal az orexinrendszer a napszaki ritmus szabályozásában szerepel (McGranaghan-Piggins 2001). A nucleus suprachiasmaticusnak szerepe van a pszichomotoros teljesítmény, a corpus pineale melatoninintermelése, a hormonális működések, a testhőmérséklet, a reprodukciók szabályozásában is (Czeisler-Klerman 1999).

A circadián szabályozás lényeges faktora a tobozmirigy. Alacsonyabb rendű gerincesekben ez a fő circadián óra (Whitmore et al. 2000). Emlősben a nucleus suprachiasmatis vezérlése alap-

ján szintetizálja hormonját, a sötétben termelődő melatonint. Ez neuroendokrin jellé alakítja a fény-sötétség idejét, a nappalok hosszát (Liu et al. 1999). Ennek egyik lépcsője, hogy a corpus pineale pars tuberalisában a nappalok hossza módosítja a Per1 óragén transzkripciójának amplitúdóját (Messenger et al. 2001). A melatoninszint különböző testnedvekben arányos a nap sötét szakaszának hosszával. A melatoninszintek jelzik az élő szervezetnek, hogy tavasz van vagy őszi, tehát a biológiai program melyik pontja következik. Egy kecskékkal történt vizsgálat szerint, ha a fényviszonyokat mesterségesen megváltoztatják, a melatoninritmus különbözhet a nucleus suprachiasmatis által vezérelt belső ritmustól, amely az év különböző szakaszaiban, a fényviszonyoktól függetlenül, sőt esetleg azokkal ellentétesen is, szabályszerűen váltokozik (Alila-Johansson et al. 2001).

A melatonin ritmikus szintézisének központjában egy gén áll, ez transzkripciós faktorokat kódol, amelyek a cAMP jelzésekért felelősek. A gén produktuma, egy következő gén ritmikusan expresszálódik, és részt vesz egy transzkripciós-transzlációs önszabályozó hurokban, amely kontrollálja a szerotonin N-acetyl transferase oszcillációját, ez a melatoninszintézis sebességét meghatározó enzim. Tehát egy hormon ritmikus szintingadozását egy gén szabályozza (Foulkes et al. 2000). A melatonin visszahat a n. suprachiasmatis működésére, fokozza annak szomnogén jelzéseit, ezáltal hipnogén hatású (Kunz et al. 1999). Feltételezik, hogy az időskori alvászavarok egyik oka, a napszaki amplitúdó csökkenése a n. suprachiasmatis degenerációjával (Liu et al. 1999) vagy a corpus pineale meszesedésével és csökkent melatoninszekréciójával (Kunz et al. 1999) függ össze. (A napszaki amplitúdó az alvás- és ébrenléthajlamot és ebből adódó „mélységüket” jellemzi. Csökkenése esetén az alvás felületes, az éberség álmosághoz közeli.) Idős személyek lassú hullámú alvása, alvásuk deltateljesítménye csökkent, ezért gyakran felébrednek, nappal pedig könnyen, sokszor szenderegnek (Haimov-Lavie 1997). Egyesek szerint lehet, hogy ennek az oka nem a circadián, hanem a homeosztatisz szabályozásban keresendő (Buysse et al. 1993).

A napszaki alvás-ébrenléti ritmus zavarai vak személyeknél és az elsődleges circadián ritmuszavarokban – siető vagy késő alvásfázis szindróma – fordulnak elő (Leger et al. 1999a, b). Az alvás-ébrenlét ritmus megfordulását gyakran látjuk a suprachiasmaticus-hypothalamus táj laesioiban: communicans anterior aneurysma rupturák után, suprasellaris tumorok esetében, valamint időskori deliriumokban (DSM III). Acut, féltekei ischaemiás laesio kialakulása után is megfordulhat a napszaki ritmus (Bassetti et al. 1997). A több időzóna gyors, repülővel történt átszelésekor létrejövő eltérés a valós és a belső óraállás között, a jet lag, a belső óra stabilitása miatt gyakran többhetes alkalmazkodást tesz szükségessé.

A viselkedés napszaki vagy évszaki változásai nem egyszerűen a környezet változásaira adott passzív válaszok, hanem az endogén pacemaker irányítása alatt állnak (Cardinali 2000). A modern ember a mesterséges fény segítségével megnyújtotta az éberség idejét, és a természetes sötétség-világosság ritmustól lényegében függetlenné vált. Mégis, a humán circadián pacemaker megőrizte kapacitását, hogy észlelje a napok hosszában megmutatkozó évszakváltásokat. Ez tükröződik a visszatérő őszi és téli depressziók (szezonális affektív zavar) létezésében. Ezek prevalenciája a földrajzi szélességgel összefügg: az egyenlítőtől távolodva az esetek száma nő; a zavar fénykezelésre jól reagál. A nem szezonális depresszióban a hangulat napszaki ingadozást mutat; ezzel együtt számos hormonális funkció circadián ritmusa is megváltozik, ezzel a circadián alapzavarral való összefüggést igazolva (Cardinali 2000).

A narcolepsia mint circadián ritmuszavar

Narcolepsiában a betegek éjjel keveset, felületesen, szaggatottan alszanak, nappali ébrenlétük is ehhez hasonló: álmoság, elalvások szakítják meg. Ez az alvás-ébrenléti ritmus hasonlít az idősekére. A „gyengült” napszaki amplitúdó a circadián szabályozás zavarára utalhat (Borbély 1984). A feltételezett circadián

ritmuszavar anatómiai-élettani alapja egyrészt a nucleus suprachiasmaticusban talált orexin A rostokat (McGranaghan–Piggins 2001) és az orexinsejtek nucleus suprachiasmaticus általi vezérlése lehet (Abrahamson et al. 2001). Ez a vezérlés valószínűleg biztosítja, hogy a circadián óra a szabályozást az orexinek közvetítésével valósítsa meg. A másik támpontot a narcolepsia hátterében megismert, különböző etiológiával létrejövő orexindeficiencia adja. Az orexinsejtek nucleus suprachiasmaticus általi vezérlése – effector szerv hiányában – megszűnik, ha az orexinsejtek elpusztulnak vagy enzimhiba következtében nem termelnek orexint. Ez circadián ritmuszavart okozhat.

A homeosztatikus szabályozás

A homeosztatikus szabályozás az alvás és ébrenlét arányát, intenzitását egy ismeretlen (csak tapasztalható) optimális és nagymértékben egyedi mérték felé közelíti. Az ébren töltött idő növekedése az alváshajlamnak a megelőző ébrenléttel arányos növekedését és az alvás arányos mélyülését (az EEG-ben a delta teljesítmény fokozódását) vonja maga után (Borbély et al. 1981; Borbély–Tobler 1989; Ferrara et al. 1999; Cajochen et al. 2001). E szabályozás humorális alvásfaktorok ébrenlét közbeni felhalmozódása és azok komplex, láncreakciószerű kölcsönhatása révén valósul meg (Krueger et al. 1989, 1994). Valószínűleg nagyrészt a homeosztatikus alvásszabályozás léte az oka az ún. rebound és alvásfragmentáció hypersomniákban tapasztalható nappali aluszékonyságnak: az éjszakai alváshiányt nappali alvás kompenzálja – alvási apnoe szindrómában, periodikus végtagmozgás szindrómában, éjszakai fájdalmakkal járó állapotokban.

A folyamatos alvásfenntartás zavarával járó sleep maintenance insomniát „gyenge” homeosztatikus szabályozás okozhatja. Erre az utal, hogy alvásmegvonás után nem vagy kevéssé jön létre kompenzáló alvás mélyülés, amit alvásdepriváció utáni alvásban, a kontrollokhoz viszonyítva kisebb mértékű delta teljesítménynövekedés és az alvásiorsó-index csökkenése jelez (Besset et al. 1998).

Az alvást keltő humorális tényezők sorába tartoznak a baktériumok sejtfalából származó muramil peptidek, amelyek mint immunstimulánsok a szomnogén citokinek (interleukin-1 β , tumor-nekrózis-faktor- α) felszabadulását vonják maguk után (Öztürk et al. 1999; Pollmächer et al. 1993; Takahashi et al. 1999; Kubota et al. 2000; Vgontzas et al. 1997; Bódizs 2000; Krueger et al. 1999). Immunválasz során mind az agyhőmérséklet lázzal kapcsolatos emelkedése, mind a szomnogén citokinek hatására megnő a lassú hullámú alvás mennyisége, ez segíti a fertőzések leküzdését (Darko 1995a, b; Terao et al. 1998b). A citokineknek, a mellő hypothalamuson hatva, szerepe lehet a fizioiógias alvásszabályozásban is (Darko 1995b; Terao et al. 1998b). Láttuk, hogy a hypocretin 2 receptor gén promoter régiója kapcsolatban áll az interleukin 1-gyel, tehát az immunrendszer és az alvásszabályozás ezen a ponton is összekapcsolódik. Az adenosin (Porkka-Heiskanen et al. 1997), a prosztoglandin-D2 (Urade-Hayaishi 1999; Terao et al. 1998a) az uridin (Honda et al. 1984), az oxidált glutation (Honda et al. 1994) és az oleamid (Lerner-Siuzdak 1994; Basile et al. 1999) mind az ébrenlét során felhalmozódó hipnogén hatású vegyületek. Kitüntetett szerepe van az adenosinnak. Állatkíséletekben dóziszfüggően, az alvásdepriváció hatásához hasonlóan, növeli a lassú hullámú alvás mennyiségét (Benington et al. 1995). Mennyisége az ébren töltött idő arányában nő, elalvás után folyamatosan csökken. Speciálisan a bazális előági cholinerg neuronokhoz kötődve hat, azok éberséget vagy REM-keltő hatását gátolja. Valószínű, hogy más alvásfaktorok (pl. a prostoglandin-D 2) alvásindukáló hatását is közvetíti (Sinton-McCarley 2000).

Az alvás/ébrenlét hajlamot befolyásoló tényezők

Láttuk, hogy az alvás/ébrenléti ritmust a nucleus suprachiasmatis circadián ritmusa szabályozza, ugyanakkor hat rá az előzőleg ébren töltött idő is. E két hatás együttesét vette figyelembe a Borbély-féle két folyamatmodell, amelynek segítségével meg-

becsülhető az S (sleep) process az alvás/ébredés hajlam a nap adott időszakában. Az először elvi, kvalitatív modellt később kvantitatív, egyéb hatásokat is figyelembe vevő modellé fejlesztették (Borbély-Achermann 1999). Láttuk, hogy a belső órák emberben a kb. 90 perces ultradián, fél napos (circa-semidian), szezonális, éves ritmusokat is fenntartják, valamint létezik a lassú hullámú alvás 4 órás ritmusa is, amely minderre ráakódik. Ezek együtteséből újabb bonyolult matematikai modell állítható fel, amelynek segítségével a Borbély-féle két folyamatmodellnél még pontosabb becslés adható adott időszak alvás/ébredési készségére (Jewett-Kronauer 1999).

EGYES AGYI TERÜLETEK SZEREPE AZ ALVÁSFOLYAMATOKBAN

A bazális előagyi ébresztő és hipnogén rendszer

A von Economo-féle encephalitis lethargica alvás-ébrenléti zavarral: hypersomniával, később állandó insomniával járt (Von Economo 1930). Neuropatológiai feldolgozások tisztázták, hogy az insomnia a mellső hypothalamus, a hypersomnia a hátsó hypothalamus és a subthalamus sérülésével járt. Később kísérleti úton Nauta (1946), McGinty (1968), Szymusiak (1986) is megerősítették, hogy az agy fő hipnogén zónája a bazális előagyi GABAerg (valamint galaninergerg és egyéb neurohumorális modulátorokat is tartalmazó) rendszerben van (Szymusiak 1995; Siegel-Wang 1974). E hipnogén terület átfedésben és finom köcsönhatásban áll a bazális előagyi magnocelluláris cholinerg rendszerrel, kölcsönös kapcsolatai vannak a laterális hypothalamusbeli és az agytörzsi ébresztő magvakkal – locus coeruleus, raphemagvak, formatio reticularis –, a limbikus rendszerrel és a reticularis thalamusmaggal. Az alvásindukciót a thalamocorticalis oszcilláció szinkronizációjának (Gallopín et al. 2000; Mariotti et al. 1994; Gritti et al. 1998) beindítása és az ébresztőrendszerek gátlása (Szymusiak 1995; Sherin et al. 1998; Steininger et al. 1997) révén éri el. Súlyos, hónapok múlva spontán javult insomniát, egyedüli tünetként, frontobazális tumor is okozhat (Szűcs et al. 2001).

A bazális előagyi cholinerg rendszer aktivitása, amit a felszabaduló acetylcholin mennyisége jellemez, a REM-alvás és éberség idején nő meg, de a REM-alvás idején nagyobb mértékben (Vazquez-Baghdoyan 2001). Működése szükséges az éberség fenntartásához, szerepe van a szelektív figyelem és egyes kognitív folyamatok működtetésében, és aktív az álmodásban és talán

egyéb REM-alvás alatti funkciókban. Emberben a cholinerg sejtek megfogyatkozását találják Alzheimer-kórban (Szymusiak 1995).

A bazális előagyban lokalizálható a REM-alvás alatti pénisz-erekció centrális szabályozása: a laterális preopticus area és a stria terminalis ún. agy nucleusának ventrális régiója. Kísérleti állatokban e terület sértése az éberségbeli ún. kontakt erekciók megmaradása mellett megszünteti a REM-alvás alatti és az éberségbeli nonkontakt erekciókat, egyben alváshiányt okoz (Schmidt et al. 2001). Feltehető, hogy klinikai jelentősége a szexuális vágy, valamint a ritka parasomnia, a REM-függő fájdalmas erekció (Sleep related painful erection) (ICSD 1997) mechanizmusában lehet.

A lassú hullámú alvás központi tényezője a thalamus

A nucleus reticularis thalami a thalamocorticalis oszcillációs üzemmód – alvási orsók, alvási delta oszcilláció és (az epilepsziára jellemző) tüskehullám mintázat szubsztrátuma. Ez a működésmód a nucleus reticularis thalaminak a thalamocorticalis neuronokra gyakorolt fázisos GABAerg gátlásával magyarázható. A thalamocorticalis neuronok polarizációs állapotától függően gyors (13-15 Hz-es alvási orsó) vagy lassú (1-4 Hz-es) oszcilláció jelentkezik. Állatkísérletek szerint a corticalis neuronokban is van a lassú hullámú alvás alatt spontán generálódó oszcilláció (1 Hz alatti frekvenciával), amely leszálló, corticothalamicus pályák útján járul hozzá a thalamocorticalis oszcillációk szinkronizációjához (Steriade-Amzica 1998; Achermann-Borbély 1997). Újabb vizsgálat szerint a substantia innominata felől jövő GABAerg gátlás is hozzájárul a gátló hiperpolarizáció kialakulásához lassú hullámú alvás alatt (Mariotti et al. 2001). Az orsók interferálnak a szenzoros afferens ingerek szinaptikus transzmissziójával, és ezzel a lassú hullámú alvás alatt a külső ingerek cortexig jutását gátolják (Steriade-Deschenes 1999).

A dorsomedialis thalamusmag izolált roncsolása kísérleti állatokban permanens insomniához vezet (Steriade 1995). Az anteroventrális és dorsomedialis thalamusmagvak (együttesen az ún. visceralis vagy limbicus thalamus) szelektív neuronpusztulását és reaktív gliózist találták egy ritka, örökletes prionbetegségben, a fatális familiáris insomniában elhunytaknál (Lugaresi et al. 1998). A leírt néhány beteg 35–61 éves volt, a halál 7–36 hónap alatt következett be. Alvásképtelenség és az EEG-n az alvás minta (alvásorsók és delta tevékenység) hiánya alakul ki. Ehhez szimpatikus túlsúlyra utaló vegetatív hiperaktivitás (izzadás, tachycardia, hyperthermia, hypertensio), később neurológiai tünetek (ataxia, dysarthria, myoclonusok) társulnak. Csökken a hormontermelés circadián oszcillációja, a melatonintermelés nem függ többé a fényviszonyoktól. Stuporok, álomszerű állapotok jelennek meg. Az utolsó két hónapban az EEG-n alvásmaradványként csak REM-burstök jelentkeznek, ilyenkor a beteg álmodik. Az EEG monomorf, alacsony feszültségű. Az alvásciklusok megszűnnek. A végstádiumban minden beteg kómába került lapos EEG-vel (Montagna et al. 1995). Az alkoholos Korsakov-szindróma, ahol a visceralis thalamus kevésbé súlyos károsodása mutatható ki, ugyancsak alvászavarral jár: az ébren és a felületes alvásban töltött idő megnő, az alvás-ébrenléti ciklus felborul (Lairie-Pottier 1979).

A nucleus dorsomedialist és centromedialist érintő paramedián thalamus infarktusokban sajátságos hipovigilanciával járó tüneti képet írtak le. Ezt „de-aroused”, „subwakefulness”, éberségfosztott állapotnak nevezték el, mert feltételezték, hogy az állapotot a felszálló ébresztőpályák működéskiesése okozza (Bassetti et al. 1996). Ez a pseudohypersomnia alvásszerű magatartás EEG alvás minta nélkül; az éberséget egészen el nem érő, hiányos ébrenléti állapot az alvás és ébrenlét között (Guilleminault et al. 1993).

Ha a paramedián thalamus károsodását a felszálló reticularis aktiváló rendszer károsodása kíséri, hypnoid tudatzavar, ha a thalamocorticalis pályák sérülnek együtt, permanens vegetatív állapot jöhet létre (Culebras 1992). Egy kétoldali felfelé tekintési gyengeség vagy oculomotorius paresis kísérő tünet lehet. Gyak-

ran társul thalamusdemencia (Krolak-Salmon et al. 2000). Erre apátia, a spontaneitás hiánya jellemző, amelyben külső irányításra van szükség mindenfajta aktivitáshoz, a betegek „robotszerű”-ek. A thalamus kétoldali sérülése a szenzoros relay rendszer, a limbicus és az asszociációs működésű magok pusztulása miatt hoz létre vigil kómát (azaz permanens vegetatív állapotot) és/vagy thalamusdemenciát (Bogousslavsky et al. 1991). Ezek a magok kapcsolják össze a kognitív és affektív működésű neuronhálózatokat (Tatemichi et al. 1992).

A thalamusdemencia létrejötte úgy is értelmezhető, hogy a thalamus infarctus az azonos oldali frontális lebeny funkcionális deaktiválódását hozza létre thalamocorticalis diszkonnekció révén. A létrejövő tünetegyüttest „pszichés aktivitáshiány”-nak, „tisztán pszichés akinesia”-nak is nevezik, bár nyilvánvalóan nem pszichogén állapotról van szó (Billiard 1990). A lassú hullámú alvást jellemző thalamocorticalis szinkronizált működésmód előidézésében a nyúltvelő rostralis részén, a IV. kamra fenekén elhelyezkedő nucleus tractus solitarius is részt vesz (Gottesmann 1999), laesiója tartós insomniához vezethet.

Az álmoságról

„Az alvás szubjektív vetületeinek leghangsúlyosabb eleme ... az álmoság. Jelzi a szervezet alvásigényét, megelőzi és kíséri az alvást. Két legfontosabb meghatározó tényezője az előzőleg ébren töltött idő és a circadián alváshajlandóság. Csökkent alváslatenciában, mikroalvási epizódokban és pszichés, valamint teljesítménybeli módosulásokban jut kifejezésre (Bódizs 2000). Az alvás és éberség közti sajátos, egyedi átmeneti állapot, amely egyben viseli mind az alvás, mind az ébrenlét jegyeit: csökkent éberségi szint, csökkent kognitív és figyelmi teljesítmény, csökkent kreativitás és absztrakciós készség, esetleg konfúzió; csökkent alváslatencia, rövid alvási epizódok az EEG-n, amely azonban többnyire nyugodt éberséget tükröz.

Kóros álmosság: A habituális éberség idején betörő ellenállhatatlan álmoságot és elalvást minősítik kórosnak (Neylan et al. 1995; Reynolds et al. 1991). A kórosság határa talán mégsem a „habituális éberség” idején való elálmosodás, hiszen egészséges személy is lehet „nagyon”, sőt „ellenállhatatlanul” álmos egy ébren töltött éjszaka után. Talán a „visszatérő”, „jellemző”, „állandó” minősítéseket kellene a definícióhoz adni (kóros a rendszeres elálmosodás a habituális éberség idején), kiegészítve azzal a feltétellel is, hogy „kielégítő” alvás ellenére. Obstruktív alvási apnoe szindrómában napi nyolc órát „alhat” valaki, mégis álmos nappal, mert valójában nem aludt nyolc órát, és különösen nem úgy aludt nyolc órát, mint az egészséges (nincs mély és nincs REM-alvása). A betegség momentuma ebben az esetben nem az álmosság (ez „normális” az adott elégtelen éjszakai alvás után), hanem, hogy bár megpróbált, nem tudott megfelelően aludni. Másképpen, de kóros az is, ha valaki „kielégítően” alszik éjjel 11 órát, nappal mégis álmos, mert nagyobb az alvásigénye (idiopathiás hypersomnia). Ebben az esetben visszaértünk a „kielégítő” alvás egyedi definíciójához és ennek bizonytalan határaihoz. Az álmosság „ellenállhatatlan”-sága elvben pihent állapot ellenére további szempont (ld. gyógyszerintoxikált állapotok). Mindezt összegezve, kóros álmoszágról talán akkor szólhatunk, ha az álmosság kielégítő alvás ellenére rendszeresen vagy tartósan megakadályozza a szokványos hétköznapi megfelelést, illetve ha viszonylag pihent állapot megvalósulása ellenére az álmosság nem küzdhető le. Az álmoságban leküzdhető és leküzdhetetlen elemek vannak.

Leküzdhetők: a kognitív lassulás, a romló memória, a reakcióidő csökkenése és a figyelem szórtabbá válása;

leküzdhetetlenek: a beszéd szaggatottabbá válása, az originalitás, a tervezőképeség, a kreativitás, az absztrakciós készség, a szelektív figyelem, az indítékok csökkenése, valamint az apátia (Horne 1991, idézi: Bódizs 2000).

Az álmosság nehezen különíthető el az ún. *sleep inertia*-tól, közvetlenül az ébredés után tapasztalható, alvás okozta tehetetlenségtől. A közvetlenül az ébredés után észlelhető teljesítmény-

csökkenést írják le így. Oka a gyakori microsleep epizódok jelenléte. A sleep inertia a döntéshozatal sikerességét egészséges személyeknél kb. 50%-osra csökkenti az ébredés utáni néhány percen belül, de még fél órával az ébredés után is csak az optimális döntéshozatal 80%-ára képesek az álmukból ébresztettek (Bruck-Pisani 1999). Az álmoság agyi, biokémiai oka az aktuális csökkenés:

- a locus coeruleus noradrenerg működésében,
- a raphe magvak serotoninergerg működésében,
- a hypothalamus dopaminerg működésében,
- a hátsó hypothalamus és a mesopontin regio hystaminerg működésében,
- a bazális előagy cholinergaktivitásában,
- az agytörzs cholinergaktivitásában.

A hypocretin gátolhatja a bazális előagyi somnogén neuronokat, az amygdalát, a nucleus solitariust.

ÉBERSÉG ÉS TÁPLÁLKOZÁS - AZ OREXIN- (HYPOCRETIN-) RENDSZER

Az orexinek – A és B – (más néven hypocretin 1 és hypocretin 2) 1998-ban leírt excitatoros neuropeptidek, amelyek a prepro-orexin nevű közös prekursorból képződnek, és egymástól csak néhány aminosavban különböznek (Sutcliffe–de Lecea 2000). Első leírójuk de Lecea és munkatársai (1998) a „hypocretin” név adásával azt jelezték, hogy az incretin polypeptid család hypothalamicus tagjairól van szó. A család többi tagjai a glucagon, a vaso-activ intestinal polypeptid és a bélben szintetizálódó secretin (incretin).

Az újonnan felfedezett polypeptidek másik neve – orexin – az orex- étvágy tövből származik annak nyomán, hogy a vizsgálattal foglalkozó munkacsoport (Sakurai et al. 1998) egerek étvágygénjének és az étvágy biológiájának kutatásakor bukkant rá. (Az orex- tövet jól ismerjük az anorexia nervosa kifejezésből: ideges étvágytalanság.) A neuropeptidek két, korábban árvának (orphan) hitt G protein receptorhoz – hypocretin receptor 1 és 2 – kötődnek. Feltételezték, hogy az étvágy, az energia-egyensúly, a vérnyomás szabályozása mellett az új neuropeptidpárnak további homeosztatisz folyamatok szabályozásában is szerepe lehet. Úgy vélték, valószínűleg a szükséges és akaratlagos folyamatokra – táplálkozás, alvás – hatnak (Sutcliffe–de Lecea 1999).

Amerikai és japán kutatók munkája nyomán kitűnt, hogy a lateralis hypothalamusban szintetizálódó neuropeptidek (orexin A és B) prekursor génjének – preproorexin gén – (Hungs–Mignot 2001) szelektív elpusztításakor és az így nyert orexin knockout egértörzset tenyésztve, az egerek étvágya kisebb, mint normál

génállományú társaiké, mégis elhíznak. Másrészt magatartási megrekedésekkel, ún. arrestekkel, az alvás–éberség töredezetté válásával, korai REM-mel és késői elhízással járó betegségük van; a kutatók meglepetve ismerték fel, hogy ez a betegség nagyon hasonlít a genetikusan kutyanarcolepsiára és az emberben ismert narcolepsia nevű betegségre (Chemelli et al. 1999; Hara et al. 2001).

Egy másik munkacsoport – Lin et al. 1999 – genetikusan narcolepsiás dobermanokon és labradorokon (és egyéb, sporadikus narcolepsiás kutyákon, tascskókon, uszkárokon) tanulmányozták a narcolepsia genetikusan hátterét. Kiderült, hogy a kutyák hypocretin 2 receptor génje hibás, így funkcióképtelen orexin receptorokat kódol. A hypocretin 2 receptor gén a kutya 12., MHC-t kódoló, az emberi 6. kromoszómával analóg helyén foglal helyet, de távol a kutya leukocytá antigén (DLA) rendszertől (Wagner et al. 2000; Li et al. 2001). A két, szinte egy időben tett felfedezés nyomán most kezdjük megismerni az orexinek rendszerét, összeköttetéseiket, receptoraikat, génjeiket és ezek elváltozásait, valamint a rendszer biológiáját, kórélettanát. Úgy tűnik, új, alapvető fontosságú neurotranszmitter rendszer tárul fel előttünk.

Az orexinrendszer

Az orexint termelő neuronok nagyrészt a laterális hypothalamusban – összesen kb. 1200 sejt –, valamint a hátsó hypothalamusban és a nucleus perifornicalisban, a táplálkozási magatartás és az éberség szabályozásában fontos területeken találhatók. Az orexintermelő sejtek szabályozásáról a következőket tudjuk: A nucleus suprachiasmaticusból rostokat kapnak. Vannak leptin receptoraik, ez a táplálék- és energiafelvétellel való kapcsolatra utal. A leptin egy adipocytákból származó hormon, amely a test zsírraktárait és a táplálkozási magatartást szabályozza. Az adipocytá leptin termelést az endothelin-1 és az insulin is fokozza (Xiong et al. 2001).

Az orexinsejteken találtak neuropeptid Y, AgRP és a-MSH-IR rostokat is (Sakurai 1999). A neuropeptid Y, egy, főként a hátsó hypothalamusban található polypeptid, részt vesz a szorongás, alkoholfogyasztás, fájdalom és az energia homeosztázis szabályozásában. Közvetíti különböző anesztetikumok kábító hatását (Naveilhan et al. 2001), az orexinrendszert így mindezen folyamatok részesévé teszi. Úgy tűnik, a nucleus arcuatus neuronjainak Y neuropeptidje egyike lehet az orexin A étvágyfokozó hatása kivitelezőinek (Sutcliffe-de Lecea 1999; Yamanaka et al. 2000).

Az orexinerg rostok szerteágaznak az agyban. A legsűrűbb hypocretinerg rostozat a nucleus paraventricularis thalamiban, a locus coeruleusban, a lateralis formatio reticularisban, a dorsalis raphe magban és a lateroanterior hypothalamusban található. Sűrűn beidegeznek számos aminerg magot, amelyek elősegítik az éberséget és gátolják a REM-alvást. A hypocretinerg rostok eljutnak a hypothalamus egyéb részébe, a preopticus áréába, a lateralis septumba, a stria terminalis ágy magvába; a középvo-nali thalamusmagvakba, a nucleus tractus solitariibe, a dorsalis vagus magba és a gerincvelőbe, legnagyobb rostsűrűséggel az 1. és 10. laminába (Mintz et al. 2001; Date et al. 1999; Sunter et al. 2001). Egy tanulmány szerint a rostralis ventrolateralis nyúltvelő orexinerg stimulációja növeli a gerincvelőbe irányuló szimpatikus áramlást (Dun et al. 2000).

Az orexinek a G fehérjék nagy csoportjába tartozó receptoro-
kon – hypocretin 1 és hypocretin 2 receptor – hatnak. Immuno-
hisztokémiai vizsgálatok szerint egyik vagy mindkét receptor-
típus megtalálható a REM-alvást szabályozó hídbeli magvakban:
a dorsalis raphe és a pontin raphe mag, a lateralodorsalis teg-
mentalís pedunculo-pontin mag, a locus coeruleus (hypocretin 1
receptorok), a nucleus pontis oralis, a trigeminalis complex (a
mesencephalikus trigeminalis és a motoros trigeminus mag), a
Gudden-féle dorsalis tegmentalís mag, a ventralís cochlearís mag,
a nucleus trapezoideus és a pontin formatio reticularis (Greco-
Shiromani 2001; Bourgin et al. 2000).

Mindkét receptort kimutatták a hypophysisben is. A hypocretin
1-es receptorok az acidophil, diffúzan szétszórt, növekedési horm-
ont is termelő sejteken találhatóak, a hypocretin 2-es receptoro-

kat a mellső hypophysis pars intermediájában az ACTH-t is termelő basophil sejteken találták meg. A két receptortípus jelen van a neurohypophysis axon végződéseiben is (Blanco et al. 2001).

Feltételezhető, hogy a hypocretinrendszer részt vesz a táplálkozás, az energia-háztartás, az alvás-ébrenlét, a testhőmérséklet, a neuroendocrin és cardiovascularis, autonóm idegrendszeri működések és számos egyéb folyamat szabályozásában (Hungs-Mignot 2001; Hara et al. 2001; Yoshimichi et al. 2001). Ilyenek az éberség fenntartása táplálkozás közben, a kérődzés, egyes hólyag- és gastrointestinalis funkciók, a pancreas hormonszekréciója és ennek napszaki szabályozása (Buijs et al. 2001; Greco-Shiromani 2001). A táplálkozás és alvás szabályozásának kapcsolatára eddig számos tapasztalati adat utalt (Bogdan et al. 2001), az orexinrendszer a két működés közös humorális szabályozásának kulcsa lehet (Ueta 2001).

Az orexint termelő sejtek aktivitását C-fos expresszióval – a neuronális aktivitás indikátora segítségével – is tanulmányozták. Az orexinsejtek C-fos expressziója, tehát aktivitása, pozitívan korrelál az előző 2 órában ébren töltött idő mennyiségével és negatívan az alvásával (REM és nonREM). Ebből arra következtettek, hogy az orexinneuronok az éberség idején aktívak, tehát valószínűleg hozzájárulnak az éberség fenntartásához, inaktivitásuk pedig együtt jár, vagyis lehetővé teszi az alvás megjelenését (Estabrooke et al. 2001).

Régóta ismert, hogy a hypothalamus preopticus áréája, amely, mint most kiderült, bőségesen tartalmaz orexinerg rostokat, az alvás/ébrenlét egyik fő szabályozó helye. Ezért megvizsgálták, hogy milyen hatása van e terület orexinerg ingerlésének. Patkányok lateralis preopticus áréáját orexin A-val microperfundálták. Azt tapasztalták, hogy a csak vivőanyagot tartalmazó perfúzióval ellentétben az orexin A jelentősen növelte a patkány ébrenlétének tartamát, és az elalvást 90 percre megakadályozta, leginkább a 2. fázisét és a REM-et. Ez arra utal, hogy az orexin A éberségfenntartó és REM-gátló hatását – részben vagy egészen – a lateralis preopticus área ingerlése révén fejt ki (Methippara et al. 2000).

Megvizsgálták a hypocretinek hatását a REM-et befolyásoló hídbeli locus coeruleusra. Úgy tűnik, a locus coeruleusba hypo-

cretin 1-et juttatva REM-gátlás és éberségfokozódás alakul ki; ugyanez orexin B-vel (hypocretin 2 receptorhatás) nem jön létre. A REM-alvás gátlása a locus coeruleus noradrenerg sejtjeinek direkt gátlása révén jöhet létre (gátlás gátlása). Valószínű, hogy a locus coeruleus hypocretin 1 receptorának szabályozása kulcsszerepet tölt be a REM-szabályozásban és a narcolepsia patofiziológiájában (Bourgin et al. 2000; Sutcliffe-de Lecea 2000).

Az orexinrendszer és a narcolepsia

Láttuk, hogy egérben, kutyában és emberben is narcolepsia alakulhat ki. A sporadikus és familiaris esetek közös vonása, hogy az orexin/hypocretin rendszer deficiens. Ez többféle mechanizmussal jön létre. A *hypocretin receptor génmutációja* kutyanarcolepsiát okoz. A genetikusan narcolepsiás – hypocretin 2 receptor mutáns – dobermanok és labradorok hypocretinszintje normális mind az agyszövetben, mind a liquorban, és orexintermelő sejtjeik normálisnak tűntek. Mivel a mutáns hypocretin 2 gén nem képes orexin B termelésére, a normál szintű, mérhető orexin, az orexin A. Ezek alapján valószínű, hogy a hypocretin 1-gyel összefüggő működések zavartalanok; vagyis a deficiens hypocretin 2 receptor közvetítette funkciók a lényegesek narcolepsiában.

Emberben ritkák a hypocretinnel összefüggő génmutációk (Gencik et al. 2000). Egy vizsgálatban 174-ből csupán egyetlen, korai kezdetű narcolepsia esetében találtak *mutációt a preproorexin (hypocretin prekursor) génen* (Peyron et al. 2000); ez a mutáció olyan helyzetet teremtett, mint amit az orexin knockout mice-on mesterségesen hoztak létre: nem termelődött sem orexin A, sem B. Sporadikus humán narcolepsia esetekben a liquor hypocretin 1 (= orexin A) nem mérhető (Peyron et al. 2000). Az igen alacsony orexin A szint kialakulásában az *orexintartalmú neuronok szelektív pusztulásának* lehet szerepe – autoimmun vagy degeneratív folyamat következtében (Thannickal et al. 2000; Overeem et al. 2001). (Az orexin A szint csökkenés a plazmában nem mutatható ki; a zavar a központi idegrendszerre korlátozódik; Dalal et al.

2001). Hasonló a helyzet sporadikus narcolepsiás kutyáknál is: a három vizsgált esetből háromnál a kutyák agyában és kettőből kettőnél a liquorában nem voltak hypocretinek mérhetőek.

Az orexinek a normál alvás szabályozásában

Szerepük még kevésbé tisztázott, valószínű, hogy mind a cholinerg, mind a monoaminerg aktivitás az alváscikluson át végig a hypocretin rendszer vezérlése alatt áll. Az orexin A erősen izgatja a dorsalis raphe mag sejtjeit in vitro (Brown RE), és láttuk, hogy serkenti a locus coeruleus adrenerg működését REM-gátlást, valamint – a lateralis preopticus área ingerlése révén – arousalt okozva. A hátsó hypothalamus orexinsejtjeinek vezérlése a nucleus suprachiasmatisból arra utal, hogy a belső óra részben az orexintermelő sejtek modulálása révén valósítja meg circadián szabályozását (Abrahamson et al. 2001).

Az orexinek és az étvágy

Bár újabban felmerülnek ezzel ellentétes adatok is (Sunter et al. 2001), úgy tűnik, az orexinek hatékony étvágykeltők. Ha rágcslók agykamrájába orexineket juttattak, ez jelentősen növelte táplálékfelvételüket, valamint ébrenlétük és mozgásuk mennyiségét. Az orexin-mRNS expresszióját fokozza az éhezés és az inzulinnal kiváltott hypoglycaemia. Az orexin receptor antagonisták gátolják a táplálékfelvételt. Az orexin-knockout egerek étvágytalanok alomtársaikhoz képest (Willie et al. 2001). Az étvágyfokozódás néhány órás megfigyelési idő alatt megvalósult, ha azonban patkányok agykamrájába hét napon át folyamatosan adagolták az orexint, a táplálékfelvétel össz mennyisége nem változott az alapértékhez képest (legfeljebb a napszaki megoszlás volt más), így az állatok testsúlya változatlan maradt. Valószínű, hogy az orexin az anyagcsere önszabályozását (homeosztázisát) nem töri át, csupán időlegesen változtatja meg a táplálkozási magatartást, étvágyat (Yamanaka et al. 1999).

A NARCOLEPSIA NEUROHUMORALIS HÁTTERE

Néhány évtizede, a REM-alvás felfedezése és a vele kapcsolatos neurohumoralis ismeretek bővülése óta hagyományosan elfogadott tétel volt, hogy narcolepsiában, kimutatható agyi morfológiai vagy funkcionális képzőanyag (PET) rendellenességek nélkül megváltozik a neurotranszmitterek működése. Ezt neuropatológiai adatok alátámasztották. Három narcolepsiás, elhunyt személy agyának neuropatológiai feldolgozása során az agykéregben a noradrenalin és szerotonin metabolitok jelentős emelkedését találták a kontrollokhoz képest. A háromból két személy agykéregében a kontrollokhoz képest kevés α -1 adrenoreceptort találtak. A striatalis dopamin- és dopamin metabolit homovanilinsav szint normális volt, viszont a dopamin következő bomlás-terméke, a dihidroxi-fenilecetsav mennyisége legalább 50%-kal csökkent. Növekedett a nucleus caudatus és a putamen D2 receptor mennyisége, a D1 receptorok mennyisége normális volt (Kish et al. 1992).

A normál REM-alvás alatt érvényesülő monoaminerg gátlás és acetylcholinerg túlsúly ismeretében a megváltozott neurotranszmitter funkció lényegének tűnt, hogy megbomlik az acetylcholinerg-monoaminerg egyensúly (Billiard) a pontin és bazális előagyi cholinerg, a pontin adrenerg és a mesolimbicus és mesocorticalis dopaminerg rendszer valamilyen funkciózavara révén (Nishino-Mignot 1997). A titokzatos neurokémiai egyensúlyzavar hátterét vizsgálva kézenfekvő volt, hogy ezt a megfelelő sejtek számának, szervezettségének vagy arányainak megbomlása okozhatja, azonban narcolepsiás (doberman) és egészséges ku-

tyák agyában ilyen sejtszám- vagy aránybeli eltérés nem volt igazolható megfelelő izotóppal jelzett enzimek segítségével történt vizsgálattal (Tafti et al. 1997).

Acetylcholin

A feltételezett egyensúlyzavar cholinerg „oldalát” tekintve kiderült, hogy az agytörzs cholinerg ingerlése cataplexiaszerű tónusvesztést vált ki narcolepsiás kutyáknál. A bazális előagy (muscarinerg; M2 és M3 muscarinreceptorok közvetítette) cholinerg stimulációjával cataplexiás rohamot lehet kiváltani narcolepsiás kutyáknál, egészségeseknél ugyanez a cholinerg ingerlés az éberséget fokozza; cataplexiát nem vált ki (Nishino et al. 1995; 1998). A bazális előagyi acetylcholin-felszabadulást növelik az érzelmekben gazdag, jutalmazott helyzetek kutyáknál; ez a cataplexiát provokáló érzelmi ingerek és az acetylcholin-rendszer összefüggésére utal (Reid et al. 1998).

A muscarinszerű cholinerg neuronális működés a REM-alvás lényeges kivitelező rendszere. Kutyanarcolepsiában a híd muscarinszerű acetylcholin receptorainak száma megnőtt; humán narcolepsiában azonban ez nem volt igazolható: PET-vizsgálat humán narcolepsiások agyában nem mutatott különbséget a gyógyszermentes, gyógyszeresen kezelt és a kontrollcsoport híd-beli muscarinszerű receptorainak száma között (Sudo et al. 1998).

Ezekből a jelenségekből, amelyek nem voltak teljesen egybehangzóak, a narcolepsiában fennálló cholinerg „túlérzékenységre”, a cholinergmechanizmusok relatív túlsúlyára következtettek. Nem volt világos, hogy ez cholinerg dominancia abszolút is, vagy csupán meggyengült monoaminerg rendszerrel szemben érvényesül.

A monoaminerg-rendszer

Az alpha-1 adrenoreceptorok mennyisége megnő narcolepsiások agyában neuropatológiai feldolgozások szerint (Aldrich et al. 1993). A gyógyszeres kezelés tapasztalatai, valamint külön-

böző modellkísérletek arra utalnak, hogy a noradrenalis rendszer aktivitásnövelése csökkenti a REM-alvást, az alpha-1 adrenerg stimuláció a cataplexiás roszszullétek számát és súlyosságát, míg a dopaminaktivitás preszinaptikus növelése mérsékli az álmoságot, és szükséges az éberség fenntartásához (Carlander et al. 1998; Nishino et al. 1998).

Állatkísérletek szerint a dorsalis raphe mag serotonerg (5HT1) aktivitása nem vesz részt a REM-alvás szabályozásában, de van része az éberség, a lassú hullámú alvás, valamint a narcolepsia kivitelezésében (Sakai-Crochet 2001). Genetikus MAOA és MAO B hiány mutatható ki Norrie-kórban, egy kromoszómaaberrációval járó rendellenességben, amely cataplexiával és a REM-alvás dezorganizációjával társult (egyéb narcolepsiás tünetek nélkül); ezt emelkedett plasma serotonin- és normál catecholaminszint kísérte a néhány közölt esetben (Vossler et al. 1996).

A humán narcolepsia egy MAO A génnel statisztikailag szignifikáns együttes előfordulást mutat (Billiard-Cadilhac 1985). Viszont 97 narcolepsia-cataplexiás betegnél a MAO A enzim és catechol-O-methyltransferase (COMT) (monoaminokat bontó enzimek) génjét vizsgálva nem találtak betegségsspecifikus genotípust vagy allélt, a betegek enzimeit kódoló gének nem különböztek az egészségesekétől. Ugyanakkor a COMT-gén erős szexuális függésére derült fény: azok a narcolepsiás nők, akiknek COMT-aktivitása magas volt, nappal aluszékonyabbak voltak; többször volt alvási bénulásuk és alváskezdeti REM-fázisuk is az MSLT-vizsgálat során. Férfiaknál ez a kapcsolat nem állt fenn (Dauvilliers et al. 2001).

Dopamin. A dopaminerg rendszerrel való összefüggés – csökkent dopaminerg funkció – régóta valószínűnek tűnt, de az adatok ellentmondásosak (Mefford et al. 1983). A dopaminerg antiparkinson szerek gyakran álmatlanságot okoznak az éberségi szint megemelése révén (Larsen-Tandberg 2001), viszont a (dopamindeficit talaján létrejövő) Parkinson-kórban a betegek kb. 75%-a alvászavarokban szenved, ennek nagy részét elalvási-átalvási zavarok teszik ki. Másrészt Parkinson-kóros betegek 15%-a nappali aluszékonyásban szenved, gyakori a szenderegés, nappali

aluszékonyság, időnként alvásrohamok és narcolepsiaszerű kép is előfordul; valószínűleg éppen a dopamindeficit miatt (Rye et al. 1998; Larsen–Tandberg 2001; Rabinstein et al. 2001). A non-ergolin dopamin agonistákat – pramipexolt és ropinirolt – szedő Parkinson-szindrómás betegeknél az alvásrohamok gyakorivá válását írták le (Moller et al. 2000; Larsen–Tandberg 2001).

Kimutatták, hogy a narcolepsiában használt amfetaminszármazékok éberségfokozó hatásukat a dopamin reuptake (visszavétel) gátlása révén fejtik ki (a dopaminerg szinapszisban a visszavétel gátlása azt eredményezi, hogy a szinapszisban a dopamin mennyisége megnő). Egy narcolepsiás kutyákon végzett vizsgálat során a D-amfetamint kb. kétszer olyan hatékonynak találták, mint az L-izomert és hatszor hatékonyabbnak, mint az L-metamfetamint az éberség növelésében és a lassú hullámú alvás fokozásában. Az egyes izomerek éberségfokozó hatása a kísérleti állatok agyának (frontális régió és a híd ventrális tegmentális része) lokális átáramoltatása során kialakult extracelluláris dopaminszint-növekedéssel korrelált (Kanbayashi et al. 2000).

A modafinil és az amfetamin növeli az extracelluláris dopamin mennyiségét narcolepsiás kutyákban; ez a hatás nem függ a hypocretin receptortól. Egérben a dopamin transporter gén eltávolítása (gén knockout) csökkentette a REM-alvás mennyiségét, és növelte a folyamatos éberség tartamát, de közben a mozgásmennyiséget nem változtatta (ez a hypocretinhatás „kikerülésére” utalt). A dopamin transzporter gén-knockout egereknél nem alakult ki a modafinil, a metamfetamin és egy szelektív dopamintranszport blokkoló szer egyébként erőteljes éberségfokozó hatása; de a szokásosnál jobban érvényesült a koffeiné (Wisor et al. 2001).

Parkinson-kórban és egyéb bazális ganglion betegségekben (multisystemás atrophia, progressiv supranuclearis bénulás) fel tűnően gyakori egy REM-rendellenesség, az ún. REM-magatartászavar, amely egy közlés szerint a Parkinson-kóros betegek 37%-ában 3-4 évvel meg is előzi, szinte előre jelzi a Parkinson-kór kialakulását (Schenk et al. 1996; Plazzi et al. 1997). Látni fogjuk, hogy a REM-magatartászavar szinte a tükörképe a cataplexiának; másrészt a REM-magatartászavart és a narcolepsiát genetikai, anatómiai, kórélettani hasonlóságok kapcsolják össze.

A dopaminhatás tehát hol nappali álmoságot, hol éberségfokozódást okoz; megváltozott REM-alvással társul. Az ellentmondás oka a dopaminrendszer bonyolultsága lehet. A dopamin által szabályozott fő funkciók a mozgás, számos hormonális működés, a jutalommal kapcsolatos érzelmek, indulatok, kognitív működések (Civelli-Zhou 2001). A dopaminerg rendszer három fő neuronális pályát érint: 1. A nigrostriatalis pálya a substantia nigrában termelődő dopamint a striátumba szállítja. E pályának a mozgásszabályozásban van fontos szerepe, degenerációja összefügg a Parkinson-kórral és egyéb bazális ganglionbetegségekkel. 2. A mesocortico-limbicus pálya, amely a ventralis tegmentalis área sejtjeit a limbicus előaggyal köti össze. Ez a pálya szerepel az érzelmi stabilitás és a jutalom szabályozásában; a pszichózisok etiológiája, különösen a skizofréniáé e pályával lehet kapcsolatban. 3. A tubero-infundibularis pálya, amely összeköti a hypothalamus dopamintermelő neuronjait a hypophysissel, ahol a prolactin secretiót szabályozza.

A nyolcvanas évek végéig csak a D1 és D2 receptorokat ismerték. A két dopaminreceptort az különböztette meg, hogy a D1 dopamin szenzitív adenil-ciklázsal kapcsolatos; a D2 nem, a D2 receptor szelektíven jelezhető a butirofenon neuroleptikumokkal (Lipcsey 1986). A további dopaminreceptor gének keresését az a felismerés indította el, hogy a D1 és D2 receptor a G-proteincoupled receptorok igen népes szupergén családjához tartozik. Máig öt dopaminreceptor ismert.

A D1 család tagjai a D1 és D5 receptor. A D1 a striatumban és a nucleus accumbensben, kevésbé a cortexben és a tuberculum olfactoriumban, a nucleus caudatusban és putamenben; valamint extracranialisan, a mellékpajzsmirigyben képződik. A D5 mennyisége kisebb. Erősen a központi idegrendszerre korlátozódik: frontális és temporális kéreg, hippocampus, caudatus, agytörzs, a thalamus parafascicularis nucleusa, substantia nigra. Kevés D5 a vesében is keletkezik – ezt használják ki sokkos állapotok kezelésékor –, a renális D5 receptorok ingerlése növeli a cardialis outputot, és javítja a vesefunkciót.

A D2 család tagjai a D2, D3 és a D4 receptor. A D2 a legtöbb (típusos) antipszichotikus szer támadáspontja; a D4 antagonistája

a clozapine. A D2 a nucleus caudatusban és a putamenben, a nucleus accumbensben, tuberculum olfactoriumban, a septumban, a hypothalamusban és a cortexben, valamint a mellékvesében és a hypophysis lactotroph sejtjeiben jön létre. Eloszlása kissé hasonlít a D1 receptoréra, kivéve a substantia nigrát és a ventralis tegmentalis áréát, ahol csak D2 mRNS, illetve az amygdalát, ahol szinte csak D1 mRNS van.

A D2 és a D3 gátló autoreceptorok, a dopaminerg sejteken és a preszinaptikus végződésen találhatók. Funkciójuk az akciós potenciál mértékének és a dopamin felszabadulásának kontrollálása (Lipcsey et al. 1986). A D3 receptor eloszlása csak részben fedi át a D2 eloszlást. D3 mRNS ott van, ahol dopaminerg input érkezik az A10 sejtszoportból: nucleus accumbens, Calleja szigetek, a stria terminalis agy nucleusa. Megtalálható egyéb limbicus régiókban is: tuberculum olfactorium, hippocampus, corpora mammillaria, hypothalamus. Kevés D3 receptor a nucleus caudatusban és a putamenben, valamint egyes kéregrészekben is található. A D3 receptor mRNS, hasonlóan a D2-höz, a substantia nigra dopaminerg sejtjeiben expresszálódik.

A D4 a limbicus rendszernek és a cortexnek főként azon részeiben expresszálódik, amelyek az érzelmi, indulati életben, tudati működésben, gondolkodásban vesznek részt: frontális kéreg, amygdala, hypothalamus, cerebellum, hypophysis, nucleus dentatus, a hippocampus CA2 régiója. Jelen van a globus pallidusban, a nucleus reticularis thalamiban, valamint a szívben és a retinában is. Egy neuronon többféle dopaminreceptor jelen lehet (Civelli-Zhou 2001).

Látható, hogy a dopamin az agytörzsben, a cortexben, a limbicus rendszerben és a bazális ganglionok bonyolult köreiben részt vesz a neurohumorális szabályozásban; az aktivált vagy gátolt receptoroktól, anatómiai régióktól és azok neurotranszmittereitől függően különböző hatásokat kifejtve. A dopamin mint gátló transzmitter hatása többszörös gátlás; gátlás gátlása kapcsolatokon keresztül érvényesül, így a magatartási-klinikai következmény a gátolt funkcióktól és azok további hatásaitól függ (Lieberman-Tasman 2000).

Mindenesetre kísérleti tény, hogy a dopamin befolyásolja az alvást, az álmodást és a cataplexiát. Narcolepsiás kutyák substantia nigrájába és ventralis tegmentalis áréájába D2 és D3 receptor agonistákat juttatva, a cataplexiás rosszullétek gyakoribbá, hosszabbá váltak, a kutyák többet aludtak. A D2 és D3 receptor antagonisták a cataplexiát javították. A D1 receptor befolyásolása hatástalan volt cataplexiára (Honda et al. 1999).

A sulpirid, egy D2/D3 antagonistá mind akut, mind krónikus adás során jelentősen csökkentette a cataplexiát észrevehető mellékhatások és a REM-alvás jelentős csökkentése nélkül kutya-narcolepsiában (Okura et al. 2000). A dopamin uptake gátlók és a modafinil annál jobban emelik az éberségi szintet, minél nagyobb az in vitro affinitásuk a dopamintranszporter, egy, a szinaptikus dopamin mennyiségét növelő enzim iránt.

Egyesek szerint narcolepsiában csökkent a centrális dopamin mennyisége, ami magyarázhatja az álmodást és a cataplexiát (Billiard–Cadilhac 1985). Narcolepsiások vigilanciáját L-dopa növeli; narcolepsiás agyak patológiai feldolgozása során a D2 receptor (más tanulmány szerint a D1 és D2 receptor) nagyobb denzitását találták egyes agyi területeken, mint az egyéb elhunytak agyában (a receptorok mennyiségének növekedése a receptorhoz kötődő transzmitter, ez esetben a dopamin alacsonyabb hozzáférhetőségét jelezheti) (Boivin–Molteplaisir 1991; Aldrich et al. 1992, 1993). A dopamin különböző bomlástermékei a liquorban alacsonyabbak voltak, mint egészségeseknél mind kutya-, mind emberi narcolepsiában (Boivin–Molteplaisir 1991). Mások ezt, humán vizsgálatok során, nem tudták megerősíteni: PET-vizsgálattal a striatumban nem találtak különbséget a D2 receptorok mennyiségében a narcolepsiás és a kontrollcsoport között (MacFarlane et al. 1997), és nem volt kevesebb D1 receptor narcolepsiás személyek putamenjében és nucleus caudatusában, mint a kontrollokban.

Orexin

Az orexin/hypocretin rendszer felfedezése meggyorsította a narcolepsia patomechanizmusának megértését. Láttuk, hogy az orexinrendszer az alvásciklus számos lépését, valószínűleg az egész ciklust végigvezérli, de legalábbis szabályozza; így ennek a rendszernek a kisiklása több kóros folyamatban elsődleges lehet, és valószínű, hogy az egyéb neurotranszmitter rendellenességek csak következmények.

A laterális hypothalamus orexintartalmú sejtjei a REM-alvás neurális kontrolljában szereplő magvakat innerválják: locus coeruleus, a dorsalis raphe mag, a mesopontin tegmentum cholinergiás zónája, a pontine formatio reticularis. Mivel a REM-alvás jelenségeinek, beleértve az izomatóniát is, helye a pontin formatio reticularis, feltételezték, hogy ez a régió szerepel az (orexinhiba függő) narcolepsia tüneteinek kialakításában. Ezt alátámasztotta, hogy hypocretin 2 receptor antiszérummal áramoltatva patkányok hídbeli formatio reticularisát, a REM-alvás mennyisége megkétszereződött, megháromszorozódott, és cataplexiás rohamok jelentkeztek (mint láttuk, ugyanezt okozta az agytörzs cholinerg ingerlése is; az orexinhatás megszüntetése tehát úgy hatott az agytörzsrre, mint az acetylcholin). Ez a hatás csak az orexinreceptor antiszérummal és csak a pontin formatio reticularis perfundálásakor jelentkezett (Salzarulo et al. 1999).

Szisztémásan adott hypocretin 1 aktivitásnövekedést, hosszabb éber szakaszokat, REM-alvás csökkenést okozott anélkül, hogy a nonREM-alvás változott volna, csökkent az alvásfragmentáció, és dóziszfüggő módon csökkent a cataplexia is kutyannarcolepsiában. Ha a hypocretin 1-et ismételten adták, az éber és alvási periódusok stabilizálódtak, és teljesen megszűnt a cataplexia több napra olyan állatoknál, amelyeket előzőleg nem sikerült tünetmentessé tenni. Ez jelzi, hogy a hypocretin a narcolepsiában hatékony gyógyszer lehet (John et al. 2001).

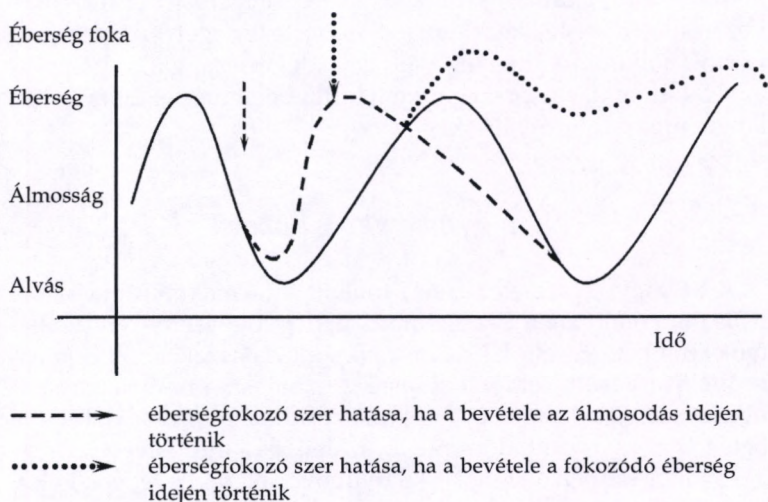
A NARCOLEPSIA KEZELÉSE

Kizárandók az egyéb nappali hypersomniák, mert prognózisuk és terápiájuk más, mint a narcolepsiáé. Célszerű elkülöníteni a tüneti formákat és a háttérben álló esetleges egyéb neurológiai betegségeket. A fennálló narcolepsiás szindróma, a vezető tünetek határozzák meg az egyéni kezelést. A kísérőbetegségek módosíthatják a gyógyszerelést. Élethosszig tartó, ugyanakkor ritkán látott (felismert) betegségről van szó, ezért a narcolepsia, hasonlóan az egyéb krónikus betegségekhez, gondozást igényel. A jelenlegi gyógyszerelés sajnos mindannyiszor tüneti; alapvető gyógyulást nem, legfeljebb, ideális esetben, tünetmentességet hoz. Ennek elérésekor számítanunk kell arra, hogy a gyógyszerek mellett legtöbbször kialakuló tolerancia miatt, rövidebb-hosszabb idő után dózismódosításra lesz majd szükség, vagy egyéb készítményre szorulunk.

A gondozást általában célszerű alvászavarokkal foglalkozó szakembernek, szomnológiai központnak végeznie; ahol a vizsgálmódszerek, új gyógyszerek és alapelvek rendelkezésre állnak. A gyógyszerek mellékhatásai a több évtizedes kezelés mellett hatványozódnak, felerősödnek; megjelennek azok is, amelyek néhány hét vagy hónap alatt nem szoktak, ezért nem is számítunk rájuk. Előfordul, hogy a gyógyszer mellékhatásáról csak akkor szerez tudomást a beteg, amikor a gyógyszer kihagyásakor megfigyeli, hogy bizonyos szempontból jobban van.

A gyógyszerelés általában nem a 3×1 tablettás gyógyszereszedési sémát követi; az adagok lassú titrálásával betegnek és orvosnak meg kell tanulnia, mekkora a célszerű adag, hogy az le-

hetőleg minimális mellékhatások mellett, az éjszakai alvászavar fokozása nélkül, hatékony legyen. Ez az adag viszonylag tág határok között, egyénenként változhat, lényegében egyetlen vezérelv a tünetmentesség. Az éberségfokozó szerek beállításakor ugyan ismerjük az általában beváló gyógyszeradagot, de pontosan nem tudjuk, mennyit kell majd a betegnek szednie. Az alapelvekre megtanított és gyógyszerelését orvosi konzultáció mellett lehetőleg saját maga szabályozó, titráló beteg hatást és mellékhatást figyelembe véve beállítja a megfelelő dózist. Ehhez ismernie kell a szedett gyógyszerek természetét, hatásuk dinamikáját, hogy tudja, mikorra időzítsa a gyógyszerbevételt, és mikor hagyhatja ki (1. ábra) (Practice parameters 2000, Thorpy). A beteg kooperatív önállóságának megnyerése annál is inkább fontos, mert a stimuláns kezelésben részesülő narcolepsiás betegeknek általában kevesebb mint fele szedi a gyógyszert az orvosi javaslatnak megfelelően, még konkrét, kiemelt időpont és megfigyelés – 24 órás vizsgálat gyógyszerelt állapotban – esetén is



1. ábra. Ajánlás a narcolepsiás gyógyszeresedéshez: az éberségfokozó szert, az ideális hatás eléréséhez, célszerű még a teljes éberség elérése előtt bevenni; nem pedig már álmos állapotban

(Rogers et al. 1997a). Természetesen figyelni kell a hozzászokás, tolerancianövekedés jeleit, az esetleges gyógyszerivisszaélést észlelni kell (Jasinski-Kovacevic-Ristanovic 2000). Bár a pszichostimulánsokkal való abúzus veszélye nem hanyagolható el, narcolepsiások között meglepően ritkán találkozunk ezzel a szövődménnyel (Bassetti 1999).

A gyógyszeres kezelésnek nem feltétlenül célja a nappali aluszékonyság teljes megszüntetése (ez sokszor igen nagy adag pszichostimulánst követelne már nem tűrhető mellékhatásokkal); elég, ha az aluszékonyság az érintett nappali aktivitásával összeegyeztethető mértékben csökken. A jó életminőség érdekében célszerű a gyógyszerelést, a nappali alvást és feladatokat rugalmasan egymáshoz alakítani. Rendszeres követésre, felvilágosításra és – a pszichológiai-pszichiátriai, szociális, iskolai, munkahelyi nehézségek megoldásában – segítségre van szükség. Nem hanyagolható el a családtagok képzése, különösen gyermekkori narcolepsia esetében, de a későbbi életkorokban sem. Ez a beteg védelmét, támogatását szolgálja. A betegséggel kapcsolatos életvezetési nehézségek kezelésére világszerte önszegélyező betegcsoportok alakultak, amelyek változó hatékonysággal, a pénz- és egyéb támogatások országonként különböző mértékű hiánya ellenére működni próbálnak.

Nem gyógyszeres kezelés

A nem gyógyszeres kezelés mellett a farmakoterápia szinte soha nem mellőzhető; az életmódi, nem gyógyszeres rendszabályok ennek kiegészítői. Egy munkacsoport összehasonlította háromféle tervezett/terápiás alvásrezsím hatását a narcolepsiás tünetekre: kétszer 15 perces nappali szundítás reggel és délután a beteg által választott időpontban; szabályos – minden este és reggel azonos időben történő – esti nyugovóra térés és reggeli kelés, szintén a páciens által meghatározott időpontokban; a kettő kombinációja. Némi javulást a nem tervezett elalvások számában és hosszában a harmadik, kombinált alvásrezsím-kezelés hozta, de

a javulás itt sem volt jelentős és általános. A szerzők megfigyelése szerint stimuláns kezelés mellett a narcolepsiás betegek 30-40%-a nem alszik el szokásos nappali tevékenysége közben, ezért az ő számukra fölösleges alvásrezsim-kezelést előírni. Ez, tehát a szabályos éjszakai ágynyugalom és két nappali, 15 perces tervezett elalvás beiktatása, azoknak segíthet, akiknek nappali aluszékonysága a stimulánskezelés mellett sem szűnik meg (Rogers et al. 2001).

Alapelv, hogy tervezett nappali alvással a narcolepsiás beteg „ellövi patronját” (Köves P. szóbeli közlése), tehát ha az alvást megengedő időpontban rövid szundítást iktat be, akkor a következő órákban nem fog váratlanul, inadekvát helyzetekben elaludni. A nappali alvások beiktatásának összekapcsolása a munkahelyi-nappali aktivitás időzítésével lehetővé teszi, hogy a beteg megbízhatóan éber lehessen bizonyos időszakokban, így biztonságosan tevékenykedhessen. Ha egy alvás-ébrenlét rendszer bevalni látszik, célszerű a – beteg és a munkahelye konzultatív bevonásával – minden fél számára kielégítő munkabeosztást találni. Sok munkahelyen nem zavaró vagy káros a rövid nappali szieszta beiktatása, csupán hagyományos, formai, előítéleteken alapuló akadályai vannak, hogy a narcolepsiás alkalmazott a munkaidő alatt egy-egy félórát aludjon; holott így elkerülhető lenne a leértékelődés, az állásvesztés és a leszázalékolás. (Gondolni való, hogy az ilyen egyéni, humánus elbánást és toleranciát tapasztaló alkalmazott nagyobb odaadással végezné a munkáját.)

Lényeges az iskolai felvilágosító munka. A tanórán való rendszeres elalvás oka soha nem az érdeklődés hiánya vagy a rosszasság; valószínűtlenek a külső, életmódbeli okok is. Az órán többször elalvó gyerek orvosi vizsgálatot igényel a nappali aluszékonysággal járó betegség tisztázására.

Gyógyszeres kezelés

A nappali éberség fokozására hagyományosan amfetaminszármazék pszichostimulánsokat alkalmaznak, az egyéb vegyületek közül csak külföldön használatos gamma-hidroxi-vajsav. Új, hazánkban kb. másfél éve, egyedi importengedély alapján beszerezhető éberségfokozó szer a modafinil. A reménybeli „szubsztitúciós kezelést” narcolepsiában az éberségfokozó, REM- és non-REM-alvást gátló orexinek jelenthetik. A jelenlegi kutatások egyik célja az esetleges neuroimmun-mechanizmus megismerése és az oki kezelés feltárása (Mignot 1996).

Az amfetaminszármazékok kevésbé befolyásolják a cataplexiát és az egyéb REM-függő tüneteket. Dózisfüggően növelik az éberséget egészséges és narcolepsiás állatokban. Hatékony catecholamin-reuptake gátlók, ezáltal a centrális dopaminszintet és az egyéb aminok szintjét növelik. A REM-alvást gátolják, az éberséget fokozzák (Boivin). Az éberségfokozást a centrális dopaminerg aktivitás, a preszinaptikus dopaminerg ingerületátvitel fokozása révén érik el (Nishino-Mignot 1997).

A forgalomban levő készítmények – methylphenidat (Centedrin, Ritalin), a pemolin (Pondex), dextroamfetamin és a Mazindol (Teronac) – objektív álmoságvizsgáló tesztek – MSLT vagy MWT – szerint csökkentik az álmoságot; ebben a legkevésbé a permolin és a Mazindol hatékony. Narcolepsiás betegek alvashajlamuk nagy adag pszichostimulánssal elért csökkentése után sem érik el a kontrollok éberségi szintjét az MSLT- és MWT-tesztek jelzései szerint. A figyelmi és teljesítménytesztekben elért eredmények pszichostimulánsok mellett elért javulása részben párhuzamos az álmoság objektív csökkenésével.

Napi 20, 40 vagy 60 mg metamfetamin mellett a narcolepsiás betegek átlagos MSLT-alváslatenciája 9 perccel nőtt; a gépkocsi-vezetési tesztnél mért hibaarány jelentősen csökkent. Az éjszakai alvásra gyakorolt hatás 20–40 mg-os dózisoknál enyhe volt, és dózisfüggően fokozódott, a dózis emelése az alvást szaggatottá tette, és megrövidült a REM-alvás. Az eliminációs félidő 16 és 22 óra között volt. Enyhe, dózisfüggő, főként a központi idegrend-

szert és a gastrointestinalis traktust érintő mellékhatások jelentkeztek. Úgy tűnik, napi 40–60 metamphetamin szedése közel egészséges életminőséget biztosíthat (Mitler et al. 1993).

A metamphetamin hozzászokás esélyét és egyben a gyógyszer-szedésben való compliance-t is csökkenti, hogy – egy vizsgálat szerint – a gyógyszer kellemes hatásai az ismételt gyógyszer-bevételeknél csökkennek, a rossz közérzet és kellemetlen hatások inkább fokozódnak (Comer et al. 2001).

A metamphetaminszedő terhesek magzatai in utero agyi metabolizmusváltozást szenvednek, striátumukban a creatinin mennyisége megnő (Smith et al. 2001).

A *modafinil* (Provigil; Vigil) 200–400 mg napi egyszeri vagy kétszeri adagban hatásosnak bizonyult a nappali aluszékonyság kezelésében. A nappali éberséget anélkül fokozza, hogy az éjszakai alvást megzavarná. Ritkán okoz enyhe fejfájást, egyéb mellékhatások alig fordulnak elő. 9 hetes kezelés alatt nem figyelték meg tolerancia kialakulását (Randomized trial of Modafinil, 2000). 75 mg/kg modafinil patkányokban növelte a neuralis aktivitást a tuberomammillaris magban, az orexin (hypocretin) neuronokban és a perifornicalis áréában – az éberség szabályozásában részt vevő sejtcsoportokban. Nőtt a neuralis aktivitás az amygdala laterális részében, a nucleus centralisban. Csak magasabb dózisok növelték a neuralis aktivitást a striatumban és a cinguláris kéregben. Nem változott a neuralis aktivitás a nucleus supra-chiasmatisban és a mellső hypothalamusban. Úgy tűnik, hogy a modafinil az éberséget a tuberomamillaris mag és az orexinsejtek aktiválása révén érheti el (Lin et al 1999; Scammell et al. 2001).

Mivel az éberséget aspecifikusan fokozza, tüneti hypersomniás és alvási apnoe szindrómás betegekben is csökkenti a nappali aluszékonyságot. Ennek az lehet a következménye, hogy CPAP-kezelésre szoruló alvási apnoe szindrómások a beállított (általában egyébként is szívesen mellőzött) légsínkezelést nem veszik igénybe, hanem helyette, magukat veszélybe sodorva, modafinilt használnak álmodosságuk csökkentésére (Kingshott et al. 2001). Az egyéb tüneti hypersomniákban is elmaradhat az okok tisztázása és az oki kezelés, pl. az aluszékonyságot okozó gyógyszerek le-

építése, a hypothyreosis felismerése és kezelése stb. Az ilyen veszélyek indokolják, hogy a modafinil indikációs területe kizárólag a narcolepsia és az idiopathiás hypersomnia.

A *gamma-hidroxi-vajsavat* (GHV) jól tolerálható, a narcolepsiás aluszékonyság kezelésében hatékony szernek tartják; hazánkban nem kapható (Lammers et al. 1993). Az USA-ban a narcolepsia kezelésében való használatát nem engedélyezték, viszont illegálisan használják mint eufóriát keltő és „zsírégető” szert. Európában a narcolepsia, az alkohol- és opiátdependencia kezelésében terjedt el (Galloway et al. 2000). Fiziológiásan is megtalálható az emlősgyban, a gamma-aminovajsavval (GABA) és a glutamáttal kapcsolatban. Az agyi dopaminerg-rendszerekre hat, talán neurotranszmitter is. Korábban az altatás bevezetésére és resuscitációk során használták, de mellékhatásai miatt elhagyták. A sürgősségi ellátásban való ismerete mind potenciális súlyos mellékhatásai, mind a resuscitációban való felhasználási lehetősége miatt fontos; nem tisztázott esetekben célszerű GHV-mérgezésre is gondolni (Stokes-Woeckener 1998). A korai kilencvenes évek óta a GHV-abúzus is elterjedt euforizáló, szedatív és anabolikus hatásai miatt (Kam-Yoong 1998). Afrodiziákumként (date rape) való használatáról is közlemény jelent meg, újabban az interneten át is beszerezhető. Testi függőség alakulhat ki iránta, túladagolásokról sokszor beszámoltak. Mellékhatásai a hányinger, hányás és myoclonusok; mérgezés esetén központi idegrendszeri depresszió tünetei – figyelmetlenség, éberségcsökkenés, zavartság, inkoherencia, koordinációs zavarok, gyors légzésleállás és halál. A GHV-mérgezés ajánlott kezelése az aspiráció megelőzése, atropin az állandó tüneti bradycardia miatt, a neostigmin mint antidotum (Stokes-Woeckener 1998). Enyhe mellékhatásai 26–155 mg/l-es vérszintnél már megjelenhetnek.

A cataplexia és egyéb REM-tünetek kezelésében egyes *anti-depresszívumok*, *MAO-bénítók* és *monoamin visszavétel (reuptake) gátlók* hatásosak. A monoamin reuptake gátlók nem növelik szelektíven a monoaminerg ingerületvezetést, és pontos hatásmechanizmusuk nem ismert. Valószínű, hogy anticataplexiás hatásukat a centrális adrenerg aktivitás növelése, az adrenerg inge-

rületátvitel preszinaptikus aktivációja révén fejtik ki. Ez is tisztán tüneti kezelés.

A MAO-bénítók közül cataplexiában hatásos lehet a *selegilin*; mellékhatásként a MAO-bénítók ismert, posturalis hypotóniát okozó hatásával, tehát enyhe orthostaticus hypotóniával kell számolni (Hublin et al. 1994). A túlsúlyos narcolepsiás betegek kezelésénél fontos tudni, hogy a *sibutramin*, egy noradrenalin-, szerotonin- és dopamin reuptake gátló fogyókúra szer megszünteti a cataplexiát. Ezért a cataplexia hiánya elhízott és sibutraminnal kezelt betegeknél nem szól narcolepsia mellett; poliszomnográfia és MSLT végzése előtt a gyógyszert ki kell hagyni (Krahn et al. 2000).

A szelektív szerotonin reuptake gátlók csoportjában a fluvoxamin (Fevarin) 25–200 mg/nap a clomipramin (Anafranil) 25–200 mg/nap adagban javítja a cataplexiát az éberség fokozása nélkül. A clomipramin általában hatékonyabb. Hirtelen kihagyása status cataplecticust vagy a gyógyszerrel meggátolt hypnagog hallucinációk tömeges megjelenését eredményezheti. Emiatt a rászorulókat a mellékhatásokat (pl. tartós részleges vizeletretentiót) is vállalva szedik folyamatosan; sajnos megbízható alternatívája nincs. A gastrointestinális tünetek a fluvoxamin esetében gyakoribbak; a clomipramin mellett késleltett ejakuláció is előfordult (Schachter–Parkes 1980). A reboxetin noradrenerg stimuláns és anticataplexiás hatású szer, narcolepsiában használható (Larossa et al. 2001).

TÜNETI NARCOLEPSIA

A narcolepsia eredete máig ismeretlen. A tüneti esetek azért fontosak, mert anatómiai, funkcionális szempontokat adhatnak a betegség megértéséhez.

Az irodalomban talált tüneti narcolepsia közléseket a következő táblázatban foglaltuk össze:

Eset-szám	Háttérben álló laesio	Immungenetikai vagy egyéb sajátosság	Megjegyzés	Forrás
1	craniopharyngeoma	DR2-DQ1 pozitív		Aldrich-Naylor 1989
1	hypothalamus szindróma	DR2-DQ1 pozitív	a tüneti narcolepsia (39%-ban) hypothalamikus-hypophysis szindrómákhoz társul (Malik et al. 2001)	Aldrich-Naylor 1989
1	obstructiv hydrocephalus (III. kamrai sarcoid granuloma)	DR2-DQ1 negatív	hypothalamus laesio?	Aldrich-Naylor 1989
1	bal középső temporális B sejtes lymphoma	DR2 negatív	sugár és immunth: a lymphoma és a narcolepsia is gyógyult	Onofrj et al. 1992
1	posttraumás (teljes tetrád)	DR2 pozitív	hypothalamus laesio?	Good et al. 1989

Eset-szám	Háttérben álló laesio	Immungenetikai vagy egyéb sajátosság	Megjegyzés	Forrás
9	enyhe vagy közepesen súlyos zárt koponyasérülés az anamnesisben	3 DR2 pozitív, 1 DQ1 pozitív	a narcolepsia „alvó” lehet, a genetikai rizikót hordozóknál kis központi idegrendszeri sérülés megjelenítheti	Lankford et al. 1994
1	hypothalamus stroke	csökkent liquor orexin	a tüneti esetek közös mechanizmusára utal?	Scammel et al. 2001
1	hypothalamus tumor	csökkent liquor hypocretin	a tüneti esetek közös mechanizmusára utal?	Arii et al. 2001
1	Turner-szindrómás 8 éves leány		ismeretlen kapcsolat	George-Singh 1991
1	tumor a IV. kamrától dorsalisán, a középagyi tectumot és a rostralis pont érintette		alvásregulációs helyek laesiói?	Ma et al. 1996
3	MR-en bilaterális, szimmetrikus agytörzsi T2 hiperintenzitás a mid-rostralis híd ventrolateralis részén	DR2 pozitív	a laesiók a pontin orális formatio reticularist érintik, (a REM-alvást generáló neuronális hálózat helye) Oki kapcsolat? Bassetti et al. 1997 szerint nincs	Plazzi et al. 1996

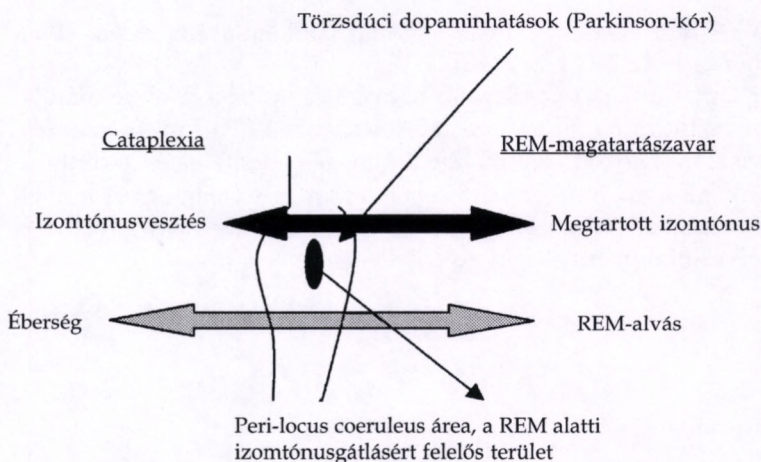
Eset-szám	Háttérben álló laesio	Immungenetikai vagy egyéb sajátság	Megjegyzés	Forrás
1	arteriovenosus diencephalon malformatio SM-es narcolepsiások: 56 éves monozigóta ikerpár, 25 év SM után közös immungenetikai bázis SM-ben gyakori narcolepsiaszerű tünetek	DQ1 negatív	Véletlen coincidencia? A narcolepsia az SM tünete? A részben közös immungenetikai bázis a gyakori együttes előfordulás oka?	Clavelou et al. 1995 Schrader et al. 1980 Younger et al. 1991 Poirier et al. 1987 Wang et al. 1998

A tüneti narcolepsia eredetét a III. kamratájék gyakori érintettsége és két esetben talált alacsony liquor-hypocretin szint megvilágítani látszik. Gyakorlatilag valamennyi közölt eset értelmezhető ennek alapján: vagy érintett volt a lateralis hypothalamus, tehát az orexinszintézis, vagy az orexinrendszer valamely alvásregulációban szereplő része károsodott.

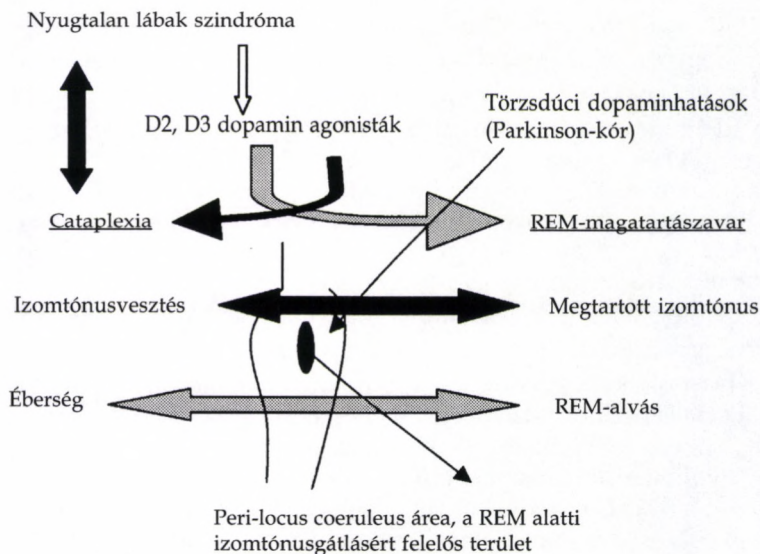
A betegségtársulások elemzése, a tüneti esetekhez hasonlóan, értékes információkat nyújthat. Parasomniák esetén nagyon gyakori a REM-magatartászavarral való társulás. Schenk (1992) szerint a narcolepsia és a REM-magatartászavar legtöbbször „tandemben” jelentkeznek. A REM-magatartászavar (REM sleep behavior disorder) gyakori, de ritkán felismert rendellenesség (éjszakai zavartságnak, delíriumnak, alvajárásnak hisszük). A REM-alvásban egyébként fiziológiásan létrejövő izomatónia ebben a rendellenességben nem alakul ki; ezért az érintett az álmotartalomnak megfelelően cselekedhet. A rendellenesség a cataplexia ellenpólusának tekinthető (ott éberség-izomtónus-vesztés; itt

REM-alvás–megtartott izomtónus); ezt az elképzelést alátámasztja, hogy az anticataplexiás szerek időnként REM-magatartászavart okoznak. A két rendellenesség rokonságára utal az is, hogy a REM-magatartászavarban szenvedők 84%-a, a narcolepsiás betegekhez hasonlóan, hordozója a VI. kromoszóma rövid karján található DQ1 antigénnek, gyakori társulást találtak egyéb DQ antigén alcsoportokkal is (Schenk–Mahowald 1992). Az anatómiai-kórélettani kapcsolat valószínűségét tovább erősíti, hogy két idős, REM-magatartászavarban szenvedett férfi agyának neuropatológiai feldolgozása során a locus coeruleus kiterjedt noradrenerg sejtpusztulását találták (Schenk et al. 1997) (2. ábra).

Hasonló kapcsolat (ellentét) sejthető a narcolepsia és a nyugtalan lábak szindróma között, amely szintén gyakran társul narcolepsiához, genetikusan narcolepsiás kutyáknál is megfigyelték. A nyugtalan lábak szindrómát újabban sikerrel kezelik dopaminerg (D2/D3) agonistákkal, amelyek viszont kísérleti állatokban súlyosbítják a cataplexiát, s amelyek rokonai (pergolid stb.) Parkinson-szindrómás betegeknél alvási attackokat váltanak ki.



2. ábra. Cataplexia és REM-magatartászavar



3. ábra. REM-magatartászavar, cataplexia, nyugtalan lábak szindróma

A két rendellenesség tehát egymásnak kémiai tükörképe (Walther-Schulz 2001) (3. ábra).

Úgy tűnik, a narcolepsiás alvás, a cataplexia, a nyugtalan lábak szindróma, a REM-magatartászavar és a Parkinson-szindróma alvása között valamilyen rokonság (ellentétek és hasonlóságok) áll fenn, aminek hátterében állhat egy, valamennyi rendellenességben érintett struktúra vagy azonos, más-más irányból befolyásolt biokémiai tényező.

NAPPALI ALUSZÉKONYSÁG ÉS BALESETVESZÉLY

593 megkérdezett kamionsofőr 47,1%-a jelezte, hogy vezetés közben legalább egyszer már elaludt, 25,4% aludt el a kérdezést megelőző évben. Az elalvásra hajlamosító független tényezők a következők voltak: fokozott nappali aluszékonyság, rendszeretlen életritmus, több munkaóra és kevesebb pihenőóra, tapasztaltabb (tehát nagyon nyugodt, nem izguló) vezető, útközben rövidebb, gyengébb minőségű éjszakai alvás, valamilyen alvásbetegség tünetei és az éjszakai, álmos vezetés gyakorlata a vezető részéről (Mccartt et al. 2000).

A csernobili, a Three Mile Island-i katasztrófa és a Challenger balesete állítólag a kezelők álmoságból eredő hibázása miatt következett be (Mahowald 2000). Az USA-ban évi 100 000 autóbaleset és 1500 haláleset a vezető álmoságának és elalvásának következménye (Parkes 1993; Roth-Roehrs 1996). A nappali aluszékonyságban szenvedők autóbaleseti veszélye 1,5–4-szerese az átlagvezetőkének, egy másik felmérés szerint a narcolepsiás és alvási apnoe szindrómás vezetők autóbaleseti rizikója hétszerese az átlagnak (Mitler 1996). Az alvásfüggő autóbalesetek 71%-áért az alvási apnoe szindróma és a narcolepsia felelős (Aldrich 1989). Dohányzási balesetek – megégés – a narcolepsiás betegek 49%-ánál fordulnak elő (Broughton-Broughton 1994). A nappali aluszékonyság árát – beleértve a baleseteket, egészségügyi költségeket, munkából kiesés költségeit is – az USA-ban évi 3 milliárd dollárra becsülik (Leger 1994).

Az álmosággal összefüggő balesetveszély, tehát az elalvás okozta balesetek száma, nő a nappali fiziológiás nappali álmos-

ságcsúcsok – kora reggel és délután –, valamint természetesen az éjszakai alvást helyettesítő aktivitás idején is (Mitler et al. 1990). A felnőtt álmoságcsúcsok átlaga éjjel és nappal fél három (Mitler 1996), tágabban: a legnagyobb az alvashajlandóság éjjel 1–4, valamint nappal 15–17 óra között. A legtöbb nappali aluszékony-ságot okozó tényező nem változtatja meg az alvashajlam nap-szaki – semicircadián – ritmusát, csak a ritmus „amplitúdóját” (Mitler 1996).

Az álmosággal összefüggő magas balesetveszély az autóve-zetés kérdését problematikussá teszi. Broughton és munkatársai (1981) a narcolepsia alvásra gyakorolt következményeit vizsgálták; nem ismert, hogy kezelt vagy kezeletlen betegeknel, és ha kezelés történt, annak módja, hatékonysága sem (zárójelben a kontrolloknál kapott érték, %):

- a narcolepsiások 66%-a vezetés közbeni elalvásról számolt be (6,2),

- vezetés közbeni cataplexiás rohamról 29% (0),
- alvásparalysisról vezetés közben 11,5% (0),
- gyakori baleset közeli helyzetekről 67% (0),
- megtörtént autóbalesetekről 37% (5,35),
- megnövekedett biztosítási költségekről 16% (1,0),
- jogosítványelvonásról 6,1% (3,9).

A szerzők valószínűnek tartják, hogy hatékony kezeléssel ezek az értékek jelentősen javíthatók.

Az előző vizsgálattal szemben láttuk Mitler és munkatársai 530 kezeletlen (!) narcolepsiással végzett felmérését (Mitler et al. 1998). Ennek eredménye szerint a betegek csoportja ugyan lényegesen aluszékonyabb volt az egészséges kontrollok csoportjánál, de 1,5%-uk nem aludt el egyetlen MWT-próba alkalmával sem, és 15% elérte az egészséges határértéknek tartott 12 perces elalvási latenciát. Vannak tehát olyan narcolepsiás betegek, akik kezeletlenül sem (!) aluszékonyabbak a kontrolloknál.

A differenciált megítélés igényén alapul az Európai Unióban jelenleg kidolgozás alatt álló ajánlás, amely egyedi elbírálást javasol, valamint a sikeresen kezelt, így ellenállhatatlan elalvaso-akat és cataplexiás rosszulléteket legalább 1 éve nem mutató bete-

gek számára lehetővé teszi a gépkocsivezetést. A gépkocsivezetői alkalmasság differenciált megítélése ésszerűnek és méltányosnak tűnik, a következő szempontok figyelembevételével:

- Vannak narcolepsiás betegek, akik kezeletlenül is képesek ébren maradni, ha szükséges (Mitler et al. 1998).

- A kezelés a narcolepsiás tüneteket megszüntetni vagy igen jelentősen csökkenteni képes.

- Ahogyan kiköthető, hogy „szemüveggel vezethet”, kiköthető az is, hogy „gyógyszerbevétel után vezethet” – biztosítandó, hogy a gyógyszeresedés és a kezelés valóban megtörténjen.

- Aki a kezelés mellett hosszabb ideje nem alszik el, és nincs cataplexiás roszulléte, miért ne vezethetne? Kidolgozandó, hogy mennyi legyen ez az idő.

- Ha a jogszabályok eleve eltiltják a narcolepsiás személyeket az autóvezetéstől, az a betegség eltitkolása irányába hat. Így a kezeletlen narcolepsiás betegek személygépkocsit fognak vezetni, míg az esetleg jól kezelt tünetmentesek nem.

NARCOLEPSIA: BETEGSÉG – EGÉSZSÉG KONTINUUM?

1960-ban Daly és Yoss így írtak: a narcolepsiás a tünetek „exaggerations of similar experiences in normal persons” (egészséges személyek hasonló élményeinek eltúlzott változata a narcolepsia), a narcolepsia „analogous to tallness or shortness in families” (analog a családokban előforduló alacsony vagy magas termettel); vagyis, véleményük szerint, narcolepsiában normál jelenségek többé-kevésbé eltúlzott változatait látjuk. Így tudja a magyar nyelv is: valakinek érzelmi ingerre „leesik az álla”; „tátva marad a szája”; „le kell ülnie”; „kapaszkodj meg”, a meglepetéstől „eláll a szava”, az ijedségtől „megfagy benne a vér”; ez történik cataplexiában is csak talán kifejezettebben, rendszeresen. Hypnagog hallucinációk, alvási paralysis előfordulnak az egészségesek között is; alváskezdeti REM pedig számos más, nem narcolepsiás állapotban is előfordul. A nappali aluszékonyság-éjszakai alvástöredezettség együttese idős korban nagyon jellemző, gyakori, narcolepsia nélkül is.

A „kontinuum teóriát” támasztja alá az a populációgenetikai megfigyelés is, hogy ahol a II típusú HLA haplotípusok gyakoribbak a népességben, a narcolepsia is az.

Megvizsgálták, hogyan alszanak azok, akik hordozói a narcolepsiával társuló HLA haplotípusoknak, de nem narcolepsiásak. Úgy tűnik, hogy megrövidült az alváslatencia a HLA DR2 és DQ1 hordozóknál, de hasonlóan megrövidült alváslatenciák mutatkoztak egyéb HLA haplotípusok mellett is, tehát a DR2 és DQ1 alvásra gyakorolt „hatása” nem egyértelmű és nem kizárólagos (Rumbach et al. 1989). Egyértelműbb az alvás megváltozása a

HLA DQB1*0602 antigén hordozók között. Alvásuk egy „normál-narcolepsiás continuum” mentén, középen helyezkedik el. Az ilyen személyek REM-latenciája rövidebb, alváshatékonyságuk nagyobb, 1-es alvástádiumuk aránya csökkent (Mignot 2000).

Vagyis a narcolepsia susceptibilitással kapcsolatos génszakasz valamilyen, eddig ismeretlen módon befolyásolja az alvást akkor is, ha ez betegség szintjét nem éri el. Így valószínű, hogy a narcolepsiára jellemző HLA-típust gyakran hordozó népesség általában kissé álmosabb, nappal jobb, éjjel rosszabb alvó lesz, mint az a csoport, ahol ez a HLA-típus ritkább.

AZ ÁLMODÁS JELENSÉGGKÖRE ÉS A NARCOLEPSIA

BÓDIZS RÓBERT

A REM-alvás és az álmodás kapcsolatának felfedezése óta (Aserinsky-Kleitman 1953; Dement-Kleitman 1957a) az álmodást normál élettani jelenségnek tekintjük. A REM-alvással való kizárólagos együttjárás feltételezése alapján egy 70 éves ember élete során kb. 6 évet álmodik, illetve tölt REM-alvásban (Hobson 1988). A teljes alvás alatti mentális élet időtartamának felbecslése céljából ezt a 6 évet (mintegy 50 000 órát) meg kell toldani azzal a ma még pontosan fel nem becsülhető időtartammal, amely a más alvásfázisok során keletkező álmok és álomszerű lelki események által elfoglalt éveket teszi ki. Bármennyi is legyen a végső összeg, az máris nyilvánvaló, hogy a természet sok időt áldozott a lelki tevékenységeknek erre a még ma is több szempontból haszontalannak tűnő formájára. Az álmodás tanulmányozása ezért egy mindennapos jelenség kutatását jelenti, melynek egyik patológiai meg nyilvánulási formája a narcolepsia.

A REM-alvás neurobiológiája és az álmodás

Számos empirikus bizonyíték támogatja az álmodásnak a REM-alvással való összefüggését. A REM-alvás felfedezését követően egyenlőségjelet tettek a REM-alvás és az álmodás közé, és a non-REM-alvásból származó beszámolókat a REM-alvásból való áthallásokként értelmezték. Ez a feltételezés túlzásnak bizonyult, mivel már az első alvásciklus nonREM-fázisában – tehát az első

REM-fázis előtt – is keletkeznek álomszerű élmények. A nonREM- és a REM-alvásból származó beszámolók azonban minőségi és mennyiségi szempontok alapján elkülöníthetők egymástól, és a hétköznapi értelemben álomnak nevezett jelenségek a REM-alvásban keletkeznek a legnagyobb valószínűséggel. Ezért a REM-alvás neurobiológiájának kutatása az álmodás bizarr jelenségekörének racionális magyarázatával kecsegtet.

Az álmodásnak a REM-alvással való összefüggését újabban kísérleti ébresztésekkel előidézett alváskezdeti REM-, illetve nonREM-periódusokban is vizsgálták. A kísérleti személyek leggyakrabban az alváskezdeti REM-fázisokból való ébresztéskor számoltak be álmodásról. Az alváskezdeti REM-fázisok esetében az álomélmények keletkezésének valószínűsége a REM-alvásban töltött idővel arányosan nőtt. A kizárólag nonREM-periódusokat tartalmazó szakaszokban a rövid ébrenléti periódusok ideje korrelált szignifikánsan az álomélmények gyakoriságával. A nonREM-periódusokban keletkezett álmok azonban minőségileg különböztek a REM-periódusok álmaitól (részletesen lásd később). Ez a kísérlet újabb bizonyítékát képezi az álmodás és a REM-alvás összefüggésének, illetve a REM- és a nonREM-fázisokban keletkező álmok különbözőségének (Takeuchi et al. 2001).

A REM-alvás és az álmodás összefüggésének egyik legkézenfekvőbb neurofiziológiai magyarázatát az aktiváció-szintézis elméletben fogalmazták meg (Hobson-McCarley 1977; Hobson 1988). Az elmélet a REM-alvás idegéletteni szabályozásának kutatásában elért eredményekből inspirálódik. Alapját a kölcsönös interakció hipotézise képezi, amely szerint a nonREM-REM-ciklusokat az agytörzs aminerg-cholinerg aktivitásának váltakozó dominanciája idézi elő (McCarley-Hobson 1975; Hobson et al. 1986). REM-alvásban a locus coeruleus noradrenerg- és a dorsalis raphe szerotoninerg neuronjai felfüggesztik működésüket. Ez a működéskimaradás a pedunculo pontin tegmentalis nucleus és a laterodorsalis tegmentalis nucleus cholinerg neuronjainak intenzív burstszerű tüzelésével társul (Hobson 1999). Az agy említett aminerg neuronhálózatainak működéskimaradása a noradrenalin és a szerotonin funkcióinak háttérbe szorulását eredményezi. A

noradrenalinak többek között a jel–zaj arány optimalizálásában és a stresszhelyzetekben megvalósuló figyelmi szelekcióban van szerepe. A szerotoninnak általános gátló hatásokat tulajdonítanak, ami a viselkedés szintjén az impulzivitás megakadályozásában (a korai válaszgátlásban) és az érzelmi élet szabályozásában nyilvánul meg. A szerotonin ugyanakkor a hallucinációk keletkezésével is összefüggésbe hozható, mivel a potens hallucinogén vegyületek (LSD, meszkalin) szerotoninagonisták és autoreceptorok révén leállítják a szerotoninerg neuronok tüzelését (Manford–Andermann 1998). Az aktivációsintézis elmélete szerint az álmodást a hídi eredetű, cholinerg stimulusok mozgósítják a PGO-hullámok formájában (aktiváció). Ezeket a kéreg az emlékek felelevenítése révén kísérli meg értelmezni (szintézis). Az agy neurokémiai modulációja azonban nélkülözi az aminerg befolyást. Kognitív szinten az aminerg demoduláció legfontosabb hatása az asszociációk fellazulása, ami az álombeli jelenetek, szereplők, tárgyak és cselekvések valószínűtlen kombinációjában jut kifejezésre (Mamelak–Hobson 1989). Az aktivációsintézis elmélet szerint az álmodás a kéreg kísérlete a hídban generálódó ingerek értelmezésére az aminerg demoduláció állapotában (Hobson–McCarley 1977; Hobson 1988; Hobson et al. 1998; Hobson et al. 2000).

Az aktivációsintézis elmélet szerint az álmodás és a REM-alvás neurobiológiája izomorf jelenségek (Hobson et al. 2000). Az aminerg demoduláció jelenségének felfedezése és az álmodással való kapcsolatának feltételezése mindenképpen új és meggyőző összefüggés. Ugyanakkor keveset árul el a folyamat részleteiről, vagyis nem világos, hogy a REM-alvást jellemző diffúz, kérgi aktiváció miként idéz elő álomélményt. Az elmélet sikeresen integrálja a képalkotó eljárások által szolgáltatott eredmények legnagyobb részét (lásd később). Az újabb eredmények azonban meg-ingatták azt a feltételezést, mely szerint az álmodás az észleléssel izomorf folyamat, ahol a bemenetet a híd cholinerg serkentése képezi.

Az agyi képalkotó eljárásokon alapuló funkcionális neuroanatómiai vizsgálatok a híd, a thalamus, a limbikus-paralimbikus területek és a magasabb rendű vizuális feldolgozó áréak REM-

specifikus aktiválódásáról számolnak be (Buchsbaum et al. 1989; Madsen et al. 1991; Maquet et al. 1996; Braun et al. 1997, 1998; Nofzinger et al. 1997; Lövblad et al. 1999). A legtöbb vizsgálat megegyezik abban is, hogy REM-alvás közben az egzekutív funkciókért felelős frontális területek (dorsolateralis-prefrontális kéreg) aktivitáscsökkenéssel jellemezhetőek (Maquet et al. 1996; Braun et al. 1997, 1998; Lövblad et al. 1999; Madsen et al. 1991). A frontális aktivitáscsökkenés nem nyert alátámasztást Nofzinger és munkatársai (1997), valamint Hong és munkatársai (1995) FDG-PET-vizsgálatában. Nofzinger és munkatársai (1997) a primer motivációs folyamatokat szabályozó laterális hypothalamikus és bazális előagyi mechanizmusoknak a neocorticalis funkciókkal való integrációját helyezik előtérbe az álmodás jelenségének magyarázatakor. Maquet és munkatársai (1996) az amygdalocorticalis interakciót hangsúlyozzák az álmodás magyarázatában, ami kognitív szinten az érzelmi relevanciájú emlékek feldolgozásában nyilvánul meg. Braun és munkatársai (1998) eredményeik alapján az álmodást a limbikus rendszer és a vizuális asszociációs áréák zárt hálózatu kölcsönhatásaként értelmezik, ahol az input (primer vizuális áréák) és az output (frontális egzekutív rendszer) egyaránt ki van iktatva a folyamatból. Utóbbi szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a REM-alvást a ventrális ébresztőrendszer, vagyis a retikuláris aktiváló rendszer ventrális, bazális előagyon keresztüli útvonalának aktívabbá válása jellemzi, szemben a dorzális, thalamuson keresztüli útvonallal, ami az ébrenlét sajátja (Braun et al. 1997). A dorzális ébresztőrendszer viszonylagos háttérbe szorulása a primer szenzoros kérgi területek REM-alvás közbeni inaktivitásával is összefüggésbe hozható (Braun et al. 1997, 1998), hiszen a thalamus elsősorban ezekhez a területekhez küld afferentációt. Ez ellentétben áll az aktivációsintézis elmélet aktiváció-tézisével, amely szerint az álmodás inputja, a PGO aktivitás, az észleléssel izomorf módon hoz létre szenzoros élményeket REM-alvás során (Hobson-McCarley 1977).

A képpalkotó vizsgálatok alátámasztják a híd jelentőségét a REM-alvás generálásában, de a limbikus rendszer által szabá-

lyozott érzelmi folyamatok érzelmi emlékek, valamint a primer motivációs folyamatok szerepét hangsúlyozzák az álmodás létrejöttében. Megkérdőjelezzik azt az elképzelést, amely szerint az álmodás az észleléssel analóg módon, a primer szenzoros kérgi területek közreműködésével magyarázható. Ehelyett az álmodás inputját inkább a bazális előagyi motivációs és emóciós központokban vélik felfedezni. A képalkotó vizsgálatok eredményei nyomán körvonalazódó elképzelésekben tehát az álombeli érzelmek a történet fő meghatározói és nem a történetre adott emocionális válaszok.

Ez utóbbi irányba mutatnak az álmodás neuropszichológiájának legújabb eredményei (Solms 1995), melyek szerint a primer szenzoros területek sérülései még a teljes corticalis vakság esetén sem vonják maguk után az álmodás vizuális jellegének elvesztését. Ezzel szemben a vizuális asszociációs kérgi területek laesiói az észlelés érintetlensége mellett is nem vizuális álmodást vagy teljes álmodáshiányt idézhetnek elő. Előbbit a bilaterális mediális, occipitotemporalis laesiók nyomán figyelték meg. Globális álmodáshiány a supramargynalis gyrus (B40) laesiói esetén jelentkezett. Megjegyzendő, hogy Maquet és munkatársai (1996) a jobb parietális operculumban találtak REM-függő aktivitásfokozódást.

Meglepő módon a mély bilaterális frontális fehérállományi laesiókat elszenvedett betegek vagy a prefrontális leukotómián átesett személyek szintén globális álmodáshiányt tapasztalnak meg. Ezek a régiók a vizuális asszociációs áréaktól igen messze helyezkednek el, és hatásuk az agyi összeköttetések sérüléseként értelmezhető. Ennek alapján Solms (1995) is alátámasztottnak véli az álmodás keletkezésének ventrális (nem észlelésanalóg) magyarázatát. Szerinte az álmodás inputját a viselkedéses aktivitásban, kíváncsiságban és a jutalmazási folyamatokban részt vevő mediális előagyi köteg serkentése képezi. Ez aktiválja a téri információfeldolgozásért felelős parietális területeket (B40), ahonnan az ingerület a komplex vizuális reprezentációk létrejöttét szolgáló mediális occipitotemporalis kéregbe vetül.

Az álmodás neurobiológiai alapjai tehát a neuromoduláció globális megváltozásában (aminerg demoduláció), a szenzoros

input és a motoros output gátlásában, valamint egy egyelőre tisztázatlan jelentőségű corticolimbikus interakcióban keresendő. Ez utóbbi keretében meghatározó szerepet kapnak a primer motívációs és emocionális folyamatok, amelyek vélhetően az álomfolyamat tartalmi és szerkezeti meghatározásában is részt vesznek.

A nonREM-alvás alatti mentális élet neurobiológiai magyarázatát újabban Nielsen (2000) tanulmánya kísérli meg, amely szerint a REM-alvásra jellemző idegélettani folyamatok rejtett formában a nonREM-alvás során is felbukkanhatnak. Ezek a rejtett REM-folyamatok átmenetileg álomszerűvé tehetik a nonREM-alvás alatti mentális életet. A szemmozgásoknak a hangingerekkel történő kiváltása például vizuális, álomszerű mentációt idéz elő a nonREM alvás 2. stádiumában (Conduit et al. 1997). Ugyannakkor az elalváskor jelentkező alacsony feszültségű EEG is sokban hasonlít a REM-alvás EEG jellemzőihez, ami részben hasonló agyi folyamatokra utal. Nielsen (2000) szerint a nonREM-alvás egy rövid REM-szerű állapoton való átmenet segítségével veszi kezdetét, hiszen a REM-alvás az agyi serkentettség szempontjából közel áll az ébrenlétéhez. Feltételezése szerint ezzel magyarázhatóak az elalváskor jelentkező élénk hypnagog hallucinációk.

Az alvást kísérő szubjektív élmények

Fiziológiás hypnagog hallucinációk. Az álmodástól eltérően a hypnagog hallucinációkat ma is elsősorban patológiás jelenségként tartják számon az orvosi és pszichológiai szakirodalomban. A valóságban azonban a REM-alvással vetekedő vizuális élményű bizarr hallucinációk az elalvás másodperceiben törvényszerű jelenségek (Foulkes 1985; Nielsen 2000). Ezekkel a fiziológiás hypnagog hallucinációkkal szemben amnézia alakul ki az alvás során. Tanulmányozásuk ezért csak a megfelelő pillanatban történő, előre egyeztetett és polyszomnografiásan vezérelt ébresztés útján lehetséges. Ez esetben az ébresztések 31–76%-ban kaphatunk beszámolót az éppen álomba zuhant személy hallucinációról (Nielsen 2000; Foulkes 1985).

A hypnagog hallucinációk meghatározó érzékszervi modalitása a vizuális. E tekintetben a képek élénksége és körvonalazottsága megegyezik a REM-alvásban keletkező álmok képeinek ezen tulajdonságaival. A REM-alvásban tapasztaltnál sokkal gyakrabban fordul elő a valós referenciával nem bíró formák, színek és egyéb mozgó képi benyomások megjelenítése. A képalkotás koherenciájának hiányosságai olyan példákkal szemléltethetők, mint egy vasútállomás képére rátevődő földieprek vagy a tengerpart fölötti égbolt narancssárga színe. A képeknek a reflektív gondolatokhoz való kapcsolódása sem minden esetben felel meg éber tapasztalatainknak. Ezért a hypnagog hallucinációkban gyakran fordul elő, hogy miközben valamit látunk, másra gondolunk. A történetiség vagy narratív szerveződés is gyakran hiányzik, vagyis a képek nem függenek össze semmilyen fölöttes tartalmi szempont alapján. Az álmoktól eltérően a hypnagog hallucinációkat az aktív énábrázolás hiánya jellemzi. Ez azt jelenti, hogy a hallucinációkat megélő személy többnyire a képek passzív szemlélője. Ezen bizarrságok ellenére a hypnagog hallucinációkat teljes érzelmi közömbösség jellemzi. A narrativitás, az aktív énábrázolás és az érzelmi részvétel a REM-alvásban keletkező álmok fontos jegyei, és valamelyest egymással is összefüggenek. Hiszen egy történet aktív résztvevőjeként az érzelmi részvétel szinte törvényszerű. Az elalváskor a Rechtschaffen-Kales- (1968) kritériumrendszernek megfelelő 1. és 2. stádium határán keletkező, 30–60 másodperc időtartamú hypnagog hallucinációk ugyanakkor nélkülözik ezeket a jellegzetességeket, és lehet, hogy ezáltal éppenséggel az elalvást teszik lehetővé (Foulkes 1985).

Az elalvással összeférhetetlen hypnagog hallucinációk hirtelen mozgásokkal és felvillanó vizuális, auditoros és szomesztikus képzetekkel járnak, amelyeket normál populációban is leírtak, és REM-betöréseként értelmeztek (Mahowald–Rosen 1990). A hypnagog hallucinációkra adott szabad asszociációk több epizodikus memóriaelemet tartalmaznak, mint az álmokra adott szabad asszociációk (Cavallero et al. 1986). Ez úgy is értelmezhető, mint a keletkezésüket közvetlenül megelőző ébrenlét állapo-

tából származó áthallások. Erre még a poliszomnografiának az alváskutatásban való alkalmazása előtt gyűlte össze megfigyelések. A Silberer-jelenséget Herbert Silberer bécsi orvos önmegfigyeléseiből ismerjük (Legewie-Ehlers 1972), amelyeket már Freud is idézett az Álomfejtésben (Freud 1986). Silberer megtanította fölébreszteni önmagát közvetlenül az elalvást követően (az álomba zuhanás pillanataiban). Nem tudni, hogy ez hogyan befolyásolja a hypnagog hallucinációkat. Az viszont megállapítást nyert, hogy az elalvás előtti gondolatok tartalmilag hajlamosak szimbolikus formában megjelenítődni ezekben a hypnagog hallucinációkban. Az ezekre felhozott példák egyikében Silberer elalvás előtti gondolata, miszerint cikkében egy dőcögős részt kell kijavítania, elalváskor egy darab fa gyalulásának képében folytatódik. Egy másik alkalommal egy gondolatmenetének fonálát elvesztve sikertelenül fáradozik annak felidézésén, majd néhány másodperc múlva hypnagog hallucinációként nyomdai szedést lát, amelynek utolsó sorai kiestek. A Silberer-jelenség másik formája az autoszimbolizmus, ami a gondolkodásra vagy az ébrenmaradásra irányuló erőfeszítés szimbolikus megjelenítése. A Silberer-jelenség tehát a hypnagog hallucinációknak egy, a szokványosnál realisztikusabb változata. A jelenség léte azt igazolja, hogy a valóságkontroll és a realitásérzet igen változó mértékben vehet részt az alvás kezdetén jelentkező képi hallucinációk megalkotásában. Ebben a vonatkozásban érdemel említést Foulkes (1985) megfigyelése a személyiségtulajdonságok és a hypnagog hallucinációk közötti összefüggésekről. Eszerint az önelfogadással és élénk fantáziatevékenységgel jellemezhető személyek különösebb hypnagog hallucinációkat látnak, mint azok, akiket ezek a személyiségtulajdonságok nem jellemeznek. Mivel az alvás üzembe helyezése az akarati kontroll fokozatos feladását jelenti, ezek az eredmények azt sugallják, hogy „egyes emberek könnyebben »engedik el magukat«, mint mások, és hogy egyes emberek tovább »tartanak ki«, mint mások” (Foulkes 1985, 70.).

A nonREM-alvás alatti mentális élet. Az alvás nonREM-fázisában a szubjektív élmények veszítenek szenzoros élénkségükből és bizarrságukból. Az ébresztéses kísérletek eredményei szerint

a nonREM-alvásból fölébresztett személyek gyakran nem álomként élik meg az ébresztés előtti élményeiket. Ezért a „Mit álmodott?” kérdésre gyakran negatív választ adnak, és a beszámolók aránya jelentősen növelhető azáltal, hogy ehelyett egyszerűen a „Mi futott át az agyán mielőtt fölébredt?” kérdést tesszük föl (Legewie-Ehlers 1972; Foulkes 1985). Ezekben az esetekben valamely eseményre, dologra, történésre való emlékezésről számolnak be a kísérleti személyek, máskor esetleg arról, hogy valamely dologra gondoltak. A beszámolók 20%-a nélkülözi a vizuális elemeket. A nonREM-alvást azonban az emlékezésnél álomszerűbb élmények is kísérhetik. Ezek általában rövidebbek, kevésbé narratív szerkezetűek és kevésbé bizarrak, mint a tulajdonképpeni álmok (Nielsen 2000). Leginkább a gondolatiság és a perceptualitás tekintetében tehetünk különbséget a nonREM- és a REM-alvást jellemző mentális élet között. A gondolatiság nagyobb mértékben jellemzi a nonREM-beszámolókat, míg a perceptualitás a REM-beszámolók (és a hypnagog hallucinációk) sajátja. A vizuális elemek kevésbé körvonalazottak a nonREM-beszámolóknak, mint a REM-beszámolóknak (Kerr 1993).

A nonREM-mentáció egyik többszörösen igazolt sajátossága, hogy tartalmát általában az epizodikus és nem a szemantikus memóriából meríti. Ezt fejezi ki az a megfigyelés, amely szerint a nonREM-beszámolók diszkrét egységeire adott szabad asszociációk legnagyobb része a személy életében megtörtént konkrét eseményekre vonatkozik (epizodikus memória), és csak elenyésző számban bukkannak fel általános ismeretekre, tényállásokra vonatkozó szabad asszociációk (szemantikus memória). A REM-alvásból való felébresztéskor adott beszámolók diszkrét egységeire adott szabad asszociációk között a szemantikus-epizodikus megoszlás jóval egyenletesebb (Cavallero-Cicogna 1993). E tekintetben a nonREM-mentáció a hypnagog hallucinációkhoz hasonlít.

Jóllehet a nonREM-alvásban végrehajtott kísérleti ébresztések kb. 50%-a vezet mentális tartalmakra utaló beszámolókhöz (Nielsen 2000), ezeket a tartalmakat valószínűleg ritkán őrizzük meg természetes körülmények között. Ez részben azért van, mert

egyébként is a REM-alvásból ébredünk gyakrabban, részben pedig azért, mert a különösebb, kiemelkedő álmokat jegyezzük meg nagyobb valószínűséggel (Cohen 1974).

Az álmodás. Az álmodás jelenségkörébe tartozó élmények a nonREM-alvásban keletkező élményeknél jobban ismertek. Az álmok vizuális és mozgásos elemekben bővelkedő hallucinatórikus élmények (Hobson 1988; Hobson et al. 2000; Bódizs 2000). A vizualitás jelenléte az álmodás törvényszerű tulajdonsága, és csak a 7 éves koruk előtt látáskárosodott személyek álmaiból hiányzik teljes mértékben (Kerr 1993). Hallásérzetek az álmok 65–80%-ában fordulnak elő (Hobson 1988; Meier 1993). Az egyensúlyérzékelés (8%), hőérzékelés (1%), tapintásérzékelés (1%), szagérzékelés (1%) és ízérzékelés (1%) már sokkal ritkább álombeli érzékszervi modalitások. A fájdalomérzetek gyakorlatilag hiányoznak az álmokból (Hobson 1988).

A mozgásélmények között az álombeli szereplők által kezdeményezett mozgások többségben vannak a tárgyi mozgásokkal szemben. Az álombeli szereplők mozgásai leggyakrabban a felső végtagok mozgásait jelentik. Gyakoriságban ezt követik az alsó végtagok mozgásai és a teljes test mozgásai (Porte–Hobson 1986).

Az álmokban gyakori a verbális kommunikáció (Salzarulo–Cipolli 1974). Az álombeli beszéd ugyanakkor meglepően helyes, a szemantikai, szintaktikai és pragmatikai szabályoknak egyaránt megfelel, és csak az álmok 3,4%-a tartalmaz valamilyen szempontból bizzar vagy helytelen beszédet. Kétnyelvű emberek álmaiban, az álombeli környezethez igazodva, az idegen nyelv használata is előfordul (Meier 1993).

Az álmok tartalma és felépítése gyakran feltűnően bizzar. A bizzarság valószínűtlen tartalmi társításokban, valamint a történet, a szereplők, a gondolatok és az érzések folyamatosságának hiányában nyilvánul meg (Hobson 1988; Williams et al. 1992). Ehhez társul a belátás hiánya, vagyis az a meggyőződésünk, hogy ébren vagyunk (Hobson et al. 1998; Hobson et al. 2000). A tartalmak szerveződésének módja a narrativitás dominanciájával jellemezhető. Az érzelmek többnyire negatív tónusúak (leggyakrabban félelem, szorongás, meglepődés), bár a pozitív emóciók

sem ritkák. Intenzitásuk a nonREM-mentációhoz és az ébrenlét-hez képest fokozott.

Az álmok vizuális jellege valószínűleg összefüggésben áll a vizuális asszociációs áréák REM-alvás alatti vérátáramlásának fokozódásával (Braun et al. 1997, 1998), valamint a centrális szerotonintranszmisszió felfüggesztődésével, amennyiben ez utóbbi vizuális hallucinációk létrejöttének egyik farmakológiai mechanizmusa (Manford–Andermann 1998). Az álmok bizarrságát és a belátás hiányát a noradrenalin- és a szerotonintranszmisszió felfüggesztődésével, valamint a frontális területek aktivitáscsökkenésével magyarázzák (Mamelak–Hobson 1989; Hobson 1988, 1999; Hobson et al. 1998, 2000). Az intenzív emocionális tónus és az érzelmi töltetű emlékek felelvenedése valószínűleg a limbikus-paralimbikus területek és főleg az amygdala aktivitásának REM-alvás alatti fokozódásával magyarázhatóak (Maquet et al. 1996; Maquet–Franck 1997; Hobson et al. 2000).

A narcolepsiás álomélet sajátosságai. A hypnagog hallucinációk a narcolepsiás tünetetrád egyik elemét képezik. Általában nem emlékszünk hypnagog hallucinációinkra, a narcolepsiások által tapasztalt hypnagog hallucinációk azonban élénken tovább élhetnek az emlékezetben. Ezt elősegítik a narcolepsia más tünetei is. Egyrészt a nappali álmoság alvásrohamokhoz vezet, ami nagyon gyakran REM-fázissal indul. Másrészt a cataplexia is társulhat alvásrohammal és REM-fázissal. Ezeket a napközbeni, alváskezdeti REM-fázisokat megközelítőleg a kontrollszemélyek REM-beli ébresztéseivel megegyező mértékű álombeszámolók kísérik (Fosse 2000).

Másrészt narcolepsiában a nonREM-alvással induló alvásperiódusok első perceiben egy paradox vérátáramlás-növekedés figyelhető meg a megelőző ébrenlét-hez képest (Meyer et al. 1987). Ez az elalvás folyamatában jelentkező zavart jelenthet, ami egy rejtett REM-szerű folyamatra enged következtetni. Nielsen (2000) szerint elalváskor egy rejtett REM-szerű folyamat feltételezhető a fiziológiás hypnagog hallucinációk hátterében. Ha ezt elfogadjuk, akkor nyilvánvalónak látszik, hogy ez a rejtett REM-alvás narcolepsiában nagyon kihangsúlyozottá válik, ami a REM-al-

vásra jellemző vérátáramlás-fokozódásban (Meyer et al. 1987) vagy alváskezdeti REM-ekben jut kifejezésre. Az elalváskor fokozódó agyi aktiváció (vérátáramlás-növekedés vagy REM-fázis) kedvez az álmok és hypnagog hallucinációk létrejöttének, és feltételezhetően szokatlanul élénkekké és hosszúakká is teszi azokat. Fiziológiásan a hypnagog hallucinációkat az érzelmi részvétel hiánya különbözteti meg az álmoktól, narcolepsiában azonban a rejtett vagy explicit REM-szerű folyamatok érzelmileg színezett, álomszerű hallucinációkat idéznek elő. A REM-alvás mechanizmusainak a hypnagog hallucinációk keletkezésében való részvételét az is alátámasztja, hogy a REM-szupresszor hatású antidepresszánsok a hypnagog hallucinációk kialakulását is hatékonyan gátolják (Thorpy-Goswami 1990).

A napközbeni alváskezdeti REM-fázisokhoz társuló hallucinátoros élmények több változó tekintetében is különböznek az éjszakai alvás során jelentkező álmoktól. Magasabb szintű reflektív tudatosság, gyakoribb repülési, esési és süllyedési érzések, valamint gyakoribb globális témaváltások jellemzik a napközbeni alváskezdeti REM-mentációkat, mint az éjszakai REM-fázisokban keletkező álmokat (Fosse 2000). Az élénk hypnagog hallucinációk azonban semmiképpen sem tekinthetők a narcolepsia kizárólagos tünetének. A nappali álmoság, az insomnia, valamint a pszichiátriai kórképek szintén társulhatnak kóros hypnagog hallucinációkkal. Az ébredés környékén fellépő hypnopompicus hallucinációk ezért a hypnagog hallucinációknál megbízhatóbb indikátorai a narcolepsiának (Ohayon et al. 1996). Más vizsgálatok szerint a Parkinson-kór egyes formáiban jelentkező hallucinációk a narcolepsia patomechanizmusához hasonló REM-betörésekként értelmezhetők (Arnulf et al. 2000).

A hypnopompicus hallucinációk legnagyobb része, akárcsak a hypnagog hallucinációk egy része alvásparalízis állapotában jelentkező hallucinátoros élmény. Az alvásparalízis az ébredés környékén, ritkábban elalváskor jelentkező, REM-fázisra jellemző muszkuláris atónia, ami a reflektív tudat részleges megtartottságával társul. Önállóan (Conesa 2000; Cheyne et al. 1999) és a narcolepsia tüneteként (Goswami 1998) is előfordulhat. Az al-

vásparalízishez társuló szubjektív élmények a részlegesen megtartott tudati funkciók miatt rendkívül félelemkeltőek. Gyakran tartalmaznak egy vélt személy vagy meghatározhatatlan entitás jelenlétére utaló érzést (Conesa 2000), ami szorongást idéz elő, és vizuális hallucinációkkal társul (Cheyne et al. 1999; feeling of presence vagy sensed presence). Az alvásparalízis és a hypnopompicus hallucinációk valószínűleg szintén REM-mechanizmussal jönnek létre, mivel ezeknek a tüneteknek a kezelésében a REM-szupresszor hatású antidepresszánsok bizonyultak hatékonynak, szemben a stimulánsokkal, amelyeknek nincs alvásparalízis-ellenes hatásuk (Thorpy-Goswami 1990).

A legutóbbi időkig a narcolepsiát az álmodás időzítésének zavaraként fogták fel, és nem vizsgálták az álmodás más narcolepsiaspecifikus sajátosságait. Újabban Fosse (2000) egy elméleti indíttatású laboratóriumi vizsgálatban kísérletet tett a gyógyszermentes állapotban levő narcolepsiások álmairól a kontrollszemélyek álmaival való összehasonlítására. A narcolepsiás csoportban valamennyi vizsgált mutató (az álmok hosszúsága, vizuális élénksége, bizarrsága és az álmokat kísérő tudatosság) alacsonyabb szintű volt az éjszakai alvás folyamatába ékelődő REM-fázisok álmaiban, mint az alváskezdeti REM-eket kísérő mentális tevékenységben.

Az álmok hosszúsága és vizuális élénksége a narcolepsiás pácienseknél nem fokozódik az éjszaka kései REM-fázisaiban. Ez a fokozódás a kontrollcsoportnál nagyon erőteljes, ezért a kora hajnali órákban a narcolepsiások rövidebb álmokról számolnak be, mint a kontrollszemélyek. Hosszú és vizuálisan élénk álmokról a narcolepsiás páciensek az alváskezdeti REM-fázisokból való ébredéskor számoltak be.

További vizsgált mutatók voltak az álmodás közbeni reflektív tudatosság mértéke, vagyis az aktuális álmodás helyes azonosítása, valamint az álmok bizarrsága. A reflektív tudatosság magasabb szintű és gyakoribb volt a narcolepsiásoknál, mint a kontrollszemélyeknél. A narcolepsiás csoporton belül az alváskezdeti REM-fázisok nagyobb fokú tudatossággal jártak, mint az éjszakai alvásfolyamatba ékelődő REM-fázisok. Utóbbiak között

viszont a kései REM-fázisok jártak nagyobb fokú tudatossággal, mint a korai REM-ek. Ez tükrösképe az álombeli bizarrság megoszlásának, ami éppen ellentétes irányban változik. A narcolepsiások álmai ugyanis az éjszaka első felében tartalmaztak több bizarr elemet, vagyis a tudatosság alacsonyabb fokán az álmok bizarrabbak voltak. A bizarrság és a reflektív tudatosság fordított összefüggése a kontrollcsoport álmaiban is felismerhető, de itt a kései REM-fázisok bizarrabbak és egyben kevésbé tudatosak, mint a koraiak. Ez azt jelentheti, hogy az álmok bizarrsága és a belátás hiánya azonos mechanizmussal magyarázhatóak.

A hypnagog hallucinációkhoz hasonlóan a narcolepsiások álmai gyakrabban tartalmaztak eséssel, süllyedéssel vagy repüléssel kapcsolatos élményeket, mint a kontrollszemélyek álmai. Hasonlóan magas volt a globális témaváltások aránya az álmokban. A magasabb szintű reflektív tudatosság Fosse (2000) szerint az aminerg ingerületátvitel részleges megtartottságával magyarázható, ami a nem teljesen konszolidálódott, mikroébredésekkel tarkított REM-fázisokra jellemző. Hobson és munkatársai (1998) feltételezik, hogy a REM-alvásban azok az agyi területek válnak inaktívvá, amelyeket az ébrenlét során a noradrenerg és szerotoninerg neuronok aktiválnak. A REM-alvásbeli prefrontális inaktivitást ugyanezek a szerzők a reflektív tudatosság hiányával hozzák összefüggésbe. A reflektív tudatosság részleges megtartottsága a narcolepsiások álmaiban eszerint összefüggésbe hozható az agyi vérátáramlásra vonatkozó adatokkal. REM-ben a narcolepsiásoknál nem figyelhető meg prefrontális vérátáramlás-csökkenés (Asenbaum et al. 1995), míg hasonló módszerekkel egészséges vizsgálati személyeknél a prefrontális perfúziót csökkentenek találták REM-fázisban (Madsen et al. 1991). A prefrontális aktivitás REM-alvásbeli megtartottsága feltehetőleg a reflektív tudatosság részleges megtartottságához vezet a narcolepsiások álmaiban. A reflektív tudatosság megtartottsága a világos álmodást gyakorló személyeknél is gyakran olyan speciális mozgásos élményekkel (repülés, esés és süllyedés) jár együtt, amelyeket a narcolepsiában is megfigyeltek. A gyakori globális témaváltásokat vagy teljes tartalmi töréseket Fosse (2000) szin-

tén a narcolepsiások instabil alvásával magyarázza, mely a gyakori mikroébredések révén megszakíthatja az álmodás tartalmi folytonosságát.

Összegzés. Az álmodás a REM-alvásban jelentkező, hallucinátoros szubjektív élmények sora. Keletkezése a noradrenerg és szerotoninerg ingerületátvitel felfüggesztődésével és a cholinerg ingerületátvitel fokozódásával hozható kapcsolatba. Az agy makrostruktúrája szintjén a limbikus-paralimbikus területek és a vizuális asszociációs áréák zárt hálózatu kölcsönhatásának terméke. A narcolepsia az álmodás időzítésének és szabályozásának zavarával jellemezhető. Narcolepsiában a hypnagog hallucinációk az alváskezdeti REM-ek vagy REM-szerű folyamatok hatására fokozott intenzitású, időben elnyúló élményekké válnak, amelyek hallucinációkként törhetnek be az ébrenlét állapotába, és az éjszakai álmok jellegét öltik magukra. Az éjszakai álmok viszont rövidebbek, gyakran tartalmi törések által megszakítottak és kevésbé bizarrak. A hypnagog és hypnopompicus hallucinációkat, valamint az éjszakai álmokat a szokásosnál gyakrabban kíséri a reflektív tudatosság részleges megtartottsága. Ezek a sajátosságok összefüggésbe hozhatóak az alvásszabályozás zavarával, amit a REM-alvás időzítésének és konszolidációjának hiánya, valamint a gyakori mikroébredések jellemeznek.

FOGALMAK, DEFINÍCIÓK

Aktiváció-szintézis elmélet: az álmodás jelenségét a REM-alvás alatti központi idegrendszeri történésekkel magyarázó felfogás, amely szerint az álmok egy agytörzsi sejtcsoport által előidézett agykérgi aktiváció hatására jönnek létre. Az elmélet szerint serkentettséget élményekké szervező és megváltozott üzemmódban lévő agy viszi véghez a szintézist, a benne felhalmozott emléknymok segítségével.

Allél: két, egymásnak megfelelő, csak antigéntulajdonságaiban eltérő, fehérjét kódoló (tulajdonságért felelős) gén egymásnak allélja (Andó 1986).

Álmosság: az alvás és az éberség közti tudatállapot. Csökkent éberségi szint, csökkent alváslatencia, rövid alvási epizódok az EEG-n, csökkent kognitív és figyelmi teljesítmény, csökkent kreativitás és absztrakciós készség, esetleg konfúzió jellemzi („frontálsziché”).

Álom: az alvás közbeni összefüggő érzékelés, érzékeléssor. Legtöbbször képi jellegű, de az egyéb érzékszervi modalitásokat is érintheti.

Álomittasság: a hypersomnia speciális formája, amelyben, ébredés után, a teljes éberséget tartósan nem képes elérni az érintett. Bizonytalanság, kábultság, tájékoztatlanság és automatikus magatartás jellemzik. Legtöbbször alvásdeprivációval vagy alvásbetegséggel társul, de ilyenek hiányában tudatos tényező gyanítható.

Alvás disszociációs jelenség: fogalma abból a feltevésből vezethető le, hogy az alvás egyes összetevői, amelyek mozaiksze-

rúen együtt fellépve egy-egy létállapotot alakítanak ki (pl. REM-alvás = alvásnak megfelelő magatartás, álmodás, gyors szemmozgások, gyors téta EEG, a harántcsíkolt izomzat tónusvesztett állapota; lassú hullámú alvás = alvásmagatartás, lassú EEG, megtartott izomtónus; éberség = éber tudat, gyors EEG, megtartott izomtónus stb.) önállóan, egymástól függetlenül vagy egymáshoz képest eltolva jelenhetnek meg. Ilyen jelenségeket egyes parasomniákban és a narcolepsiában, de függetlenül is láthatunk.

Alváslatencia: az alváshoz való nyugalomba helyezkedés időpontjától az első nonREM- (beleértve az 1. stádiumig) vagy REM-alvásig eltelt idő (Richardson et al. 1978).

Alvás: az éberség periodikus és részleges felfüggesztődése a vegetatív és hormonális működés együttes megváltozásával.

Alvási paralysis: alvási bénulás, Kinnier Wilson (1928) elnevezése az alvás-ébrenlét határán észlelt rövid, epizodikus mozgásképtelenségre. A rendellenességet először Weir Mitchell (1876) írta le „night palsy” néven.

Alváskezdeti REM (Sleep-onset REM, SOREM): a REM-alvás az alvás kezdetét követő első 20 percen belül kialakul (a fiziológiai alvásciklusban az első REM-periódus kb. 1-1,5 órával az elalvás után jelenik meg). Vogel írta le (1960). Előfordul maior depresszióban, restless legs szindrómás nőkben, obstruktív alvási apnoe és felső légúti rezisztencia szindrómában, REM-szuppressziót okozó szerek elhagyása után, valamint egészségesekben is, nagyon rendetlen alvásrítmus mellett.

Aminerg demoduláció: REM-alvásban a centrális noradrenalin- és a szerotonintranszmisszió felfüggesztődésére és ennek hatásaira alkotott műszó.

Autoszimbolizmus: a gondolkodásra és/vagy ébrenmaradásra irányuló erőfeszítés megjelenése a hypnagog hallucinációkban. A Silberer-jelenség egy sajátos változata.

Bizarrság: jelen összefüggésben az álmok egyik meghatározó sajátossága, amit a szakirodalomban általában a valószínűtlen társítások, a témaváltások és tartalmi törések, valamint az expliciten kifejezett bizonytalanságok megjelölésére használnak.

Cataplexia: affektív tónusvesztéses roham vagy Lachschlag-nevetésre, érzelmi, indulati ingerre a beteg, tiszta tudat mellett,

hirtelen elveszti harántcsíkolt izomzatának tónusát mindenütt vagy egyes területeken. A rekesz- és a szemmozgató izomzat szinte soha nem érintett. A nappali aluszékonysággal való társulást Löwenfeld (1902) ismerte fel, a „cataplexiás inhibíció” nevet Henneberg adta (1916), a cataplexia név Adie-től (1926) származik.

Circadián: nap körüli; napnyi, kb. 24 órás (circa + dies). A circadián ritmus az éjszakai alvás és a nappali ébrenlét periodikus váltakozása. Használatos a semicircadián ritmus kifejezés a 12 órás alvás-ébrenlét ritmus jellemzésére; ennek a ritmusnak a következménye az ebéd utáni éberségcsökkenés.

DLA: dog leukocytia antigén.

Domináns: az utódokban nem minden szülői tulajdonság nyilvánul meg. Az allélok közül az a gén, amelyik egyedül (ha az adott egyén arra a génre heterozigóta) is megnyilvánul, domináns; amelyik nem nyilvánul meg egyedül, csak akkor, ha párossal, mindkét szülőtől öröklötten van jelen (arra a génre az egyén homozigóta), recesszív (Andó 1986).

Dorzális ébresztőrendszer: a retikuláris aktiváló rendszer thalamuson keresztül vezető ága, amely a bazális ganglionok közreműködésével hoz létre globális kérgi aktivációt.

Dorzális raphe: a szerotonint termelő agytörzsi magvak egyike a híd-mesencephalon határon. Elsősorban felszálló projekciói vannak.

Dyssomnia: az alvás megkezdésének, fenntartásának zavara vagy túlzott aluszékonyság.

EEG: electroencefalográfia.

Enhancer: egy DNS-szekvencia, amely függetlenül saját helyzetétől (orientációjától vagy pozíciójától) képes arra, hogy egy génből átíródó RNS mennyiségét adott sejten belül növelje.

Epizodikus memória: tények és események rögzítésére és tárolására szakosodott emlékezeti rendszer, amely az információt a téri és idői kontextussal együtt, azzal integráltan alakítja emléknymokká. (Emlékeim vannak arról, hogy tavaly szilveszterkor kikel és hol mulattam, vagy hogy X. Y. személy mit csinált és mondott. Ezek téri és idői támpontokat is tartalmazó és azok alapján szerveződő emlékek. Ezzel szemben az a tudás, hogy az év melyik

napján van szilveszter, általában nem tartalmazza e tudás megszerzésének téri és idői viszonyait. December 31-én van, de nem tudom, hogy ezt mikor és hol hallottam, valaki mondta, vagy olvastam stb. Utóbbi emlék nem az epizodikus memória része.)

Egzekutív funkciók: a frontális lebenyek által megvalósuló magasrendű szabályozás, ami a szándékok és az iniciatíva létrejöttében, a viselkedés tervezésében, a célirányos cselekvésben és a hatékony kivitelezésben nyilvánul meg.

FDG-PET: (Fluoro-desoxy-glucose pozitron emissios tomographia): a PET-vizsgálatok azon formája, amelyben a regionális agyi glükózfelhasználás, tehát a metabolizmus alapján következtetnek az agy egyes területeinek aktivitására.

Fenotípus: a gének megnyilvánulási alakja (pl. szemszín, hisztokompatibilitási antigén elsődleges szerkezete) vagy jellemző tulajdonság (Andó 1986).

G protein coupled receptor: a sejtmembránhoz kötött receptorok hét fehérjecsaládhoz tartoznak: (1) csatornareceptorok, (2) tirozin-kináz receptorok, (3) guanylate cyclase receptorok, (4) szerine/ treonine-kináz receptorok, (5) citokin receptorok, (6) receptorok, amik guanozin trifoszfáthoz kapcsolódnak (GTP)-kötő fehérjék és (7) G proteinhez kötött receptorok. Ez a legnépesebb család, amely gerincesekben 1–2 ezer tagot számlál (a génállomány 1%-a) (Bockaert 2001).

H-reflex (Hoffmann-reflex): a szenzomotoros idegek szubmaximális ingerlése, amely motoros választ még nem vált ki, izomkontrakciót hoz létre sokkal nagyobb latenciával, mint a motoros válaszé lenne. Alapja, hogy az elektromos ingerlés az izomorsó érző idegén (amely az ínreflex aktivációjában is aktív) bejut a gerincvelőbe, a mellső szarvban a motoros sejtre átkapcsolódik, és a motoros rostot át visszajut az izomig, tehát a H-reflex az ínreflex kör elektromos megjelenítése. Leggyakrabban az S1 gyöki laesiók és polyneuropathiák diagnózisában használják (Victor 2001).

Haplotípus: a gének összessége a genotípus, amely az anyai és apai kromoszómákhoz kötötten egy-egy haplotípus formájában öröklődik (Andó 1986).

Hardy-Weinberg-egyensúly: a populációban egy lókuszt alléljai, a megfelelő feltételek között, meghatározott és állandó gyakorisággal fordulnak elő (Petrányi 1986).

Heterozigóta: ha két gén (és így az általuk kódolt két fehérje) egymástól különbözik, akkor az egyed az adott génre nézve heterozigóta (Andó 1986).

Hisztokompatibilitási (transzplantációs) antigének: a szövetösszeférhetőségi viszonyt (kompatibilitást) meghatározó, sejtmembránhoz kötött antigének, amelyek a szervezet egyediségére jellemzők. Az I. osztály antigénjei emberben a szerológiaiilag meghatározható HLA A, B és C molekulák. A II. osztály antigénjei – a lymphocyták által felismerhető – HLA D és DR molekulák. A II. osztály antigénjeit immune response associated (Ia) antigéneknek is nevezik, mert az azokat determináló gének az immunreaktivitás régió területén találhatók (Petrányi 1986).

HLA: human leukocyta antigén.

Homológ rekombináció: a kromoszóma homológ szakaszain végbemenő esemény, amely a DNS eltörése és újraegyesítése révén megy végbe, a transzgenikus modellekben használt technika, amelynek lényege, hogy létező géneket „kiütnek”, és módosított (más) génnel helyettesítenek (Segen 1992).

Homozigóta: ha két gén és (és így az általuk kódolt két fehérje) azonos, akkor az egyed az adott génre nézve homozigóta (Andó 1986).

Hypersomnia: túlzott nappali aluszékonyosság, alvási rohamok vagy álomittasság, amely legalább 1 hónapig tart, naponta vagy epizodikusan hosszabb időintervallumban ismétlődik. Nehézséget okoz a munkahelyi teljesítmény és a szociális élet terén, ez depresszióhoz, izolációhoz is vezethet (Lichstein et al. 1994).

Hypnagog (és hypnopomp) hallucinációk: az alvás-ébrenlét határán, nem teljes éberség idején megjelenő álmok, amelyeket az érintett személy, mivel részben ébren van, valós percepcióként él át. Lehetnek vizuálisak, auditorosak, vestibularisak, szomatikusak. Az elnevezés: Maurytól származik (1848), a narcolepsziával való összefüggést Lhermitte és Tournay írták le 1927-ben.

Hypnagog: alvás előtti.

Hypnopomp (hypnopompikus): alvás utáni.

Insomnia: tünet, amelyben az alvás folyamata megzavart, tartama megrövidült.

Jel-zaj arány: a neuronális rendszerek működésében az információt hordozó kisülések és a spontán kisülések aránya.

Catalepszia: a felvett testhelyzet hosszabb ideig való megtartása pl. Parkinson-szindrómában vagy katatóniában; krisztalizáció; „catalepsiás hullamerevség”.

Kiméra: tűzokádó szörny az ógörög mitológiában, amelynek testében különböző állatok testének elemei kombinálódtak: a feje oroszlán, a teste nőstény kecske, a farka sárkány (néha több feje van). Typhon és Echidna gyermeke. A monda szerint a kis-ázsiai Lyciát rémuralma alatt tartotta, majd a monda szerint Bellephoron, a korinthuszi hős megölte.

Knockout: az egér knockout az egér genom (génállomány) módosítása homológ rekombináció technikával, amit az embrionális őssejteken végeznek el. A módosítás következtében a módosított (kiütött, inaktívált) génszakaszt nem/másként tartalmazó utódok születnek. Ez lehetővé teszi a károsított (knockout) génszakasz működésének tanulmányozását, normál és kóros folyamatok megismerését állatmodell segítségével (Mansouri 2001).

Kóros álmoság: a szokásos éberség idején betörő ellenállhatatlan álmoság-elalvás.

Kölcsönös interakció hipotézise: az alvás ultradián, nonREM-REM-ciklusainak szabályozására vonatkozó elképzelés, mely szerint az agytörzs cholinerg és monoaminerg (noradrenerg és szerotoninerg) neuroncsoportjainak váltakozó dominanciája felel az alvásciklusok létrejöttéért. Az elmélet szerint a monoaminerg neuronok tónusosan gátolják a cholinerg neuronokat az agytörzsben. NonREM-alvásban a monoaminerg rendszer aktivitása fokozatosan csökken, majd a REM-fázisok idején megszűnik. Ekkor felszabadulnak az addig gátlás alatt álló cholinerg neuronok, és intenzív burst-szerű tüzelésük előidézi a REM-alvás ismert neurobiológiai jegyeit.

Lassú hullámú alvás: az alvásidő $3/4$ -ét kitevő alvás. Az EEG háttértevékenység lassú, és a négy stádiumon át mélyülve egyre

lassúbb, diffúz delta aktivitásig. Elsősorban a testi helyreállító-dás időszaka.

Laterodorsalis tegmentalis nucleus: a REM-alvás beindításában és fenntartásában szerepet játszó hídi cholinerg mag.

Linkage disequilibrium (kapcsoltsági egyensúly felbomlás): a populációban, ha mindegyik gén független lenne egymástól, alléljaik gyakorisága a Hardy-Weinberg-törvény alapján külön-külön kerülne egyensúlyi helyzetbe, és a szelekció, a mutáció és más egyensúlyi helyzetet megváltoztató hatások is önállóan érvényesülnének rajtuk. A gének azonban kromoszómalokalizációjuk alapján egymással kapcsoltsági viszonyban vannak. Ez azt eredményezi, hogy egyes allotípusaik a véletlenszerű együttes előfordulási gyakoriságnál jóval több esetben találhatóak együtt, egy haplotípusban. A két tulajdonság vártnál nagyobb mértékű együttes előfordulását a kapcsoltsági egyensúly felbomlás fejezi ki (Petrányi 1986).

Locus coeruleus (Kék hely): az agytörzs noradrenerg neuronjainak nagy részét tartalmazó mag a hídban.

LSD: lizergsavas-dietilamid; a legerősebb hallucinogén hatású vegyület a jelenleg ismertek közül. Néhány mikrogrammja órákig tartó, elsősorban vizuális hallucinációkat és érzékszervi csalódásokat okoz. Vegyi szerkezete a szerotoninéhoz hasonló, és akutan kötődik több szerotoninreceptorhoz. Állatkísérletes tapasztalatok szerint leállítja a raphe magok neuronjainak tüzelését, amit autoreceptorok aktiválásával és más feedback mechanizmusokkal magyaráznak.

Meszkalin: az LSD-hez hasonló szerkezetű és hatásmechanizmusú, de annál gyengébb hatású hallucinogén vegyület.

MHC (major histocompatibility complex): géncsaládok összessége, amelyek felelősek az egyedi (saját) hisztokompatibilitási (transzplantációs) antigének és több fontos immunreakcióban szerepet játszó faktor vagy tényező meghatározásáért (fő hisztokompatibilitási rendszer). Része a 6. kromoszómán található HLA-régió (Petrányi 1986).

Mutáció: akkor következik be, amikor a DNS nukleotidszekvenciája megváltozik. Lehet pontmutáció – egy nukleotid válto-

zik meg; szubsztitúció – egy bázis helyettesítése a másikkal; deléció – egy bázis kiesése, addíció – új bázis beépülése. Ha a kromoszóma nagyobb darabjára terjed ki, kromoszomális mutáció/aberráció (Andó 1986).

Narcolepsia: a görög narké (kábultság, tompaság) és lepszia (elvenni) szavakból származik Jean Edouard Gélineau névadása alapján. Ennek megfelelően kábultságrohamot jelent; a betegség mellett magát az alvásrohamokat is nevezik így.

Neurotranszmitter: idegsejtek közötti kémiai hírvivő.

Noradrenalin: a biogén aminok csoportjába tartozó neurotranszmitter. A dopaminból szintetizálódik dopamin-béta-hidroxiláz hatására. Legnagyobb részt az agytörzsben a locus coeruleusban termelődik, de az innen eredő neuronok gazdagon mellett magát az alvásrohamokat is nevezik így.

Nucleus pedunculopontinus tegmentalis (pedunculopontin tegmentalis mag): a REM-alvás beindításában és fenntartásában szerepet játszó hídi cholinerg mag.

Ösejt: bármely primitív sejt, amely képes osztódás során önmagával azonos utódsejteket és differenciálódásra képes sejteket létrehozni. Ilyen sejtek a fiatal embrióban és a felnőtt csontvelőben találhatók. Fontos tulajdonságuk a pluripotencia, vagyis hogy bármely irányba képesek differenciálódni (Segen 1992).

Parasomnia: az elalvási és felébredési folyamatok kisiklásából, a lassú hullámú és REM-alvás egyes funkcióinak disszociációjából származó zavarok, vegetatív jelenségek és mozgások alvás alatt.

PGO-hullámok (ponto-geniculo-occipitalis hullámok): állatkísérletekben REM-alvás alatt regisztrálható nagyfeszültségű ki-sülések, amelyek a híd cholinerg központjaiban erednek, és a thalamus nucleus geniculatus laterálisán keresztül az occipitalis kéregbe vetülnek. Újabb adatok szerint más kérgi területekre (entorhinalis kéreg, hippocampus) is kiterjednek. Embernél nem sikerült egyértelműen kimutatni jelenlétüket, de feltételezik, hogy az alapjukat képező neurális folyamatok az emberi REM-alvásnak is sajátjai.

Polimorfizmus: amennyiben egyes gének több mutáció révén allélvariánsokkal rendelkeznek, polimorf lokuszról, következésképpen a meghatározott fehérje polimorfizmusáról beszélünk (Andó 1986).

Poliszomnográfia: sokcsatornás, alvás idején végzett folyamatos elektrofiziológiai regisztráló módszer, amellyel tesztöleget élet-tani paraméterek változása követhető, jellemezhető. A klasszikus Rechtschaffen–Kales-féle poliszomnográfia alapkövetelménye az EEG, az electromyographia (EMG) és az EOG (electrooculographia) együttes regisztrálása.

Prefrontális leukotómia: az 1940-es években bevezetett pszichokirurgiai beavatkozás, amelynek során a frontális lebeny subcorticalis összeköttetéseit metszik át.

Primer vizuális área (elsődleges látókéreg): a látókéreg azon része, amely közvetlen bemenetet kap az érzékszervi ingerek továbbításában részt vevő thalamus magoktól (elsősorban a corpus geniculatum lateralétől). A látási ingerek elsődleges feldolgozása, a látásérzékelés a feladata. Az occipitalis kéregben ezt a területet, funkciója alapján V1, V2 és V3 megnevezésekkel illetik, amelyek hozzátvetőleg a Brodman 17., 18. és 19. mezőknek felelnek meg.

Reflektív tudatosság az álmokban: az álmodó meggyőződése, mely szerint az általa aktuálisan megtapasztalt élmények nem valóságosak, hanem csupán álmok (ld. még **világos álmodás**).

Rekombináns DNS-technológia: egy szervezet valamely, vizsgált fehérjét kódoló génjét egy másik szervezet genomjába juttatják. Ennek három lépése van: restrikciós endonukleázzal kihasítják a vizsgálandó DNS-szakaszt; az „utazó” DNS-t hozzácsatolják egy „vektor” DNS-hez; a keletkezett hibrid molekulát egy aktívan reprodukálódó gazdasejtbe juttatják, amely a bejuttatott génből számos másolatot készít a keletkező sejtekben (Segen 1992).

Relatív rizikó (relatív kockázat): matematikailag kifejezett értéke a megbetegedés előfordulásának abban az egyénben, aki rendelkezik valamivel (akire jellemző valami), szemben azzal, aki ezzel nem rendelkezik (nem jellemző rá).

REM-alvás: a Rapid Eye Movements (gyors szemmozgások) stádiuma, amit Aserinsky és Kleitman fedezett fel. Paradox alvásnak is nevezik, mert nehéz ébreszthetőség, tehát „mély”-nek tartható alvás mellett az EEG relatíve gyors. Ez az álmodás fázisa. Jellegzetes élettani jellemzői alapján – hiányzó harántcsíkolt izomtónus, gyors szemmozgások, gyors kérgi aktivitás – külön létállapotnak nevezhetjük.

Silberer-jelenség: a hypnagog hallucinációk azon formája, amelyek során az alvásba zuhant személy elalvás előtti gondolatai számára is nyomon követhető formában alakultak képekké. A jelenséget Herbert Silberer bécsi orvos írta le, és később róla is nevezték el.

Sleep inertia: átmeneti hipovigilancia, zavartság, a viselkedés tájékozatlansága, gyengült kognitív és szenzoros-motoros teljesítmény közvetlenül ébredés után (Ferrara et al. 2000).

Somnologia: alvástudomány.

Somnus: alvás (latin).

Startle (ijedtség) reflex: a váratlan, esetleg ijesztő ingerre bekövetkező ugrás, megrándulás (a normál) startle reflex. Nehézséget jelenthet az egyszerű myoclonustól való elkülönítése, ezt generalizált jellege és külső ingerekkel való erős összefüggése teszi lehetővé. Kóros fokozottságát a hirtelen megrándulás extrém hevessége, az ebből adódó elesések, esetleg sérülések, hangadások, valamint a reflex kifáradásának hiánya jelentik. Számos betegségben kóros; legjellemzőbben a startle betegségben (ún. hyperexplexia vagy hyperekplexia) és ennek öröklődő formájában, a jumping Frenchmen of Maine nevű szindrómában (Victor-Ropper 2001).

Szemantikus memória: általános ismeretanyagból felépülő, hierarchikus fogalmak és a közöttük levő összefüggések alapján szervezett emlékezeti rendszer, amely (már) nem tartalmazza a tudás megszerzésének téri és idői feltételeit. (Például: Tudom, hogy a veréb madár, de nem tudom, hogy ennek a tudásnak mikor és hogyan jutottam a birtokába.)

Szerotonin (5-hidroxi-triptamin): a biogén aminok csoportjába tartozó neurotranszmitter. Triptofánból szintetizálódik tript-

tofán-hidroxiláz hatására. Köztes elemként 5-hidroxi-triptofán keletkezik, amit az L-aromatikus aminosav dekarboxiláz enzim alakít 5-hidroxi-triptaminná (5-HT), ami a szerotonin kémiai neve. Legnagyobbrészt az agytörzs raphe magvaiban (dorsalis, medialis, pontin raphe, raphe obscurus, raphe magnus, raphe pallidus) szintetizálódik. A noradrenalinhoz hasonlóan számos kérgi és kéreg alatti terület beidegzésében kimutatható.

Transzkripció: a DNS messenger RNS-re (mRNS) való átírása a sejtmagban; a sejtmagban tárolt DNS-ben történt információ dekódolásának egyik lépése (Andó 1986).

Transzgenikus: olyan élőlény, amelynek génállományába idegen örökítő anyagot (génszakaszt, DNS-t) juttattak (Gordon 2001).

Transzláció: az RNS-ben lévő információnak a fehérje aminosav sorrendjére való átfordítása a citoplazmában vagy a riboszómákon (Andó 1986).

Ultradián: napon túli, napon kívüli ritmus: az éberség néhány órás, szabályszerű ingadozására utalnak így.

Ventrális ébresztőrendszer: a retikuláris aktiváló rendszer bazális előagyon keresztül vezető ága, amely a bazális előagyi cholinerg neuroncsoportok közreműködésével hoz létre globális kérgi aktivációt.

Világos álmodás: az a képesség, amelynek révén a személy álmodás közben azonosítani tudja saját élményeinek mibenlétét, és tudatában van annak, hogy amit átél, az csupán egy álom. A világos álmodás képessége tudatos gyakorlással kialakítható és fejleszthető (ld. még **reflektív tudatosság az álmokban**).

Vizuális asszociációs áréák: a vizuális ingerek magasabb rendű feldolgozásában, az észlelési kép kialakításában és annak az emlékekkel való illesztésében részt vevő területek, amelyek a primer vizuális áréaktól kapnak aktuális vizuális információkat hordozó bemenetet. Alsó temporális és parietális területeket ölelnek fel (hozzávetőlegesen a Brodman 20., 21., valamint 7. mezőket).

MELLÉKLET

AZ ALVÁSZAVAROK NEMZETKÖZI OSZTÁLYOZÁSA

(Az International Classification of Sleep Disorders 1997-es felosztása alapján)

I. Dyssomniák

A. Intrinsic alvászavarok:

psychophysiologiai insomnia, alvás mysperceptio, idiopathiás insomnia, narcolepsia, visszatérő (recurrens) hypersomnia, idiopathiás hypersomnia, post-traumás hypersomnia, obstructív alvási apnoe szindróma, centrális alvási apnoe szindróma, centrális alveolaris hypoventillációs szindróma, periodikus végtagmozgási rendellenesség, nyugtalan lábak szindróma, máshová nem sorolható intrinsic alvászavar

B. Extrinsic alvászavarok:

nem megfelelő alváshigiéne, környezeti eredetű alvászavar, magaslati insomnia, alkalmazkodási nehézség okozta alvászavar, elégtelen alvás szindróma, gyermekkori, helytelen elalvásszoktatással kapcsolatos elalvási zavar, elalvási nehézség, ételallergia okozta insomnia, éjszakai evés, ivás szindróma, altatószerfüggő alvászavar, stimulánsfüggő alvászavar, alkoholfüggő alvászavar, toxin okozta alvászavar, máshová nem sorolható extrinsic alvászavar

C. Circadián ritmuszavar okozta alvászavarok:

időzónaváltás (jet lag) szindróma, több műszakos munka okozta alvászavar, szabálytalan alvás-ébrenléti ritmus,

késő alvásfázis szindróma, siető alvásfázis szindróma, nem 24 órás alvás-ébrenléti zavar, máshová nem sorolható circadián ritmuszavar okozta alvászavar (NOS)

II. Parasomniák

A. Ébredési zavarok:

zavart ébredés, alvajárás, night terror – éjszakai felrettenés

B. Az alvás-ébredés átmenetének zavarai:

ritmikus mozgászavar, elalvási myoclonus, beszéd alvás közben, éjszakai lábgörcsök

C. REM-parasomniák:

rémálom (lidérces álom, nightmare), alvási paralysis, az alvásfüggő penis erectio zavar, alvásfüggő fájdalmas erectio, REM alatti sinuscsomó leállás (szívmegállás), REM magatartási zavar

D. Egyéb parasomniák:

alvási bruxismus, enuresis nocturna, alvásfüggő rendellenes nyelés, éjszakai paroxysmalis dystonia, hirtelen megmagyarázhatatlan éjszakai halál, elsődleges horkolás, csecsemőkori alvási apnoe szindróma, kongenitális centrális hypoventillációs szindróma, hirtelen csecsemőhalál szindróma, benignus csecsemőkori alvási myoclonus, egyéb, máshová nem sorolható parasomnia

III. Alvászavarok, amelyek pszichiátriai, neurológiai vagy egyéb betegségekkel társulnak

A. Pszichiátriai betegségekkel:

pszichózisok, hangulatzavarok, szorongásos zavarok, pánikzavar, alkoholizmus

B. Neurológiai betegségekkel:

agyi degeneratív betegségek, dementiák, Parkinson-szindróma, familiáris fatális insomnia, alvásfüggő epilepszia, elektromos státus epilepticus alvásban, alvásfüggő fejfájások

C. Egyéb betegségekkel:

álomkór, éjszakai kardiális ischaemia, krónikus obstruktív tüdőbetegség, alvásfüggő asthma, alvásfüggő gastrooe-

sophagealis reflux, peptikus gyomorfekély betegség, fibromyalgia

IV. Javasolt alvászavar-kategóriák

rövid alvás, hosszú alvás, részleges ébrenlét szindróma (subwakefulness syndrome), töredékes myoclonus, alvás alatti veritékezés, menstruációhoz társuló alvászavar, terhességhez társuló alvászavar, ijesztő hypnagog hallucinációk, alvásfüggő neurogén tachypnoe, alvásfüggő laryngospasmus, alvásfüggő fulladás szindróma

IRODALOM

- Abrahamson et al. 2001: Abrahamson, E. E., Leak, R. K., Moore, R. Y., The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport*, 12, 12(2):435–440.
- Achermann-Borbely 1997: Achermann, P., Borbely, A. E., Low-frequency (< 1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, 81(1):213–222.
- Aldrich 1989: Aldrich, M. S., Automobile accidents in patients with sleep disorders. *Sleep*, 12:487–494.
- Aldrich 1996: Aldrich, M. S., The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology*, 46(2):393–401.
- Aldrich-Naylor 1989: Aldrich, M. S., Naylor, M. W., Narcolepsy associated with lesions of the diencephalon. *Neurology*, 39(11):1505–1508.
- Aldrich et al. 1992: Aldrich, M. S., Hollingsworth, Z., Penney, J. B., Dopamine-receptor autoradiography of human narcoleptic brain. *Neurology*, 42(2):410–415.
- Aldrich et al. 1993: Aldrich, M. S., Hollingsworth, Z., Penney, J. B., Autoradiographic studies of post-mortem human narcoleptic brain. *Neurophysiol Clin*, 23(1):35–45.
- Aldrich et al. 1997: Aldrich, M. S., Chervin, R.D., Malow, B. A., Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep*, 20(8):620–629.
- Alila-Johansson et al. 2001: Alila-Johansson, A., Eriksson, L., Soveri, T., Laakso, M. L., Seasonal variation in endogenous serum melatonin profiles in goats: a difference between spring and fall? *J Biol Rhythms*, 16(3):254–263.
- Ambrogetti-Olson 1994: Ambrogetti, A., Olson, L. G., Consideration of narcolepsy in the differential diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Med J Aust*, 160(7):426–429.

- Andersen-Tufik 2000: Andersen, M. L., Tufik, S., Altered sleep and behavioral patterns of arthritic rats. *Sleep Res Online*, 3(4):161-167.
- Andó 1986: Andó I., Genetikai alapfogalmak. In: Petrányi Gy. (szerk.), *Az immungenetika alapjai*. Medicina, Budapest, 15-41.
- Arii et al. 2001: Arii, J., Kanbayashi, T., Tanabe, Y. et al., A hypersomnolent girl with decreased CSF hypocretin level after removal of a hypothalamic tumor. *Neurology*, 56(12):1775-1776.
- Arnulf et al. 2000: Arnulf, I., Bonnet, A. M., Damier, P. et al., Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*, 55(2):281-288.
- Asenbaum et al. 1995: Asenbaum, S., Zeitlhofer, J., Saletu, B. et al., Technetium 99m-HMPAO SPECT imaging of cerebral blood flow during REM sleep in narcoleptics. *J Nucl Med*, 36(7):1150-1155.
- Aserinsky-Kleitman 1953: Aserinsky, E., Kleitman, N., Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118, S 273-274.
- Babrock et al. 1976: Babrock, D. A., Narver, E. L., Dement, W. C. et al., Effects of imipramine, chlorimipramine, and fluoxetine on cataplexy in dogs. *Pharmacol Biochem Behav*, 5(6):599-602.
- Baraitser-Parkes 1978: Baraitser, M., Parkes, J., Genetic study of narcoleptic syndrome. *J Med Gen*, 15:154-159.
- Barnesa-Davida 2001: Barnesa, J., Davida, A. S., Visual hallucinaciones in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70:727-733.
- Barta et al. 2000: Barta, A., Batai, A., Kelemen, E. et al., Immunological importance of chimerism in transplantation: new conditioning protocol in BMT and the development of chimeric state. *Hum Immunol*, 61(2):101-110.
- Basile et al. 1999: Basile A. S., Hanus, L., Mendelson, W. B., Characterization of the hypnotic properties of oleamide. *Neuroreport*, 10(5): 947-951.
- Bassetti 1999: Bassetti, C., Narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol*, 1(4):291-298.
- Bassetti et al. 1996: Bassetti, C., Mathis, J., Gugger, M. et al., Parasomnia following paramedian thalamic stroke: a report of 12 patients. *Ann Neurol*, 39(4):471-480.
- Bassetti et al. 1997: Bassetti, C., Aldrich, M. S., Quint, D., Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial stroke. A prospective study of 39 patients. *Stroke*, 28(9):1765-1772.

- Benington et al. 1995: Benington, J. H., Kodali, S. K., Heller, H. C., Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Res*, 692(1-2):79-85.
- Besset et al. 1994: Besset, A., Tafti, M., Nobili, L., Billiard M., Homeostasis and narcolepsy. *Sleep*, 17(8 suppl):S29-34.
- Besset et al. 1998: Besset, A., Villemin, E., Tafti, M., Billiard, M., Homeostatic process and sleep spindles in patients with sleep-maintenance insomnia: effect of partial (21 h) sleep deprivation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 107(2):122-132.
- Billiard 1990: Billiard, M., Other hypersomnias. In: Thorpy, M. J., Marcel Dekker (eds), *Handbook of sleep disorders*. Ic.
- Billiard-Cadilhac 1985: Billiard, M., Cadilhac, J., Narcolepsie. *Rev Neurol (Paris)*, 141:8-9, 515-527.
- Billiard et al. 1983: Billiard, M., Besset, A., Cadilhac, J., The clinical and polygraphic development of narcolepsy. In Guilleminault, C., Lugaresi, E. (eds), *Sleep/Wake disorders: Natural History, Epidemiology and Long Term Evolution*. Rave Press, New York
- Billiard et al. 1986: Billiard M., Seignalet, J., Besset, A., Cadilhac, J., HLA-DR2 and narcolepsy. *Sleep*, 9:1(Pt 2):149-152.
- Billiard et al. 1994: Billiard, M., Pasquié Magnetto, V., Heckman, M. et al., Family studies in narcolepsy. *Sleep*, 17(8 Suppl):S 54-59.
- Bladin 2000: Bladin, P. F., Narcolepsy-cataplexy and psychoanalytic theory of sleep and dreams. *J Hist Neurosci*, 9(2):203-217.
- Blanco et al. 2001: Blanco, M., Lopez, M., Garcia-Caballero, T. et al., Cellular localization of orexin receptors in human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab*, 86:3444-3447.
- Bockaert 2001: Bockaert, J. G., Protein-coupled Receptors Encyclopedia of Life Sciences/ www.els.net Nature Publishing Group ©2001 Macmillan Publishers Ltd. Reg. No.785998 England
- Bódizs 2000: Bódizs R., Alvás, álom, bioritmusok. *Medicina*, Budapest
- Bogdan et al. 2001: Bogdan, A., Bouchareb, B., Touitou, Y., Ramadan fasting alters endocrine and neuroendocrine circadian patterns. Meal-time as a synchronizer in humans? *Life Sci*, 68(14):1607-1615.
- Bogousslavsky et al. 1991: Bogousslavsky, J., Regli, F., Delaloye, B. et al., Loss of psychic self-activation with bithalamic infarction. Neurobehavioural, CT, MRI and SPECT correlates. *Acta Neurol Scand*, 83(5):309-316.
- Boivin-Moltplaisir 1991: Boivin, D. B., Moltplaisir, J., The effects of L-dopa on excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology*, 41:1267-1269.

- Bonnet-Arand 2001: Bonnet, M. H., Arand, D. L., Arousal components which differentiate the MWT from the MSLT. *Sleep*, 24(4):441-447.
- Borbély 1998: Borbély, A., Das Geheimnis des Schlafs. Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung 1984 Deutsche Verlags-Anstalt GmbH, Stuttgart, Ausgabe für das Internet, 1998, A. Borbély, Universität Zürich. <http://www.unizh.ch/phar/sleep/buch/6-5.htm>
- Borbély-Achermann 1999: Borbély, A. A., Achermann P., Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*, 14(6):557-568.
- Borbély-Tobler 1989: Borbély, A. A., Tobler, I., Endogenous Sleep-Promoting Substances and Sleep Regulation. *Physiol Rev*, 69(2):605-670.
- Borbély et al. 1981: Borbély, A. A., Baumann, F., Brandeis, D. et al., Sleep deprivation: effect of sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 51(5):483-495.
- Bourgin et al. 2000: Bourgin, P., Huitron-Resendiz, S., Spier, A. D. et al., Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci*, 20(20):7760-7765.
- Braun et al. 1997: Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesenten, N. J. et al., Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. *Brain*, 120 (Pt 7):1173-1197.
- Braun et al. 1998: Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J. et al., Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science*, 279(5347):91-95.
- Broughton-Broughton 1994: Broughton, W. A., Broughton, R. J., Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep*, 17(8 Suppl):45-49S.
- Broughton-Mullington 1994: Broughton, R., Mullington, J., Chronobiological aspects of narcolepsy. *Sleep*, 17(8 Suppl):S 35-44.
- Broughton et al. 1981: Broughton, R. J., Ghanem, Q., Hishikawa, Y. et al., Life effects of narcolepsy in 180 patients from North America, Asia and Europe compared to matched controls. *Can J Neurol Sci*, 8:299-304.
- Browman et al. 1983: Browman, C. P., Gujavarty, K. S., Sampson, M. G. et al., REM sleep episodes during the maintenance of wakefulness test in patients with sleep apnea syndrome and patients with narcolepsy. *Sleep*, 6(1):23-28.
- Bruck-Pisani 1999: Bruck, D., Pisani, D. L., The effects of sleep inertia on decision-making performance. *J Sleep Res*, 8(2):95-103.
- Buchsbaum et al. 1989: Buchsbaum, M. S., Gillin, J. C., Wu, J. et al., Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life Sci*, 45(15):1349-1356.

- Buijs et al. 2001: Buijs, R. M., Chun, S. J., Nijijima, A. et al., Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. *J Comp Neurol*, 431(4):405–423.
- Buyse et al. 1993: Buyse, D. J., Monk, T. H., Reynolds, C. F. et al., Patterns of sleep episodes in young and elderly adults during a 36-hour constant routine. *Sleep*, 16(7):632–637.
- Cajochen et al. 2001: Cajochen, C. A., Knoblauch, V., Kräuchi, K. et al., Dynamics of frontal EEG activity, sleepiness and body temperature under high and low sleep pressure. *Neuroreport*, 12:2277–2281.
- Cambier et al. 1987: Cambier, J., Decroix, J. P., Masson, C., Auditory hallucinations in lesions of the brain stem. *Rev Neurol (Paris)*, 143(4):255–262.
- Cardinali 2000: Cardinali, D. P., The human body circadian: How the biologic clock influences sleep and emotion. *Neuroendocrinol Lett*, 21(1):9–15.
- Carlander et al. 1993: Carlander, B., Eliaou, J. F., Billiard, M., Auto-immune hypothesis in narcolepsy. *Neurophysiol Clin*, 23(1):15–22.
- Carlander et al. 1998: Carlander, B., Touchon, J., Billiard, M., L'Hyper-somme. *Narcolepsie-cataplexie (Syndrome de Gélinau)*. *Presse Med*, 27(34): 1748–1753.
- Carmelli et al. 2001: Carmelli, D., Bliwise, D. L., Swan, G. E., Reed, T., A genetic analysis of the Epworth Sleepiness Scale in 1560 World War II male veteran twins in the NAS-NRC Twin Registry. *J Sleep Res*, 10(1):53–58.
- Carscadon-Dement 1977: Carscadon, M. A., Dement, W. C., Sleep tendency: An objective measure of sleep loss. *Sleep Res*, 6:200.
- Cavallero-Cicogna 1993: Cavallero, C., Cicogna, P., Memory and dreaming. In: Cavallero, C., Foulkes, D. (eds), *Dreaming as Cognition*. Harvester Wheatsheaf, New York/London, 38–57.
- Cavallero et al. 1986: Cavallero, C., Cicogna, P., Bosinelli, M., Mnemonic activation in dream production. 8th Europ Cong Sleep Res, Szeged (Hungary), Abstracts book, 56.
- Cederberg et al. 1998: Cederberg, R., Nishino, S., Dement, W. C., Mignot, E., Breeding history of the Stanford colony of narcoleptic dogs. *Vet Rec*, 142(2):31–36.
- Challamel et al. 1994: Challamel, M. J., Mazzola, M. E., Nevsímalová, S. et al., Narcolepsy in children. *Sleep*, 17(8 Suppl):S 17–20.

- Chemelli et al. 1999: Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M. et al., Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 98(4):437-451.
- Chervin-Aldrich 2000: Chervin, R. D., Aldrich, M. S., Sleep onset REM periods during multiple sleep latency tests in patients evaluated for sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 161 (2 Pt 1):426-431.
- Chervin-Guillemineault 1995: Chervin, R. D., Guillemineault, C., Assessment of sleepiness in clinical practice. *Nat Med*, 1(12):1252-1253.
- Cheyne et al. 1999: Cheyne, J. A., Newby-Clark, I. R., Rueffer, S. D., Relations among hypnagogic and hypnopompic experiences associated with sleep paralysis. *J Sleep Res*, 8(4):313-317.
- Civelli-Zhou 2001: Civelli, O., Zhou, Q. Y., Dopamine Receptors: Molecular Pharmacology Encyclopedia of Life Sciences/www.els.net Nature Publishing Group ©2001 Macmillan Publishers Ltd. Reg. No. 785998 England
- Clavelou et al. 1995: Clavelou, P., Tournilhac, M., Vidal, C. et al., Narcolepsy associated with arteriovenous malformation of the diencephalon. *Sleep*, 18(3):202-205.
- Cohen 1974: Cohen, D. B., Toward a theory of dream recall. *Psychol Bull*, 81, 138-154.
- Coleman et al. 1982: Coleman, R. M., Roffwang, H. P., Kennedy, S. J. et al., Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis: a national cooperative study. *JAMA*, 247:997-1003.
- Comer et al. 2001: Comer, S. D., Collins, E. D., Fischman, M. W., Buprenorphine sublingual tablets: effects on IV heroin self-administration by humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 154(1):28-37.
- Conduit et al. 1997: Conduit, R., Bruck, D., Coleman, G., Induction of visual imagery during NREM sleep. *Sleep*, 20(11):948-956.
- Conesa 2000: Conesa, J., Geomagnetic, cross-cultural, and occupational faces of sleep paralysis: An ecological perspective. *Sleep and Hypnosis*, 2(3):105-111.
- Coren-Strain 1965: Coren, H. Z., Strain, J. J., A case of narcolepsy with psychosis (Paranoid State of Narcolepsy). *Comprehensive psychiatry*, 16(3):191-199.
- Couper-Logan 2001: Couper, F. J., Logan, B. K., GHB and driving impairment. *J Forensic Sci*, 46(4):919-923.
- Culebras 1992: Culebras, A., Neuroanatomic and neurologic correlates of sleep disturbances. *Neurology*, 42 (suppl 6):19-27.
- Cutrer et al. 2000: Cutrer, R., Pedemonte, M., Vanin, G. et al., Auditory deprivation modifies biological rhythms in the golden hamster. *Arch Ital Biol*, 138(4):285-293.

- Czeisler-Klerman 1999: Czeisler, C. A., Klerman, E.B., Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Prog Horm Res*, 54:97-130.
- Dahl et al. 1994: Dahl, R. E., Holttun, J., Trubnick, L., A clinical picture of child and adolescent narcolepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33(6):834-841.
- Dahmen et al. 2001: Dahmen, N., Bierbrauer, J., Kasten, M. et al., Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251(2):85-89.
- Dalal et al. 2001: Dalal, M. A., Schuld, A., Haack, M. et al., Normal plasma levels of orexin A (hypocretin-1) in narcoleptic patients. *Neurology*, 56(12):1749-1751.
- Daniels 1934: Daniels, L. E., Narcolepsy. *Medicine (Baltimore)* 13:1-102.
- Daniels et al. 2001: Daniels, E., King, M. A., Smith, I. E., Shneerson, J. M., Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res*, 10(1):75-81.
- Darko et al. 1995a: Darko, D. F., Mitler, M. M., Henriksen, S. J., Lentiviral infection, immune response peptides and sleep. *Adv Neuroimmunol*, 5(1):57-77.
- Darko et al. 1995b: Darko, D. F., Mitler, M. M., Prospero-GarcEDA, O., Henriksen, S. J., Sleep and Lentivirus Infection: Parallel Observations Obtained from Human and Animal Studies. *Advances in Neuroimmunology*, 5: 57-77.
- Date et al. 1999: Date, Y., Ueta, Y., Yamashita, H. et al., Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(2):748-753.
- Dauvilliers et al. 2001: Dauvilliers, Y., Neidhart, E., Lecendreux, M., MAO-A and COMT polymorphisms and gene effects in narcolepsy. *Mol Psychiatry*, 6:367-372.
- Dement-Kleitman 1957a: Dement, W. C., Kleitman, N., Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 9, S. 673-690.
- Dement-Kleitman 1957b: Dement, W., Kleitman, N., The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*, 53, 339-346.
- Dijk-Czeisler 1995: Dijk, D. J., Czeisler, C. A., Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci*, 15(5 Pt 1):3526-3538.

- Ditta et al. 1992: Ditta, S. D., George, C. F., Singh, S. M., HLA-D-region genomic DNA restriction fragments in DRw15 (DR2) familial narcolepsy. *Sleep*, 15(1):48-57.
- Doghramji et al. 1997: Doghramji, K., Mitler, M. M., Sangal, R. B. et al., A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103(5):554-562.
- Douglass et al. 1989: Douglass, A. B., Harris, L., Pazderka, F., Monozygotic twins concordant for the narcoleptic syndrome. *Neurology*, 39:140-141.
- Douglass et al. 1991: Douglass, A. B., Hays, P., Pazderka, F. et al., Florid refractory schizophrenias that turn out to be treatable variants of HLA-associated narcolepsy. *J Nerv Ment Dis*, 179(1):12-17.
- Douglass et al. 1993: Douglass, A. B., Shipley, J. E., Haines, R. F., Schizophrenia, narcolepsy, and HLA-DR15, DQ6. *Biol Psychiatry*, 34(11):773-780.
- Drake et al. 2000: Drake, C. L., Rice, M. F., Roehrs, T. A., Scoring reliability of the multiple sleep latency test in a clinical population. *Sleep*, 23(7):911-913.
- Dun et al. 2000: Dun, N. J., Le Dun, S., Chen, C. T., Orexins: a role in medullary sympathetic outflow. *Regul Pept*, 96(1-2):65-70.
- Dyken et al. 1994: Dyken, M. E., Yamada, T., Lin-Dyken, D. C. et al., Narcolepsy: unequivocal diagnosis after split-screen, video-polysomnographic analysis of a prolonged cataplectic attack. *Neurology*, 44(4):760-761.
- Estabrooke et al. 2001: Estabrooke, I. V., McCarthy, M. T., Ko, E. et al., Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci*, 21(5):1656-1662.
- Faraco et al. 1999: Faraco, J., Lin, X., Li, R. et al., Genetic studies in narcolepsy, a disorder affecting REM sleep. *J Hered*, 90(1):129-132.
- Ferrara-Gennaro 2000: Ferrara, M., De Gennaro, L. et al., The sleep inertia phenomenon during the sleep-wake transition: theoretical and operational issue. *Aviat Space Environ Med*, 71(8):843-848.
- Ferrara et al. 1999: Ferrara, M., Gennaro, L. D., Bertini, M., Selective Slow-Wave Sleep (SWS) Deprivation and SWS Rebound: Do We Need a Fixed SWS Amount per Night? *Sleep Research Online*, 2(1):5-19. <http://www.sro.org/1999/ferrara/15/>.
- Ferri et al. 1999: Ferri, R., Pettinato, S., Nobili, L. et al., Correlation dimension of EEG slow-wave activity during sleep in narcoleptic patients under bed rest conditions. *J Psychophysiol*, 34(1):37-43.

- Fisher 1991: Fisher, C. M., Visual hallucinations on eye closure associated with atropine toxicity. A neurological analysis and comparison with other visual hallucinations. *Can J Neurol Sci*, 18(1):18-27.
- Fosse 2000: Fosse, R., REM mentation in narcoleptics and normals: an empirical test of two neurocognitive theories. *Conscious Cogn*, 9(4): 488-509.
- Foulkes 1985: Foulkes, D., *Dremling: A Cognitive-Psychological Analysis*. Hillsdale, N. J., Lawrence Erlbaum
- Foulkes et al. 2000: Foulkes, N. S., Cermakian, N., Whitmore, D. et al., Rhythmic transcription: the molecular basis of oscillatory melatonin synthesis. *Novartis Found Symp*, 227:5-14; discussion 15-18.
- Freud 1986: Freud, S., *Álomfejtés*. Helikon, Budapest
- Furuta et al. 2001: Furuta, H., Thorpy, M. J., Temple, H. M., Comparison in symptoms between aged and younger patients with narcolepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55(3):241-242.
- Gallopín et al. 2000: Gallopín, T., Fort, P., Eggermann, E. et al., Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature*, 404 (6781):992-995.
- Galloway et al. 2000: Galloway, G. P., Frederick-Osborne, S. L., Seymour, R., Abuse and therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol*, 20(3):263-269.
- Gencik et al. 2000: Gencik, M., Dahmen, N., Wiczorek, S. et al., A prepro-rexin gene polymorphism is associated with narcolepsy. *Neurology*, 56(1):115-117.
- George-Singh 1991: George, C. F., Singh, S. M., Juvenile onset narcolepsy in an individual with Turner syndrome. A case report. *Sleep*, 14(3): 267-269.
- Good et al. 1989: Good, J. L., Barry, E., Fishman, P. S. et al., Posttraumatic narcolepsy: the complete syndrome with tissue typing. Case report. *J Neurosurg*, 71(5):Pt 1, 765-767.
- Gordo et al. 2001: Gordo, M. A., Recio, J., Sanchez-Barcelo, E. J., Decreased sleep quality in patients suffering from retinitis pigmentosa. *J Sleep Res*, 10(2):159-164.
- Gordon 2001: Gordon, J. W., *Transgenic Mice Production Encyclopedia of Life Sciences/www.els.net* Nature Publishing Group ©2001 Macmillan Publishers Ltd. Reg. No. 785998 England
- Gosselin et al. 1997: Gosselin, A., Montplaisir, J., Lesperance, P. et al., The effect of age on the MSLT in 137 patients with narcolepsy. *Sleep Research*, 26:368.

- Goswami 1998: Goswami, M., The influence of clinical symptoms on quality of life in patients with narcolepsy. *Neurology*, 50(Suppl 1):S31-36.
- Gottesmann 1999: Gottesmann, C., The neurophysiology of sleep and waking: intracerebral connections, functioning and ascending influences of the medulla oblongata. *Prog Neurobiol*, 59(1):1-54.
- Greco-Shiromani 2001: Greco, M. A., Shiromani, P. J., Hypocretin receptor protein and mRNA expression in the dorsolateral pons of rats. *Mol Brain Res*, 88, 176-182.
- Green-Besharse 1996: Green, C. B., Besharse, J. C., Identification of a novel vertebrate circadian clock-regulated gene encoding the protein in nocturnin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93, 14884-14888.
- Gritti et al. 1998: Gritti, I., Mariotti, M., Mancina, M. et al., GABAergic and cholinergic basal forebrain and preoptic-anterior hypothalamic projections to the mediodorsal nucleus of the thalamus in the cat. *Neuroscience*, 85(1):149-178.
- Gronfier et al. 1999: Gronfier, C., Simon, C., Piquard, F. et al., Neuroendocrine processes underlying ultradian sleep regulation in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(8):2686-2690.
- Grunhaus et al. 1996: Grunhaus, L., Shipley, J. E., Eiser A. et al., Polysomnographic studies in patients referred for ECT: pre-ECT studies. *Convuls Ther*, 12(4):224-231.
- Guilleminault-Grumet 1986: Guilleminault, C., Grumet, C. et al., HLA-DR2 and narcolepsy: not all narcoleptic-cataplectic patients are DR2 [letter] *Hum Immunol*, 17(1):1-2.
- Guilleminault-Pelayo 1988: Guilleminault, C., Pelayo, R., Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol*, 43(1):135-142.
- Guilleminault et al. 1975: Guilleminault, C., Billiard, M., Montplaisir, J. et al., Altered states of consciousness in disorders of daytime sleepiness. *J Neurol Sci*, 25:377-393.
- Guilleminault et al. 1993: Guilleminault, C., Quera-Salva, M. A., Goldberg, M. P., Pseudo-hypersomnia and pre-sleep behaviour with bilateral paramedian thalamic lesions. *Brain*, 116:1549-1563.
- Guilleminault et al. 1998: Guilleminault, C., Leger, D., Philip, P. et al., Nocturnal wandering and violence: review of a sleep clinic population. *J Forensic Sci*, 43(1):158-163.
- Haimov-Lavie 1997: Haimov, I., Lavie, P. et al., Circadian characteristics of sleep propensity function in healthy elderly: a comparison with young adults. *Sleep*, 20(4):294-300.

- Hakkanen et al. 1999: Hakkanen, H., Summala, H., Partinen, M., Blink duration as an indicator of driver sleepiness in professional bus drivers. *Sleep*, 22(6):798-802.
- Halász-Janszky 1998: Halász P., Janszky J., Alvászavarok. In: Füredi (szerk.), *Pszichiátria magyar kézikönyve*. Medicina, Budapest 388-405.
- Hara et al. 2001: Hara, J., Beuckmann, C. T., Nambu, T., Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron*, 30(2):345-354.
- Harsh et al. 2000: Harsh, J., Peszka, J., Hartwig, G. et al., Night-time sleep and daytime sleepiness in narcolepsy. *J Sleep Res*, 9(3):309-316.
- Hendricks et al. 2000: Hendricks, J. C., Sehgal, A., Pack, A. I., The need for a simple animal model to understand sleep. *Prog Neurobiol*, 61(4):339-351.
- Hobson 1988: Hobson, J. A., *The Dreaming Brain*. Basic Books, New York
- Hobson 1999: Hobson, J. A., Arrest of firing of aminergic neurones during REM sleep: implications for dream theory. *Brain Res Bull*, 50(5-6):333-334.
- Hobson-McCarley 1977: Hobson, J. A., McCarley, R. W., The brain as a dream-state generator: An activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiat*, 134, 1335-1368.
- Hobson et al. 1986: Hobson, J. A., Lydic, R., Baghdoyan, H. A., Evolving concepts of sleep cycle generation. From brain centers to neural populations. *Behav Brain Sci*, 9, 371-448.
- Hobson et al. 1998: Hobson, J. A., Stickgold, R., Pace-Schott, E. F., The neuropsychology of REM sleep dreaming. *Neuroreport*, 9:R1-R14.
- Hobson et al. 2000: Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F., Stickgold, R., Dreaming and the brain: Toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behavioral and Brain Sciences*, 23(6):793-842.
- Honda et al. 1983: Honda, Y., Asaka, A., Tanaka, Y. et al., Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. *Sleep Res*, 12:254.
- Honda et al. 1984: Honda, K., Komoda, Y., Nishida, S. et al., Uridine as an active component of sleep-promoting substance: its effects on nocturnal sleep in rats. *Neurosci Res*, 1(4):234-252.
- Honda et al. 1986: Honda, Y., Juji, T., Matsuki, K., HLA-DR2 and Dw2 in narcolepsy and in other disorders of excessive somnolence without cataplexy. *Sleep*, 9:1 (Pt 2) 133-142.
- Honda et al. 1994: Honda, K., Komoda, Y., Inoue, S. et al., Oxidized glutathione regulates physiological sleep in unrestrained rats. *Brain Res*, 632 (2):253-258.

- Honda et al. 1997: Honda, K., Riehl, J., Inoue, S. et al., Central administration of vitamin B12 aggravates cataplexy in canine narcolepsy. *Neuroreport*, 8(18):3861-3865.
- Honda et al. 1999: Honda, K., Riehl, J., Mignot, E. et al., Dopamine D3 agonists into the substantia nigra aggravate cataplexy but do not modify sleep. *Neuroreport*, 10(17):3717-3724.
- Hong et al. 1995: Hong, C. C., Gillin, J. C., Dow, B. M. et al., Localized and lateralized cerebral glucose metabolism associated with eye movements during REM sleep and wakefulness: a positron emission tomography (PET) study. *Sleep*, 18(7):570-580.
- Howland 1997: Howland R. H., Sleep-onset rapid eye movement periods in neuropsychiatric disorders: implications for the pathophysiology of psychosis. *J Nerv Ment Dis*, 185(12):730-738.
- Hublin et al. 1991: Hublin, Ch., Partinen, M., Koskimies, S., Familial narcolepsy in Finland. *Acta Neurol Scand*, 83(6):388-393.
- Hublin et al. 1994a: Hublin, C., Matikainen, E., Partinen, M. et al., Autonomic nervous system function in narcolepsy. *J Sleep Res*, 3(3): 131-137.
- Hublin et al. 1994b: Hublin, Ch., Partinen, M., Kaprio, J. et al., Epidemiology of narcolepsy. *Sleep*, 17:7-12.
- Hublin et al. 1994c: Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M. et al., The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res*, 3(1):52-59.
- Hublin et al. 2001: Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M. et al., Insufficient sleep-a population-based study in adults. *Sleep*, 24(4):392-400.
- Hungs-Mignot 2001: Hungs, M., Mignot, E., Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays*, 23(5):397-408.
- ICSD 1997: The international Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association, Rochester-Minnesota
- Ivanchenko et al. 2001: Ivanchenko, M., Stanewsky, R., Giebultowicz, J. M., Circadian photoreception in *Drosophila*: functions of cryptochrome in peripheral and central clocks. *J Biol Rhythms*, 16(3):205-215.
- Janszky 1997: Janszky J., Az alvási apnoe és a hipertónia kapcsolata. In: Köves P. (szerk.), *Az obstruktív alvási apnoe szindróma*. Springer, Budapest, 179-188.
- Janszky 2000: Janszky, J., Paraszomniák. In: Novák M. (szerk.), *Alvás-és ébrenléti zavarok differenciáldiagnosztikája és terápiája*. Okker Kiadó, Budapest, 137-155.

- Jasinski-Kovacevic-Ristanovic 2000: Jasinski, D. R., Kovacevic-Ristanovic, R., Evaluation of the abuse liability of modafinil and other drugs for excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Clin Neuropharmacol*, 23(3):149-156.
- Jewett-Kronauer 1999: Jewett, M. E., Kronauer, R. E., Interactive mathematical models of subjective alertness and cognitive throughput in humans. *J Biol Rhythms*, 14(6):588-597.
- John et al. 2000: John, J., Wu, M. F., Siegel, J. M., Systemic administration of hypocretin-1 reduces cataplexy and normalizes sleep and waking durations in narcoleptic dogs. *Sleep Res Online*, 3(1):23-28.
- Johns 2000: Johns, M. W., Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*, 9(1):5-11.
- Jouvet 1967: Jouvet, M., The states of sleep. *Scientific American*, 216(2):62-68.
- Jouvet 1994: Jouvet, M., Phylogénèse des états de sommeil. *Acta Psychiat Belg*, 256-267.
- Juji et al. 1988: Juji, T., Matsuki, K., Tokunaga, K. et al., Narcolepsy and HLA in the Japanese. *Ann N Y Acad Sci*, 540:106-114.
- Kam-Yoong 1998: Kam, P. C., Yoong, F. F., Gamma-hydroxybutyric acid: an emerging recreational drug. *Anaesthesia*, 53(12):1195-1198.
- Kanbayashi et al. 2000: Kanbayashi, T., Honda, K., Kodama, T. et al., Implication of dopaminergic mechanisms in the wake-promoting effects of amphetamine: a study of D- and L-derivatives in canine narcolepsy. *Neuroscience*, 99(4):651-659.
- Karacan 1986: Karacan, I., Erectile dysfunction in narcoleptic patients. *Sleep*, 9(1 Pt 2):227-231.
- Kerr 1993: Kerr, N., Mental imagery, dreams and perception. In: Cavallo, C., Foulkes, D. (eds), *Dreaming as Cognition*. Harvester Wheatsheaf, New York/London, 18-37.
- Kingshott et al. 2001: Kingshott, R. N., Vennelle, M., Coleman, E. L. et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of residual excessive daytime sleepiness in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 163(4):918-923.
- Kish et al. 1992: Kish, S. J., Mamelak, M., Slimovitch, C. et al., Brain neurotransmitter changes in human narcolepsy. *Neurology*, 42(1):229-234.

- Köves 2000: Köves P., Az alvás- és ébrenléti zavarok epidemiológiája. In: Novák M. (szerk.), Az alvás- és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája. Okker, Budapest, 15–41.
- Krahn et al. 2000: Krahn, L. E., Boeve, B. F., Olson, E. J. et al., A standardized test for cataplexy. *Sleep Med*, 1(2):125–130.
- Krolak-Salmon et al. 2000: Krolak-Salmon, P., Croisile, B., Houzard, C. et al., Total recovery after bilateral paramedian thalamic infarct. *Eur Neurol*, 44(4):216–218.
- Krueger et al. 1989: Krueger, J. M., Obál, F., Johannsen, L. et al., Endogenous Slow-Wave Sleep Substances: A Review. In: Waquier, A., Dugovic, A., Radulovacki, M. (eds), *Slow-Wave Sleep: Physiological, Pharmacological and Functional Aspects*. Raven Press, New York, 75–90.
- Krueger et al. 1994: Krueger, J. M., Toth, L. A., Floyd, R. et al., Sleep, microbes and cytokines. *Neuroimmunomodulation*, 1(2):100–109.
- Krueger et al. 1999: Krueger, J. M., Obál, F., Fang, J., Humoral regulation of physiological sleep: cytokines and GHRH. *J Sleep Res*, 8(Suppl 1):53–59.
- Kubota et al. 2000: Kubota, T., Fang, J., Kushikata, T. et al., Interleukin-13 and transforming growth factor-beta1 inhibit spontaneous sleep in rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279(3):R786–792.
- Kunz et al. 1999: Kunz, D., Schmitz, S., Mahlberg, R. et al., A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology*, 21(6): 765–772.
- Kwon et al. 1995: Kwon, O. J., Peled, N., Miller, K. et al., HLA class II analysis in Jewish Israeli narcoleptic patients. *Hum Immunol*, 44(4): 199–202.
- Lairie-Pottier 1979: Lairie, M., Pottier, M., Comments on sleep in Korsakoff's syndrome. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*, 9(3): 277–285.
- Lammers et al. 1993: Lammers, G. J., Arends, J., Declerck, A. C. et al., Gammahydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep*, 16(3):216–220.
- Lammers et al. 2000: Lammers, G. J., Overeem, S., Tijssen, M. A. et al., Effects of startle and laughter in cataplectic subjects: a neuro-physiological study between attacks. *Clin Neurophysiol*, 111(7):1276–1281.
- Langdon et al. 1984: Langdon, N., Welsh, K. I., van Dam, M. et al., Genetic markers in narcolepsy. *Lancet*, 2:8413, 1178–1180.

- Lankford et al. 1994: Lankford, D. A., Wellman, J. J., O'Hara, C., Post-traumatic narcolepsy in mild to moderate closed head injury. *Sleep*, 17(8 Suppl):S25-28.
- Lapierre-Montplaisir 1997: Lapierre, O., Montplaisir, J., Narcolepsy in children: clinical and polysomnographic features. *Sleep Research*, 26:408.
- Larrosa et al. 2001: Larrosa, O., de la Llave, Y., Barrio, S. et al., Stimulant and antiepileptic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study *Sleep*, 24(3):282-285.
- Larsen-Tandberg 2001: Larsen, J. P., Tandberg, E., Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management *CNS Drugs*, 15(4):267-275.
- Lavie 1991: Lavie, P., The touch of Morpheus. Pre-20th century accounts of sleepy patients. *Neurology*, 1841-1844.
- Lecea et al. 1998: Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95(1):322-327.
- Le Douarin 1993: Le Douarin, N. M., Embryonic neural chimaeras in the study of brain development. *Trends Neurosci*, 16(2):64-72.
- Leger 1994: Leger, D., The cost of sleep-related accidents: a report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep*, 17(1): 84-93.
- Leger 2000: Leger, D., Public health and insomnia: economic impact. *Sleep*, 23(Suppl 3):S 69-76.
- Leger et al. 1999a: Leger, D., Guilleminault, C., Defrance, R. et al., Prevalence of sleep/wake disorders in persons with blindness. *Clin Sci (Colch)*, 97(2):193-199.
- Leger et al. 1999b: Leger, D., Prevot, E., Philip, P. et al., Sleep disorders in children with blindness. *Ann Neurol*, 46(4):648-651.
- Legewie-Ehlers 1972: Legewie, H., Ehlers, W., Schlaf und Traum. In: Legewie, H., Ehlers, W. Knaurs Moderne Psychologie. Droemer Knaur, München/Zürich, 116-124.
- Lenn 1986: Lenn, N. J., HLA-DR2 in childhood narcolepsy. *Pediatr Neurol*, 2(5):314-315.
- Lerner et al. 1994: Lerner, R. A., Siuzdak, G., Prospero-Garcia, O. et al., Cerebrodiene: a brain lipid isolated from sleep-deprived cats. *Proc Natl Acad Sci*, 91(20):9505-9508.
- Levin 1961: Levin, M., Sleep, cataplexy and fatigue as manifestations of Pavlovian inhibition. *Am J Psychother*, 15:122.

- Li et al. 2001: Li, R., Faraco, J. H., Lin, L., Physical and radiation hybrid mapping of canine chromosome 12, in a region corresponding to human chromosome 6p12-q12. *Genomics*, 73(3):299-315.
- Lichstein et al. 1994: Lichstein, K. L., Wilson, N. M., Nof, S. L. et al., Daytime sleepiness in insomnia behavioral, biological and subjective indices. *Sleep*, 17(8):693-702.
- Lieberman-Tasman 2000: Lieberman, J. A., Tasman, A. (eds.), *Psychiatric drugs*. W. B. Saunders company; a division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia
- Lin et al. 1999: Lin, L., Faraco, J., Li, R. et al., The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*, 98(3):365-376.
- Lin et al. 2001: Lin, L., Hungs, M., Mignot, E., Narcolepsy and the HLA region. *J Neuroimmunol*, 117(1-2):9-20.
- Lipcsey et al. 1986: Lipcsey A., Szentistványi I., Janka Z., *A pszichiátria biológiai alapjai*. Akadémiai Kiadó, Budapest
- Littner et al. 2001: Littner, M., Johnson, S. F., McCall, W. V. et al., Practice parameters for the treatment of narcolepsy: an update for 2000. *Sleep*, 24(4):451-466.
- Liu et al. 1999: Liu, R. Y. et al., Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(1):323-327.
- Lock et al. 1988: Lock, C. B., So, A. K., Welsh, K. I. et al., MHC class II sequences of an HLA-DR2 narcoleptic. *Immunogenetics*, 27(6):449-455.
- Lövblad et al. 1999: Lövblad, K. O., Thomas, R., Jakob, P. M. et al., Silent functional magnetic resonance imaging demonstrates focal activation in rapid eye movement sleep. *Neurology*, 53(9):2193-2195.
- Lugaresi et al. 1998: Lugaresi, E., Tobler, I., Gambetti, P. et al., The pathophysiology of fatal familial insomnia. *Brain Pathol*, 8(3):521-526.
- Ma et al. 1996: Ma, T. K., Ang, L. C., Mamelak, M. et al., Narcolepsy secondary to fourth ventricular subependymoma. *Can J Neurol Sci*, 23:1, 59-62.
- MacFarlane et al. 1997: MacFarlane, J. G., List, S. J., Moldofsky, H. et al., Dopamine D2 receptors quantified in vivo in human narcolepsy. *Biol Psychiatry*, 41(3):305-310.
- Madsen et al. 1991: Madsen, P. L., Holm, S., Vorstrup, S. et al., Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep. *J Cereb Blood Flow Metab*, 11(3):502-507.

- Mahowald 2000: Mahowald, M. W., What is causing excessive daytime sleepiness?: evaluation to distinguish sleep deprivation from sleep disorders. *Postgrad Med*, 107(3):108-123.
- Mahowald-Rosen 1990: Mahowald, M. W., Rosen, G. M., Parasomnias in children. *Pediatrician*, 17:21-31.
- Mahowald-Schenck 1999: Mahowald, M. W., Schenck, C. H., Medical-legal aspects of sleep medicine. *Neurol Clin*, 17(2):215-234.
- Malik et al. 2001: Malik, S., Boeve, B. F., Krahn L. E. et al., Narcolepsy associated with other central nervous system disorders. *Neurology*, 57(3):539-541.
- Mamelak-Hobson 1989: Mamelak, N., Hobson, J. A., Dream bizarreness as the cognitive correlate of altered neuronal behavior in REM sleep. *J Cogn Neurosci*, 1:201-222.
- Manford-Andermann 1998: Manford, M., Andermann, F., Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain*, 121 (Pt 10):1819-1840.
- Mansouri 2001: Mansouri, A., Mouse Knockouts. *Encyclopedia of Life Sciences/www.els.net* Nature Publishing Group ©2001 Macmillan Publishers Ltd. Reg. No. 785998 England
- Maquet-Franck 1997: Maquet, P., Franck, G., REM sleep and amygdala. *Mol Psychiatry*, 2:195-196.
- Maquet et al. 1996: Maquet, P., Peters, J., Aerts, J. et al., Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383(6596):163-166.
- Marcadet et al. 1985: Marcadet, A., Gebuhrer, L., Betuel, H. et al., DNA polymorphism related to HLA-DR2 Dw2 in patients with narcolepsy. *Immunogenetics*, 22(6):679-683.
- Mariotti et al. 1994: Mariotti, M., Gritti, I., Mancina, M., Basal forebrain-thalamic regulation of synchronizing processes: Anatomico-Functional correlation. *J Sleep Res*, 3 (Suppl. 1):159.
- Mariotti et al. 2001: Mariotti, M., Gritti, I., Mancina, M., The synchronising influence of Substantia Innominata on the thalamus of the cat. *J Sleep Res*, 10(2):143-152.
- Matsuki et al. 1985a: Matsuki, K., Juji, T., Tokunaga, K. et al., Human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) haplotype frequencies estimated from the data on HLA class I, II, and III antigens in 111 Japanese narcoleptics. *J Clin Invest*, 76(6):2078-2083.
- Matsuki et al. 1985b: Matsuki, K., Honda, Y., Naohara, T. et al., Lymphocyte subsets in HLA-DR2-positive narcoleptic patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*, 39(4):499-505.

- Matsuki et al. 1987: Matsuki, K., Honda, Y., Juji, T., Diagnostic criteria for narcolepsy and HLA-DR2 frequencies. *Tissue Antigens*, 30(4):155-160.
- Mayer et al. 1998: Mayer, G., Lattermann, A., Müller-Eckhardt, G. et al., Segregation of HLA genes in multicase narcolepsy families. *J Sleep Res*, 7(2):127-133.
- McCarley-Hobson 1975: McCarley, R., Hobson, J. A., Neuronal excitability modulation over the sleep - cycle: A structural and mathematical model. *Science*, 189, 58-60.
- McCartt et al. 2000: McCartt, A. T., Rohrbaugh, J. W., Hammer, M. C. et al., Factors associated with falling asleep at the wheel among long-distance truck drivers. *Accid Anal Prev*, 32(4):493-504.
- McGinty-Sterman 1968: McGinty, D. J., Sterman, M. B., Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. *Science*, 160(833):1253-1255.
- McGranaghan-Piggins 2001: McGranaghan, P. A., Piggins, H. D., Orexin A-like immunoreactivity in the hypothalamus and thalamus of the Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*) and Siberian hamster (*Phodopus sungorus*), with special reference to circadian structures. *Brain Res*, 904(2):234-244.
- Mefford et al. 1983: Mefford, I. N., Baker, T. L., Boehme, R. et al., Narcolepsy: biogenic amine deficits in an animal model. *Science*, 220 (4597):629-632.
- Meier 1993: Meier, B., Speech and thinking in dreams. In: Cavallero, C., Foulkes, D. (eds), *Dreaming as Cognition*. Harvester-Wheatsheaf, New York, 58-76.
- Messenger et al. 2001: Messenger, S., Garabette, M. L., Hastings, M. H. et al., Tissue-specific abolition of Per1 expression in the pars tuberalis by pinealectomy in the Syrian hamster. *Neuroreport*, 12(3):579-582.
- Methippara et al. 2000: Methippara, M. M., Alam, M. N., Szymusiak, R. et al., Effects of lateral preoptic area application of orexin-A on sleep-wakefulness. *Neuroreport*, 11(16):3423-3426.
- Meyer et al. 1987: Meyer, J. S., Ishikawa, Y., Hata, T. et al., Cerebral blood flow in normal and abnormal sleep and dreaming. *Brain Cogn*, 6(3):266-294.
- Mignot 1996: Mignot, E., Perspectives in narcolepsy research and therapy. *Curr Opin Pulm Med*, 2(6):482-487.
- Mignot 1998: Mignot, E., Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology*, 50:2 (Suppl 1) S 16-22.

- Mignot 2000: Mignot, E., Perspectives in narcolepsy and hypocretin (orexin) research. *Sleep Med*, 1(2):87-90.
- Mignot et al. 1992: Mignot, E., Lin, X., Kalil, J. et al., DQB1*0602 (DQw1) is not present in most nonDR2 Caucasian narcoleptics. *Sleep*, 15(5): 415-422.
- Mignot et al. 1994: Mignot, E., Lin, X., Arrigoni, J. et al., DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep*, 17(8 Suppl):S 60-67.
- Mignot et al. 1995: Mignot, E., Tafti, M., Dement, W. C. et al., Narcolepsy and immunity. *Adv Neuroimmunol*, 5(1):23-37.
- Mignot et al. 1997a: Mignot, E., Hayduk, R., Black, J. et al., HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*, 20(11):1012-1120.
- Mignot et al. 1997b: Mignot, E., Kimura, A., Lattermann, A. et al., Extensive HLA class II studies in 58 non-DRB1*15 (DR2) narcoleptic patients with cataplexy. *Tissue Antigens*, 49(4):329-341.
- Mignot et al. 2001: Mignot, E., Lin, L., Rogers, W. et al., Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet*, 68(3):686-699.
- Mintz et al. 2001: Mintz, E. M., van den Pol, A. N., Casano, A. A. et al., Distribution of hypocretin-(orexin) immunoreactivity in the central nervous system of Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). 1: *J Chem Neuroanat*, 21(3):225-238.
- Mitler 1996: Mitler, M. M., Sleepiness and human behavior. *Curr Opin Pulm Med*, 2(6):488-491.
- Mitler-Dement 1977: Mitler M. M., Dement W., C., Sleep studies on canine narcolepsy: pattern and cycle comparisons between affected and normal dogs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 43(5):691-699.
- Mitler et al. 1976: Mitler, M. M., Soave, O., Dement, W. C., Narcolepsy in seven dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 168(11):1036-1038.
- Mitler et al. 1990: Mitler, M. M., Hajdukovic, R., Erman, M. et al., Narcolepsy. *J Clin Neurophysiol*, 7(1):93-118.
- Mitler et al. 1991: Mitler, M. M., Hajdukovic, R., Relative efficacy of Drugs for Treatment of Sleepiness in Narcolepsy. *Sleep*, 14(3):218-220.
- Mitler et al. 1993: Mitler, M. M., Hajdukovic, R., Erman, M. K., Treatment of narcolepsy with methamphetamine. *Sleep*, 16(4):306-317.

- Mitler et al. 1998: Mitler, M. M., Walsleben, J., Sangal, R. B. et al., Sleep latency on the maintenance of wakefulness test (MWT) for 530 patients with narcolepsy while free of psychoactive drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 107(1):33-38.
- Moller et al. 2000: Moller, J. C., Stiasny, K., Cassel, W. et al., [„Sleep attacks” in Parkinson patients. A side effect of nonergoline dopamine agonists or a class effect of dopamine agonists]? *Nervenarzt*, 71(8): 670-676.
- Montagna et al. 1995: Montagna, P., Cortelli, P., Gambetti, P., Fatal familial insomnia: sleep, neuroendocrine and vegetative alterations. *Adv Neuroimmunol*, 5(1) 13-21.
- Morisson et al. 1997: Morisson, F., Decary, A., Poirier, G. et al., Vigilance impairment in obstructive sleep apnea syndrome, idiopathic hypersomnia and narcolepsy. *Sleep Research*, 26:438.
- Moscovitch et al. 1993: Moscovitch, A., Partinen, M., Guilleminault, C., The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy's borderland. *Neurology*, 43(1):55-60.
- Mukhametov et al. 1984: Mukhametov, L. M., Supin, A., Poliakova, I. G., [Sleep of Caspian Seals]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I. P. Pavlova*, 34(2):259-264.
- Müller-Eckhardt et al. 1986: Müller-Eckhardt, G., Meier Ewert, K. et al., HLA and narcolepsy in a German population. *Tissue Antigens*, 28(2): 163-169.
- Nauta 1946: Nauta, W. J. H., Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. *J Neurophysiol*, 9:285-316.
- Naveilhan et al. 2001: Naveilhan, P., Canals, J. M., Valjakka, A. et al., Neuropeptide Y alters sedation through a hypothalamic Y1-mediated mechanism. *Eur J Neurosci*, 13(12):2241-2246.
- Neely et al. 1987: Neely, S., Rosenberg, R., Spire, J. P. et al., HLA antigens in narcolepsy. *Neurology*, 37(12):1858-1860.
- Nevsimalová et al. 1997: Nevsimalová, S., Mignot, E., Sonka, K. et al., Familial aspects of narcolepsy-cataplexy in the Czech Republic. *Sleep*, 20(11):1021-1026.
- Neylan 1995: Neylan, T. C., Physiology of arousal: Moruzzi and Magoun's ascending reticular activating system. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7(2):250.
- Nielsen 2000: Nielsen, T. A., Mentation in REM and NREM sleep: A review and possible reconciliation of two models. *Behavioral and Brain Sciences*, 23 (6):851-866.
- Nishino-Mignot 1997: Nishino, S., Mignot, E., Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol*, 52(1):27-78.

- Nishino et al. 1995: Nishino, S., Tafti, M., Reid, M. S. et al., Muscle atonia is triggered by cholinergic stimulation of the basal forebrain: implication for the pathophysiology of canine narcolepsy. *J Neurosci*, 15(7 Pt 1):4806-4814.
- Nishino et al. 1998: Nishino, S., Honda, K., Riehl, J. et al., Neuronal activity in the cholinceptive basal forebrain of freely moving narcoleptic dobermans. *Neuroreport*, 9(16):3653-3661.
- Nishino et al. 2000: Nishino, S., Riehl, J., Hong, J. et al., Is narcolepsy a REM sleep disorder? Analysis of sleep abnormalities in narcoleptic Dobermans. *Neurosci Res*, 38(4):437-446.
- Nobili et al. 1996: Nobili, L., Ferrillo, F., Besset, A. et al., Ultradian aspects of sleep in narcolepsy. *Neurophysiol Clin*, 26(1):51-59.
- Nofzinger et al. 1997: Nofzinger, E. A., Mintun, M. A., Wiseman, M. et al., Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain Res*, 770(1-2):192-201.
- Obermeyer et al. 1996: Obermeyer, W. H., Benca, R. M., Effects of drugs on sleep. *Neurol Clin*, 14(4):827-840.
- Ohayon et al. 1996: Ohayon, M. M., Priest, R. G., Caulet, M. et al., Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: pathological phenomena? *Br J Psychiatry*, 169 (4):459-467.
- Ohayon et al. 2002: Ohayon, M. M., Priest, R. G., Zulley, J. et al., Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*, 58:1826-1833.
- Okano-Fukada 2001: Okano, T., Fukada, Y., Photoreception and circadian clock system of the chicken pineal gland. *Microsc Res Tech*, 53(1):72-80.
- Okura et al. 2000: Okura, M., Riehl, J., Mignot, E. et al., Sulpiride, a D2/D3 blocker, reduces cataplexy but not REM sleep in canine narcolepsy. Sulpiride, a D2/D3 blocker, reduces cataplexy but not REM sleep in canine narcolepsy. *Neuropsychopharmacology*, 23 (5):528-538.
- Onofrj et al. 1992: Onofrj, M., Curatola, L., Ferracci, F. et al., Narcolepsy associated with primary temporal lobe B-cells lymphoma in a HLA DR2 negative subject. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(9):852-853.
- Orr et al. 1991: Orr, W. C., Othman, J. A., Rundell, O. H., Genetic markers in familial narcolepsy. *Sleep*, 14(3):270-271.
- Overeem et al. 2001: Overeem, S., Mignot, E., Gert Van Dijk, J. et al., Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol*, 18(2):78-105.
- Öztürk et al. 1999: Öztürk, L., Pelin, Z., Karadeniz, D. et al., Effects of 48 Hours Sleep Deprivation on Human Immune Profile *Sleep Research Online* 2(4):107-111. <http://www.sro.org/1999/Ozturk/107/>

- Panckeri et al. 1996: Panckeri, K. A., Schotland, H. M., Pack, A. I. et al., Modafinil decreases hypersomnolence in the English bulldog, a natural animal model of sleep-disordered breathing. *Sleep*, 19(8):626-631.
- Parkes 1993: Parkes, J. D., ABC of sleep disorders. Daytime sleepiness. *BMJ*, 306(6880):772-775.
- Pastor et al. 2001: Pastor, J., Fernandez-Lorente, J., Ortega, B. et al., [Comparative analysis of the clinical history and polysomnography in sleep disorders. Diagnostic relevance of polysomnography]. *Rev Neurol*, 32(1):22-29.
- Petrányi 1986: Petrányi Gy., Hisztokompatibilitási rendszer. In. Petrányi Gy. (szerk.), *Az immungenetika alapjai*. Medicina, Budapest, 171-212.
- Peyron et al. 2000: Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W. et al., A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*, 6(9):991-997.
- Planelles et al. 1997: Planelles, D., Puig, N., Beneto, A. et al., HLA-DQA, -DQB and -DRB allele contribution to narcolepsy susceptibility. *Eur J Immunogenet*, 24(6):409-421.
- Plazzi et al. 1996: Plazzi, G., Montagna, P., Provini, F. et al., Pontine lesions in idiopathic narcolepsy. *Neurology*, 46(5):1250-1254.
- Plazzi et al. 1997: Plazzi, G., Corsini, R., Provini, F. et al., REM sleep behaviour disorders in multiple system atrophy. *Neurology*, 48, 1094-1097.
- Poirier et al. 1986: Poirier, G., Montplaisir, J., Décary, F. et al., HLA antigens in narcolepsy and idiopathic central nervous system hypersomnolence. *Sleep*, 9:1 (Pt 2) 153-158.
- Poirier et al. 1987: Poirier, G., Montplaisir, J., Dumont, M. et al., Clinical and sleep laboratory study of narcoleptic symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*, 37(4):693-695.
- Pollack et al. 1988: Pollack, S., Gideoni, O., Peled, R. et al., HLA-DR2 in Israeli Jews with narcolepsy-cataplexy. *Isr J Med Sci*, 24(2):123-125.
- Pollmächer et al. 1990: Pollmächer, T., Schulz, H., Geisler, P. et al., DR2-positive monozygotic twins discordant for narcolepsy. *Sleep*, 13(4): 336-343.
- Pollmächer et al. 1993: Pollmächer, T., Schreiber, W., Gudewill, S. et al., Influence of endotoxin on nocturnal sleep in humans. *Am J Physiol*, 264(6 Pt 2):R 1077-1083.
- Porkka-Heiskanen et al. 1997: Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M. et al., Adenosine: A mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science*, 276(23):1265.

- Porte-Hobson 1986: Porte, H., Hobson, J. A., Fictive Movement in Sleep: REM vs. NREM Sleep Reports. *Sleep Res*, 82.
- Rabinstein et al. 2001: Rabinstein, A., Shulman, L. M., Weiner, W. J., Modafinil for the treatment of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: a case report. *Parkinsonism Relat. Disord*, 7(4):287-288.
- Randomized trial 2000: Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Neurology*, 54:1166-1175.
- Rasmussen 1986: Rasmussen, D. D., Physiological interactions of the basic rest-activity cycle of the brain: pulsatile luteinizing hormone secretion as a model. *Psychoneuroendocrinology*, 11(4):389-405.
- Rechtschaffen-Kales 1968: Rechtschaffen, A., Kales, A. (eds), *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. UCLA, Brain Information Service, Los Angeles
- Reick et al. 2001: Reick, M., Garcia, J. A., Dudley, C. et al., NPAS2: an analog of clock operative in the mammalian forebrain. *Science*, 293(5529):506-509.
- Reid et al. 1998: Reid, M. S., Nishino, S., Tafti, M. et al., Neuropharmacological characterization of basal forebrain cholinergic stimulated cataplexy in narcoleptic canines. *Exp Neurol*, 151(1):89.
- Rensing et al. 2001: Rensing, L., Meyer-Grahe, U., Ruoff, P., Biological timing and the clock metaphor: oscillatory and hourglass mechanisms. *Chronobiol Int*, 18(3):329-369.
- Reutens et al. 1992: Reutens, D. C., Haddad, A. P., Cantwell, L. et al., HLA-DR2 negative narcolepsy in Australian Caucasians: clinical features, serology and sequence specific oligonucleotide typing. *J Neurol Sci*, 113(1):26-30.
- Reynolds et al. 1991: Reynolds, C. F., Jennings, J. R., Hoch, C. C. et al., Daytime sleepiness in the healthy "old old": a comparison with young adults. *J Am Geriatr Soc*, 39(10):957-962.
- Riehl et al. 1998: Riehl, J., Nishino, S., Cederberg, R. et al., Development of cataplexy in genetically narcoleptic Dobermans. *Exp Neurol*, 152(2):292-302.
- Richardson et al. 1978: Richardson, G. S., Carscadon, M. A., Flagg, W. et al., Excessive daytime sleepiness in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 45(5):621-627.
- Rogers et al. 1997a: Rogers, A. E., Aldrich, M. S., Berrios, A. M. et al., Compliance with stimulant medications in patients with narcolepsy. *Sleep*, 20(1):28-33.

- Rogers et al. 1997b: Rogers, A. E., Meehan, J., Guilleminault, C. et al., HLA DR15 (DR2) and DQB1*0602 typing studies in 188 narcoleptic patients with cataplexy. *Neurology*, 48(6):1550-1556.
- Rogers et al. 2001: Rogers, A. E., Aldrich, M. S., Lin, X., A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*, 24(4):385-391.
- Rosenthal et al. 1991: Rosenthal, L., Roehrs, T. A., Hayashi, H. et al., HLA DR2 in narcolepsy with sleep-onset REM periods but not cataplexy. *Biol Psychiatry*, 30(8):830-836.
- Roth B. 1978: Roth, B., Narcolepsy and Hypersomnia. In: *Sleep disorders. Diagnosis and treatment*. Wiley Medical Publication, John Wiley and Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, 29-60.
- Roth B et al. 1988: Roth, B., Nevsímalová, S., Sonka, K. et al., A study of the occurrence of HLA DR2 in 124 narcoleptics: clinical aspects *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*, 139(4):41-45.
- Roth T. 2000: Roth, T., Falling asleep at the wheel. *Neurology*, 54:274 (letter)
- Roth-Roehrs 1996: Roth, T., Roehrs T. A., Etiologies and sequelae of excessive daytime sleepiness. *Clin Ther*, 18(4):562-576; discussion 561.
- Royant-Parola 1992: Royant-Parola, S., [Narcolepsy and the psychiatric tableau. A specific form of narcolepsy?] *Ann Med Psychol (Paris)*, 150(4-5):286-290.
- Rumbach et al. 1989: Rumbach, L., Tongio, M. M., Warter, J. M. et al., Multiple sclerosis, sleep latencies and HLA antigens. *J Neurol*, 236 (5):309-310.
- Rye et al. 1998: Rye, D. B., Dihenia, B., Weissman, J. D. et al., Presentation of narcolepsy after 40. *Neurology*, 50(2):459-465.
- Sakai-Crochet 2001: Sakai, K., Crochet, S., Role of dorsal raphe neurons in paradoxical sleep generation in the cat: no evidence for a serotonergic mechanism. *Eur J Neurosci*, 13(1):103-112.
- Sakurai 1999: Sakurai, T., Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. *Regul Pept*, 85(1):25-30.
- Sakurai et al. 1998: Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M. et al., Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4):573-585.
- Salzarulo et al. 1974: Salzarulo, P., Cipolli, C., Spontaneously recalled verbal material and its linguistic organisation in relation to different stages of sleep. *Biol Psychol*, 2, 47-57.

- Salzarulo et al. 1999: Salzarulo, P., Thakkar, M. M., Ramesh, V. et al., REM sleep enhancement and behavioral cataplexy following orexin (hypocretin)-ii receptor antisense perfusion in the pontine reticular formation. *Sleep Res Online*, 2(4):112-120.
- Samochowiec et al. 2001: Samochowiec, J., Rybakowski, F., Czerski, P. et al., Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental dimensions measured by the Temperament and Character Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*, 43(4):248-253.
- Sangal et al. 1999: Sangal, R. B., Mitler, M. M., Sangal, J. M., Subjective sleepiness ratings (Epworth sleepiness scale) do not reflect the same parameter of sleepiness as objective sleepiness (maintenance of wakefulness test) in patients with narcolepsy. *Clin Neurophysiol*, 110 (12):2131-2135.
- Scammell et al. 2000: Scammell, T. E., Estabrooke, I. V., McCarthy, M. T. et al., Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci*, 20(22):8620-8628.
- Scammell et al. 2001: Scammell, T. E., Nishino, S., Mignot, E. et al., Narcolepsy and low CSF orexin (hypocretin) concentration after a diencephalic stroke. *Neurology*, 56(12):1751-1753.
- Schachter-Parkes 1980: Schachter, M., Parkes, J. D., Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 43(2):171-174.
- Schenck-Mahowald 1992: Schenck, C. H., Mahowald, M. W., Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 32(1):3-10.
- Schenck-Mahowald 1995: Schenck, C. H., Mahowald, M. W., A polysomnographically documented case of adult somnambulism with long-distance automobile driving and frequent nocturnal violence: parasomnia with continuing danger as a noninsane automatism? *Sleep*, 18(9):765-772.
- Schenck-Mahowald 1998: Schenck, C. H., Mahowald, M. W., An analysis of a recent criminal trial involving sexual misconduct with a child, alcohol abuse and a successful sleepwalking defence: arguments supporting two proposed new forensic categories *Med Sci Law*, 38(2):147-152.
- Schenck et al. 1996: Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Mahowald, M. W., Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*, 46(2):388-393.

- Schenck et al. 1997: Schenck, C. H., Ullevig, C. M., Mahowald, M. W. et al., A controlled study of serum anti-locus ceruleus antibodies in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 20(5):349-351.
- Schmidt et al. 2001: Schmidt, M. H., Valatx, J. L., Sakai, K. et al., Role of the Lateral Preoptic Area in Sleep-Related Erectile Mechanisms and Sleep Generation in the Rat. *J Neuroscience*, 20(17):6640-6647.
- Schrader et al. 1980: Schrader, H., Gotlibsen, O. B., Skomedal, G. N., Multiple sclerosis and narcolepsy/cataplexy in a monozygotic twin. *Neurology*, 30, (Issue 1) 105-108.
- Segen 1992: Segen, J. C. (ed.), *The Dictionary of modern medicine*. The Parthenon Publishing Group, England
- Seignalet-Billiard 1984: Seignalet, J., Billiard, M., Possible association between HLA-B7 and narcolepsy. *Tissue Antigens*, 23(3):188-189.
- Shapiro 1993: Shapiro, C. M. (ed.), *ABC of Sleep disorders* BMJ 199.
- Sherin et al. 1998: Sherin, J. E., Elmquist, J. K., Torrealba, F. et al., Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABA-ergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci*, 18(12):4705-4721.
- Shimizu 1998: Shimizu, T., [Narcolepsy] *Nippon Rinsho*, 56(2):376-381. (japán; angl abstract)
- Shweiki 2001: Shweiki, D., Earth-moon evolution: implications for the mechanism of the biological clock? *Med Hypotheses*, 56(4):547-551.
- Siegel-Wang 1974: Siegel, J., Wang, R. Y., Electroencephalographic, behavioral, and single-unit effects produced by stimulation of forebrain inhibitory structures in cats. *Exp Neurol*, 42(1):28-50.
- Siegel et al. 1991: Siegel, J. M., Nienhuis, R., Fahringer, H. M. et al., Neuronal activity in Narcolepsy: Identification of Cataplexy-Related cells in the Medial Medulla. *Science*, 252:1315-1318.
- Siegel et al. 1999: Siegel, J. M., Nienhuis, R., Gulyani, S. et al., Neuronal Degeneration in Canine Narcolepsy. *The Journal of Neuroscience*, 19(1):248-257.
- Silver et al. 1996: Silver, R., LeSauter, J., Tresco, P. A. et al., A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature*, 382:810-813.
- Sinton-McCarley 2000: Sinton, C. M., McCarley, R. W., Neuroanatomical and neurophysiological aspects of sleep: basic science and clinical relevance. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 5(1):6-19.
- Smith et al. 2001: Smith, L. M., Chang, L., Yonekura, M. L. et al., Brain proton magnetic resonance spectroscopy in children exposed to methamphetamine in utero. *Neurology*, Julius

- Solms 1995: Solms, M., New findings on the neurological organization of dreaming: implications for psychoanalysis. *Psychoanal Q*, 64(1):43-67.
- Spiegel-Oberndorf 1946: Spiegel, L. A., Oberndorf, C., Narcolepsy as a psychogenic symptom. *Psychosomat, Med*, 8:28.
- Spitzer 1987: Spitzer, M., Pseudohalluzinationen. *Forschr. Neurol Psychiat*, 55:91-97.
- Stahl 1980: Stahl, S. M., Layzer, R. B., Minoff, M. J. et al., Continuous cataplexy in a patient with a midbrain tumor: the limp man syndrome. *Neurology*, 30(10):1115-1118.
- Steininger et al. 1997: Steininger, T. L., Stevens, D. R., Haas, H. L. et al., Preoptic area inhibition of histaminergic tuberomammillary neurons in vitro. *Sleep Res*, 26:45.
- Steriade 1995: Steriade, M., Brain activation, then /1949/ and now: coherent fast rhythms in corticothalamic networks. *Arch Ital Biol*, 134(1):5-20.
- Steriade-Amzica 1998: Steriade, M., Amzica, F., Coalescence of Sleep Rhythms and Their Chronology in Corticothalamic Networks. *Sleep Research Online*, 1(1):1-10, <http://www.sro.org/1998/Steriade/1/>
- Steriade-Deschenes 1999: Steriade, M., Deschenes, M., The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res Rev*, 8:1-63.
- Stokes-Woeckener 1998: Stokes, S. A., Woeckener, A., A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med*, 31(6):729-736.
- Strain et al. 1984: Strain, G. M., Olcott, B. M., Archer, R. M. et al., Narcolepsy in a Brahman bull. *J Am Vet Med Assoc*, 185(5):538-541.
- Sudo et al. 1998: Sudo, Y., Suhara, T., Honda, Y. et al., Muscarinic cholinergic receptors in human narcolepsy: a PET study. *Neurology*, 51(5):1297-1302.
- Sunter et al. 2001: Sunter, D., Morgan, I., Edwards, C. M., Orexins: effects on behavior and localisation of orexin receptor 2 messenger ribonucleic acid in the rat brainstem. *Brain Res*, 907(1-2):27-34.
- Sutcliffe-de Lecea 1999: Sutcliffe, J. G., de Lecea, L., Novel neurotransmitters for sleep and energy homeostasis. *Results Probl Cell Differ*, 26:239-255.
- Sutcliffe-de Lecea 2000: Sutcliffe, J. G., de Lecea, L., The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res*, 62(2):161-168.

- Szakács 2000: Szakács Z., A humán alvás vizsgálatának módszertana. In: Novák M. (szerk.), Az alvás- és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája. Okker, Budapest
- Szűcs et al. 1991: Szűcs A., Gyódi É., Takács K. et al., Human Leukocyte Antigen (szserológiai és DNS) vizsgálatok narcolepsia gyanúja esetében. Ideggyógyászati Szemle, 44:32-37.
- Szűcs et al. 2001: Szűcs, A., Bódizs, R., Barsi, P. et al., Insomnia and Fronto-Basal Tumour: A Case Report. European Neurology
- Szymusiak 1995: Szymusiak, R., Magnocellular nuclei of the basal forebrain: substrates of sleep and arousal regulation. Sleep, 18(6):478-500.
- Szymusiak-McGinty 1986: Szymusiak, R., McGinty, D., Sleep suppression following kainic acid-induced lesions of the basal forebrain. Exp Neurol, 94(3):598-614.
- Tafti 1996: Tafti, M., Science et Avenir Hors-Série Le Rêve Animales rêveries Mehdi Tafti Animales rêveries <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/animal/experiment.html>
- Tafti et al. 1996: Tafti, M., Nishino, S., Aldrich, M. S. et al., Major histocompatibility class II molecules in the CNS: increased microglial expression at the onset of narcolepsy in canine model. J Neurosci, 16(15):4588-4595.
- Tafti et al. 1997: Tafti, M., Nishino, S., Liao, W. et al., Mesopontine organization of cholinergic and catecholaminergic cell groups in the normal and narcoleptic dog. J Comp Neurol, 379(2):185-197.
- Takahashi et al. 1999: Takahashi, S., Kapás, L., Fang, J. et al., Somnogenic relationships between tumor necrosis factor and interleukin-1. Am J Physiol, 276(4 Pt 2):R 1132-1140.
- Takeuchi et al. 2000: Takeuchi, N., Mukai, M., Uchimura, N. et al., A narcoleptic patient exhibiting hallucinations and delusion. Psychiatry Clin Neurosci, 54(3):321-322.
- Takeuchi et al. 2001: Takeuchi, T., Miyasita, A., Inugami, M. et al., Intrinsic dreams are not produced without REM sleep mechanisms: Evidence through elicitation of sleep onset REM periods. J Sleep Res, 10(1):43-52.
- Tatemichi et al. 1992: Tatemichi, T. K., Desmond, D. W., Prohovnik, I. et al., Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome? Neurology, 42(10):1966-1979.
- Terao et al. 1998a: Terao, A., Matsumura, H., Saito, M., Interleukin-1 induces slow-wave sleep at the prostaglandin D2-sensitive sleep-promoting zone in the rat brain. J Neurosci, 18(16):6599-6607.

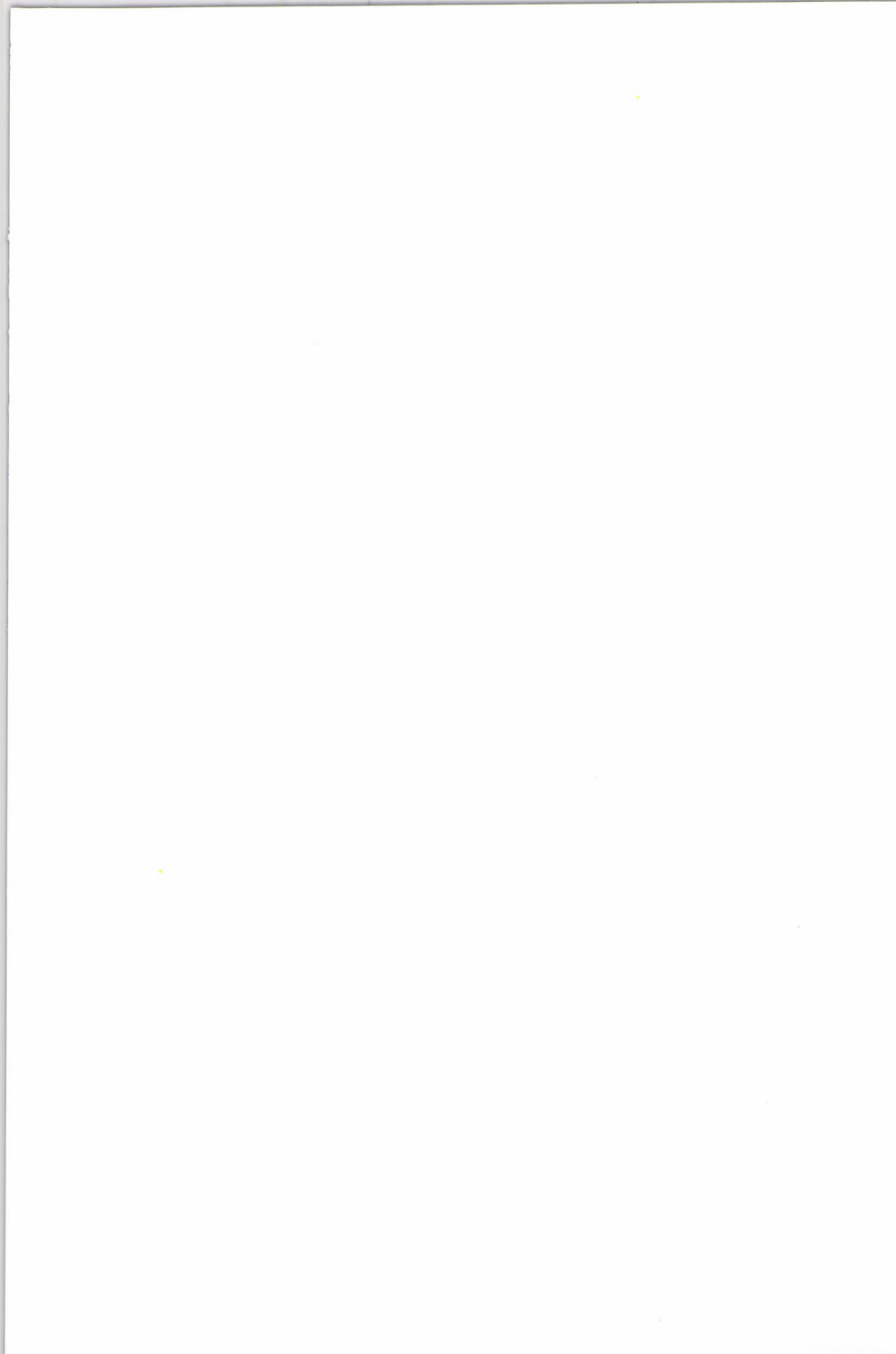
- Terao et al. 1998b: Terao, A., Matsumura, H., Yoneda, H. et al., Enhancement of slow-wave sleep by tumor necrosis factor- α is mediated by cyclooxygenase-2 in rats. *Neuroreport*, 9(17):3791-3796.
- Thannickal et al. 2000: Thannickal, T. C., Moore, R. Y., Nienhuis, R. et al., Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 27(3):469-474.
- Thomas 1997: Thomas, T. N., Sleepwalking disorder and mens rea: a review and case report. Maricopa County Superior Court. *J Forensic Sci*, 42(1):17-24.
- Thomson 1985: Thomson, G., The mode of inheritance of the HLA-linked gene predisposing to narcolepsy. *Tissue Antigens*, 26(3):201-203.
- Thorpy 2001: Thorpy, M., Current concepts in the etiology, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Sleep Med*, 2(1):5-17.
- Thorpy-Goswami 1990: Thorpy, M. J., Goswami, M., Treatment of narcolepsy. In: Thorpy, M. J. (ed.), *Handbook of Sleep Disorders*. Marcel Dekker Inc, New York, 235-258.
- Toma et al. 2002: Toma, D. P., White, K. P., Hirsch, J. et al., Identification of genes involved in *Drosophila melanogaster* geotaxis, a complex behavioral trait. *Nat Genet*, 31(4):349-353.
- Tuck et al. 1999: Tuck, S. A., Dort, J. C., Olson, M. E. et al., Monitoring respiratory function and sleep in the obese Vietnamese pot-bellied pig. *J appl Physiol*, 87(1):444-451.
- Ueta 2001: Ueta, Y., Involvement of orexins/hypocretins in multiple physiological functions. *J UOEH*, 23(2):147-159.
- Ulrich et al. 1996: Ulrich, R., Gerlich, W. H., Kruger, D. H., Chimaera and its modern virus-like descendants. *Intervirology*, 39(1-2):126-132.
- Urade-Hayaishi 1999: Urade, Y., Hayaishi, O., Prostaglandin D2 and sleep regulation. *Biochim Biophys Acta*, 1436(3):606-615.
- Uryu et al. 1989: Uryu, N., Maeda, M., Nagata, Y. et al., No difference in the nucleotide sequence of the DQ beta beta 1 domain between narcoleptic and healthy individuals with DR2, Dw2. *Hum Immunol*, 24(3):175-181.
- Usui et al. 2000: Usui, A., Obinata, I., Ishizuka, Y. et al., Seasonal changes in human sleep-wake rhythm in Antarctica and Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54(3):361-362.
- Van den Hoed et al. 1979: Van den Hoed, J., Lucas, E. A., Dement, W. C., Hallucinatory experiences during cataplexy in patients with narcolepsy. *Am J Psychiat*, 136(9):1210-1211.

- Van Dijk et al. 1991: Van Dijk, J. G., Lammers, G. J., Blansjaar, B. A., Isolated cataplexy of more then 40 years' duration. *Br J Psychiatry*, 159, 719-721.
- Vazquez-Baghdoyan 2001: Vazquez, J., Baghdoyan, H. A., Basal fore-brain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking. *Am J Physiol*, 280(2):R 598-601.
- Vgontzas et al. 1997: Vgontzas, A. N., Papanicolaou, D. A. et al., Bixler, E. O. et al., Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity *J Clin Endocrinol Metab*, 82(5):1313-1316.
- Vgontzas et al. 2000: Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Kales, A., Differences in nocturnal and daytime sleep between primary and psychiatric hypersomnia: diagnostic and treatment implications. *Psychosom Med*, 62(2):220-226.
- Victor-Ropper 2001: Victor, M., Ropper, A. H., Adams and Victor's Principles of Neurology. McGraw-Hill Companies
- Vogel 1960: Vogel, G., Studien in psychopathology of dreams III. The dream of matcolepsy. *Arc. Gen Psychiatry*, 3:421-428.
- Volk 1995 Volk, S., Schlafstörungen und was dagegen hilft. Springer, Berlin, Heidelberg
- Von Economo 1930: Von Economo, C., Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis*, 71:249-259.
- Vossler et al. 1996: Vossler, D. G., Wyler, A. R., Wilkus, R. J. et al., Cataplexy and monoamine oxidase deficiency in Norrie disease. *Neurology*, 46(5):1258-1261.
- Wagner et al. 2000: Wagner, J. L., Storb, R., Storer, B. et al., DLA-DQB1 alleles and bone marrow transplantation experiments in narcoleptic dogs. *Tissue Antigens*, 56(3):223-231.
- Waleh 2001: Waleh, N. S., Apte-Deshpande, A., Terao, A. et al., Modulation of the promoter region of prepro-hypocretin by alpha-interferon. *Gene*, 262(1-2):123-128.
- Walther-Schulz 2001: Walther, B. W., Schulz, H., [Treatment of the neurological sleep disorders restless legs syndrome and narcolepsy.] *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 95(1):23-26.
- Wang et al. 1998: Wang, C. Y., Kawashima, H., Takami, T. et al., [A case of multiple sclerosis with initial symptoms of narcolepsy.] *No To Hattatsu*, 30(4):300-306.
- Wang et al. 2001: Wang, G. K., Ousley, A., Darlington, T. K. et al., Regulation of the cycling of timeless (tim) RNA. *J Neurobiol*, 47(3):161-175.

- Whitmore et al. 2000: Whitmore, D., Cermakian, N., Crosio, C. et al., A clockwork organ. *Biol Chem*, 381(9-10):793-800.
- Williams-Sehgal 2001: Williams, J. A., Sehgal, A., Molecular components of the circadian system in *Drosophila*. *Annu Rev Physiol*, 63:729-755.
- Williams et al. 1992: Williams, J., Merritt, J., Rittenhouse, C., Bizarrennes in Dreams and Fantasies: Implications for the Activation-Synthesis Hypothesis. *Conscious Cognit*, 1, 172-185.
- Willie et al. 2001: Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M. et al., To eat or to sleep? *Annu Rev Neurosci*, 24:429-458.
- Wilner et al. 1988: Wilner, A., Steinman, L., Lavie, P. et al., Narcolepsy-cataplexy in Israeli Jews is associated exclusively with the HLA DR2 haplotype. A study at the serological and genomic level. *Hum Immunol*, 21(1):15-22.
- Wing et al. 1998: Wing, Y. K., Chen, C. N., Ho, C. K., HLA DR2 and DQ1 frequency among narcoleptic patients in Hong Kong Chinese. *Psychiatry Clin Neurosci*, 52(5):523-527.
- Winter et al. 1996: Winter, E., Prendergast, M., Green, A., Narcolepsy in a 2-year-old boy. *Dev Med Child Neurol*, 38(4):356-359.
- Wisor et al. 2001: Wisor, J. P., Nishino, S., Sora, I. et al., Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci*, 21(5):1787-1794.
- Xiong et al. 2001: Xiong, Y., Tanaka, H., Richardson, J. A. et al., Endothelin-1 stimulates leptin production in adipocytes *J Biol Chem*, May 18.
- Yamanaka et al. 1999: Yamanaka, A., Sakurai, T., Katsumoto, T. et al., Chronic intracerebroventricular administration of orexin-A to rats increases food intake in daytime, but has no effect on body weight. *Brain Res*, 849(1-2):248-252.
- Yamanaka et al. 2000: Yamanaka, A., Kunii, K., Nambu, T. et al., Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res*, 859(2):404-409.
- Yoshida et al. 1999: Yoshida, Y., Kuroda, K., Mandai, M. et al., Two cases of HLA-DR2-negative hypersomnia manifesting sleep-onset rapid eye movement periods in the multiple sleep latency test. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53(2):295-297.
- Yoshimichi et al. 2001: Yoshimichi, G., Yoshimatsu, H., Masaki, T. et al., Orexin-A regulates body temperature in coordination with arousal status. *Exp Biol Med* (Maywood), 226(5):468-476.

- Younger et al. 1991: Younger, D. S., Pedley, T. A., Thorpy, M. J., Multiple sclerosis and narcolepsy: possible similar genetic susceptibility. *Neurology*, 41(3):447-448.
- Zarcone 1973: Zarcone, V., Narcolepsy. *N Engl J Med*, 288(22):1156-1166.
- Zhdanova et al. 2001: Zhdanova, I. V., Wang, S. Y., Leclair, O. U. et al., Melatonin promotes sleep-like state in zebrafish. *Brain Research*, 903(1-2):263-268.

A kiadásért felelős
az Akadémiai Kiadó Rt. igazgatója
Felelős szerkesztő: Stark Mariann
Termékmenedzser: Hesz Margit
Fedélterv: Gyárfás Gábor
A számítógépes tördelés Grantner Gyula munkája
A nyomdai munkálatokat a
PXP Első Magyar Digitális Nyomda Rt. végezte
Felelős vezető: Ortutay György
Budapest, 2003
Kiadványszám: KMA1-050
Megjelent 11,5 (A/5) ív terjedelemben



A narcolepsia modellbetegség. Léte-
zése klinikailag is alátámasztja, hogy az
alvászavar hátterében szervi, akár örök-
letes betegség állhat. Közvetlenül nem
befolyásolja az élettartamot, legtöbbször
élethosszig tart. Jellemzője, hogy az alvás
szervezetlenné válik, elemeire bomlik
szét. Így a máskor nem tanulmányozható
jelenségeket szinte közszemlére teszi,
és lehetővé válik, hogy az alvást általa
ismerhessük meg. Létezése bizonyíték
arra, hogy alvási szokásaink – hogyan,
mikor, mennyit alszunk, álmodás, látó-
mások, testi kísérő tünetek – génjeinkbe
kódolt módon meghatározottak, a külső
hatások csak átmeneti módosító tényezők.
Ez a kis könyv bemutatja a betegség kli-
nikumát, a felismerését elősegítő mód-
szereket, és vázolja a háttérben álló kör-
élettani, alvásszabályozási ismereteket.
Az ismertetést fogalomtár és a témába
vágó bőséges irodalom egészíti ki.

AKADÉMIAI KIADÓ
BUDAPEST
www.akkrt.hu
www.szakkonyv.hu

ISBN 963 05 7999 5

