

# Az alvás zavarai skizofréniában és szorongásos zavarokban

Kalandozások az álmok kutatás területén

2017. Ősz

Marián Miklós

BME TTK Kognitív Tudományi Tanszék

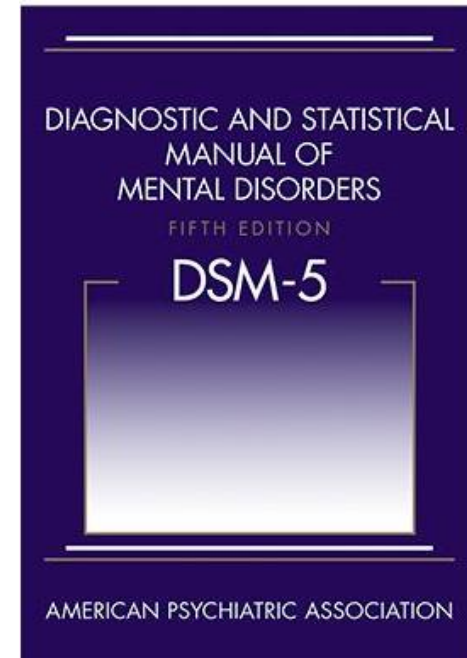
# Skizofrénia

- Népeség 1%-át érinti (stabil arány)
- Definíció: tünetekkel
- NEM kettős/többszörös személyiség!
  - Disszociatív identitászavar
- Félreértés oka: görög *skizo* (hasítás), *phren* (lélek)
  
- Pszichózis: olyan mentális állapot, melyben a valósággal való kapcsolat, a realitásérzék torzul vagy sérül
- A modern orvostudomány a legtöbb pszichotikus esetet a skizofrénia diagnózissal látja el



# Diagnózis

- DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- A következők közül legalább 2 fennál egy hónapon keresztül:
  - Téveszmék
  - Hallucinációk
  - Inkoherens beszéd (pl. gyakori kisiklás)
  - Szembeszökően szétesett vagy katatón viselkedés
  - Negatív tünetek: hangulati üresség, elszegényedett beszéd, akaratnélküliség



- **Pozitív tünetek:**

- Felfokozott perceptuális működés és hallucinációk
- Téveszmék
- Bizarr viselkedés
- Összefüggéstelen gondolkodás és beszéd

- **Negatív tünetek:**

- Érzelmek és kommunikáció elszegényesedése,
- Motiváció hiánya, anergia
- Katatónia, mozgás szegényessége
- Szociális és szexuális aktivitás csökkenése,
- Figyelem zavara

- **Pozitív tünetek:**
- **Felfokozott perceptuális működés és hallucinációk**
- Téveszmék
- Bizarr viselkedés
- Összefüggéstelen gondolkodás

Az alvást leszámítva, körülbelül hét éve nincs olyan pillanatom, hogy ne hallanék hangokat. Mindig és mindenható elkísérnek; akkor is hallom őket, ha valakivel beszélgetek, és akkor is makacsul velem vannak, ha valami másra koncentrálok – például könyvet vagy újságot olvasok, zongorázom stb. Egyedül akkor válnak hallhatatlanná, amikor, fennhangon másokhoz vagy magamhoz beszélve, a kimondott szó erejével elfojtom őket.

- **Pozitív tünetek:**
- Felfokozott perceptio
- **Téveszmék**
- Bizarr viselkedés
- Összefüggéstelen gondolatok

*Volt, amikor úgy éreztem, hogy az úristen ítélőszéke előtt állok, és rossz cselekedeteimet kéri számon rajtam, másszor pedig mintha az államvédelmi szervek követtek volna hazaárulás vétké miatt... Meg voltam róla győződve, hogy a kormány ügynökei lejátszó és hallgatókészülékeket rejtettek el a lakásomban, és nem csak ők hallottak mindent, amit én mondtam, hanem én is tanúja lehettem a beszélgetéseiknek. Úgy éreztem, hogy a ruháimat telerakták „poloskákkal”, hogy a lakásomon kívül is követni tudjanak, és hogy a nap 24 órájában, megszekítés nélkül megfigyelés alatt állok.*

- **Pozitív tünetek:**
- Felfokozott perceptuál
- Téveszmék
- Bizarr viselkedés
- **Összefüggéstelen gondolkodás és beszéd**

*Külföldi egyetemről érkeztem... Minden törvénymódosítási javaslatnak „rugalmazással” kell bírnia ahhoz, hogy a gyermektörvényt megszavazzák... És nem elmebetegségről vagy „feltevőlegességről” van szó... Ez egy „erkölcsönös” törvény... Nincs benne semmi zavaró. Olyan ez, mint az ő „magánosságaik”... és a gyerekeknek szükségük van ilyen „zajsúlytalansági” törvényre, hogy ne kerüljenek az egyház „halhatólagos” törvénye elé.*

*A rovarokkal van a baj... A bátyám rovarokat gyűjtött... Ma már a magassága százhatvanöt... Tudod, a kedvenc számom az öt... Szeretek táncolni, rajzolni és Tv-t nézni...*

# A skizofrénia lefolyása

- **Prodromális szakasz:** a betegséget megelőző szakasz, tanulmányi vagy munka képesség csökkenése, a szociális visszahúzódás, szokatlan viselkedés
- **Aktív szakasz:** A pszichotikus (pozitív) tünetek megjelenése felerősödik. Az aktív szakasz időnként visszatérhet, de az első epizódot nem szükségszerűen követi több
- **Reziduális szakasz:** a működés visszatér a prodromális szintre, pozitív tünetek megmaradhatnak, érzelmi kiüresedettség jellemzi, önellátás gyakran gondot okoz



# A skizofrénia kezelése

- **Neuroleptikumok/antiszichotikumok:**
  - '50-es évektől terjednek el
  - Főleg a dopaminrendszerre, a dopamin szintjére hatnak (csökkentik)
  - Főleg a pozitív tünetekre hatnak, a negatív tüneteken kevésbé tudnak segíteni
  - Mellékhatások: extrapiramidális tünetek
- **Atipikus antipszichotikumok:**
  - Eltérő neurotranszmitter-hatás (pl. jobban kötődik más antipszichotikumokhoz)
  - Kevesebb extrapiramidális tünet
  - A betegek 80-85%-a reagál rájuk, inkább segítenek a negatív tüneteken is.
- + pszichoterápia: gyógyszeres kezelés mellett, tünetekkel való megküzdést segíti

# Skizofrénia és alvás

- Legtöbb kutatás: gyógyszerelés alatt/gyógyszerelés után
  - Hátrányok: változatos gyógyszerek, hosszan tartó hatás az alvásra (REM és NREM egyaránt)

# Szubjektív tünetek

- **Sleep onset latency:** később alszanak el (korreláció a gondolkodás zavartságával)
- A teljes alvásidő normális (Ferrarelli, 2007), vagy több (Afonso, 2014), vagy kevesebb (Cohrs, 2008)
- Az egyes szakaszok aránya nem tér el az egészségestől
- **Gyakoribb éjszakai ébredések** (minél régebb óta áll fenn a betegség)
- **Roszbabb alvásminőség és hatékonyság** (nem pihentető)
- A rosszabb alvásminőség rosszabb életminőséggel korrelál (Quality of life)
- Esetenként advanced sleep phase syndrome (ASPS), vagy irreguláris alvás-ébredés ritmus (ekkor fragmentált alvás)
- **Antipszichotikumok:** álmoságot okozhatnak
  
- Alvásdepriváció hozzájárul az interleukin-1-beta szintézishez (skizofréniában magasabb)

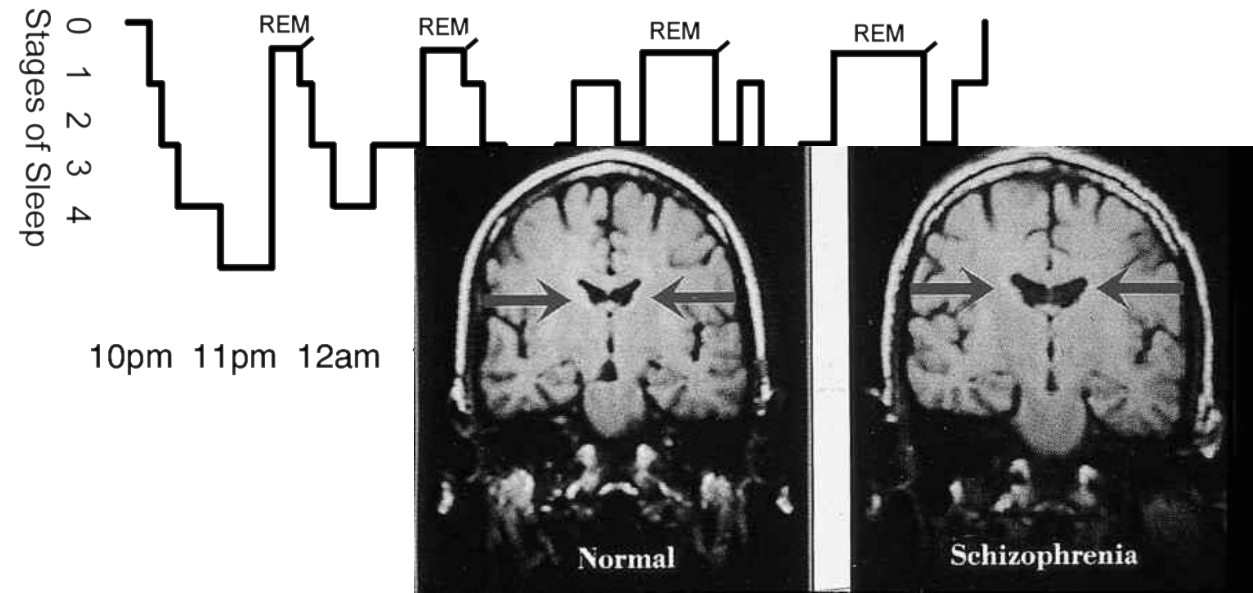
# Miért fontos az alvás vizsgálata skizofréniában?

- Éber állapotban sok tényező befolyásolja az agyi aktivitást: figyelmi szint változásai, csökkent motiváció vagy kognitív kapacitás, pszichotikus tünetek megjelenése

Az alvást leszámítva, körülbelül hét éve nincs olyan pillanatom, hogy ne hallanék hangokat. Mindig és mindenhová elkísérnek; akkor is hallom őket, ha valakivel beszélgetek, és akkor is makacsul velem vannak, ha valami másra koncentrálok – például könyvet vagy újságot olvasok, zongorázom stb. Egyedül akkor válnak hallhatatlanná, amikor, fennhangon másokhoz vagy magamhoz beszélve, a kimondott szó erejével elfojtom őket.

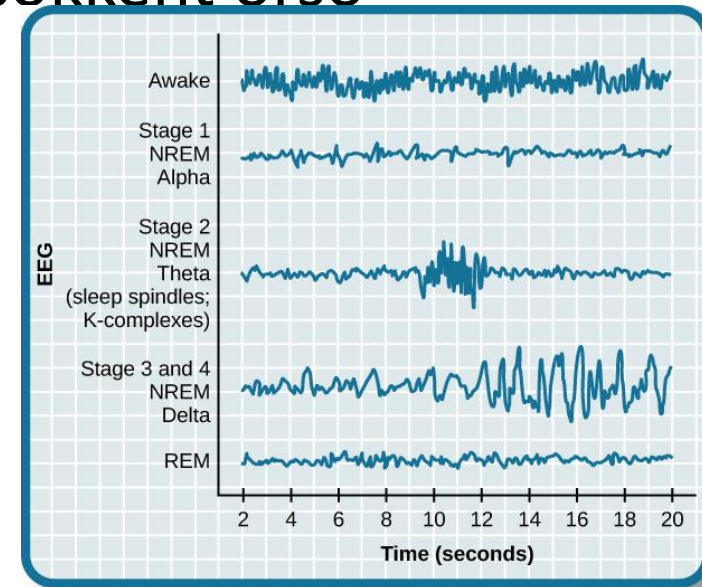
# Objektív mérések

- **SWS**
- Megnövekedett alváslatencia
- Hosszabb ébredési reakciók
- Mélyalvás deficitje, rövidebb NREM2 és NREM3 szakaszok
- Mélyalvás deficitje együtt jár az agykamrák csökkenésével
  
- Krónikus skizofréniában SWS korreláció a negatív tünetekkel
- Akut skizofréniában nincs korreláció (kevesebb negatív tünet?)
  
- A gyógyszerhatásnak köszönhető? Agykamrák a nem gyógyszerezett betegekben is nagyobbak, de itt nincs SWS eltérés a kontrolltól



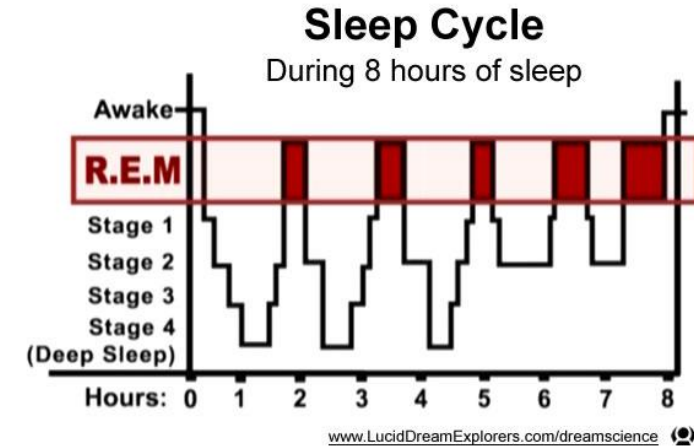
# Objektív mérések

- **Alvási orsók:** talamusz és agykéreg interakciója (thalamo-cortical loop)
- Sch-ban: csökkent időtartam, sűrűség és amplitúdó (nem beteg rokonokban is!)
- Emlékek konszolidáláshoz szükségesek: skizofrénekben nincs procedurális javulás alvás hatására, és ez együtt jár csökkent orsó aktivitással (Manoach, 2010; Wamsley, 2012)
- Csökkent orsózás – erősebb pozitív klinikai tünetek
- Megint csak: kevés nem-gyógyszeres kutatás



# Objektív mérések

- **REM**
- Nincs szisztematikus csökkenés vagy növekvés?
- REM latencia csökkenés
- Több pozitív tünet – kisebb REM latencia, rövidebb hossz és kisebb sűrűség
  - Hasonló mechanizmusok?
- Tünetek felerősödése – rövidebb REM fázisok
- REM és NREM közötti átmentet hosszabb, mint a normál populációban (5 vs. 50%). Nincs szemmozgás, de az izomtónus fennáll



# Skizofrén álmok



- NREM és REM közötti átmenetből ébresztve fokozottan konfúz állapot, pszichotikus szerű álombeszámoló
- REM alvásból ébresztve azonban: kb. premorbid személyiség jöhet elő
- Álombeszámolókra általában tartalmi üresség, bizarrság, agresszió hiánya jellemző (ellentmondás a tünetekkel)
- Cartwright: egyensúlyi hipotézis:
- Akik napközben valóságorientált észlelést mutatnak, azok NREM-ben is ilyen álmokról számolnak be, REM-ben viszont előjön a bizarr és irracionális mentális tevékenység
  - Skizofrének esetében napközbeni és NREM alvás közbeni mentális tevékenység bizarrabb, míg REM-ben üresebb
  - Kísérletekkel is alátámasztotta



- A dopamin (DA) hipotézis nem alkalmas az alvászavar magyarázatára:
  - DA agonisták negatív hatással vannak a REM fázisra (elnyomás, megnövekedett latencia és nincs rebound)
  - DA antagonisták szintén hasonló hatás
  - Bonyolult, közvetett mechanizmusok DA és alvás között

# Nehézségek az alvás tanulmányozásában

- Gyógyszerezés
- Betegség szakasza
- Betegség fennállásának ideje
- Tünetek heterogenitása, skizofrénia lehetséges altípusai

# Konklúziók

- Módszertani korlátok → nehezen levonható konklúziók
- Inkonzisztens eredmények, metaanalízisben gyakran nem jönnek ki (pl. csökkenő SWS alvás és nagyobb REM sűrűség)
- Több pozitív tünet – kisebb REM latencia, hossz és sűrűség
- Legmegbízhatóbbnak az orsók tűnnek
- Fragmentáltabb alvás
- Cartwright hipotézise

# Szorongásos zavarok

- Egyik leggyakoribb mentális zavar csoport, 18%
- Túlzott félelem és szorongás
- Gyakori pánikrohamok
- Különféle kiváltó események
- Nagy komorbiditás



- Normális félelmi és szorongásos reakcióktól különböznek: túlzott, perzisztens válasz. Kulturális kontextus figyelembevétele a diagnózisnál

# Generalizált szorongás (GAD)

- Nők:férfiak – 2:1
- Legalább hat hónapig túlzott aggodás és szorongás (több napon mint nem)
- Számos esemény kiváltja (pl. munka, teljesítmény, egészség, pénzügyek)
- Nehezen kontrollálható
- A szorongásra legalább 3 jellemző az alábbi 6-ból:
  - Nyugtalanág, idegesség
  - Fáradékonyág
  - Koncentráció nehézsége, üresjárat
  - Ingerlékenység
  - Izomfeszülés
  - Alvászavar
- Társas funkcionálás nehézsége
- Nem szer vagy más betegség okozta (drog, pajzsmirigy alulműködés)
- Nem magyarázza más mentális betegség (pl. OCD)

# GAD és alvás

- Diagnosztikus kritérium
- Magas komorbiditás az inszomniával (60-70% küzd alvászavarral)
- Alvás kezdés, fenntartás, nem kielégítő alvás
- Fáradékonyság, ingerlékenység, koncentráció nehézsége – alvászavarból is eredhet
  
- Beszámoló: alvás előtt a legmagasabb a szorongási szint (ördögi kör?)
- Inszomnia és GAD különbsége: a szorongás fókusza

# Szubjektív tünetek

- Megnövekedett alváslatencia
- Kevesebb alvás
- Kevésbé hatékony alvás
  
- Objektív mérések?
- Nincs konzisztens adat
- Megfigyelések:
  - Arányaiban kevesebb mélyalvás
  - Gyakrabban, hosszabb ideig válik felületessé

# GAD kezelése és alvás



- Leggyakoribb terápia: benzodiazepinek
- Antidepresszánsok bizonyos típusai (depresszió gyakran komorbid)
- Éveken át
- Nincs sok kutatás
- Megfigyelések: a GAD tünetekkel párhuzamosan javul az alvás is (gyógyszer és CBT is)
- Mi a helyzet, ha nem társul GAD-hoz inszomnia? Nem kívánatos mellékhatás (ilyen pl. az izomrelaxáns hatás is – alvási apnoe)
  - Szedatív hatás nélküli, ún. anxioszelektív szerek alkalmazása (akár légzés és ébrenlét fokozása is!)



# Összefoglalás: GAD és alvás

- Inszomniával magas komorbiditás
  - Nem pihentető alvás, magas alváslatencia, elalvás előtti szorongás
- Gyógyszeres és pszichoterápia segít mindkét zavarban

# Pánikbetegség

- Visszatérő, váratlan pánikrohamok (nyugalomban vagy alapvetően szorongó állapotból)
  - Pánikroham: hirtelen félelmi hullám vagy erős diszkomfort érzés. Perceken belül eléri csúcspontját. Alatta a következő tünetek közül legalább 4 jelentkezik:
- Szívdobogás
- Izzadás
- Remegés
- Fuldoklás érzés, légszomj
- Mellkasi fájdalom
- Hányinger
- Szédülés
- Hideg vagy meleg érzés
- Paresztéziák (zsibbadó, bizsergő érzés)
- A valóságtól vagy önmagunktól való elszakadás érzése
- Félelem a kontrollvesztéstől
- Halálfélelem
- Aggodalmaskodás a következő pánikrohamtól
- Nincs más szomatikus vagy mentális betegség, amely magyarázná a tüneteket



# Pánikbetegség és alvás

- A pánikrohamok alvás közben is megjelenhetnek
- A pánikbetegek 2/3-ának vannak alvásproblémái:
  - Alvásindítás és fenntartás
  - Nem pihentető alvás
- Depresszióval magas komorbiditás
- Lehetséges izolált alvási paralízis: alvás elején vagy végén (ébredés előtt). Motoros paralízis (REM szerű izomtónus)

- Éjjeli pánikrohamok:
- NREM2 és NREM3 közötti átmenetben
- nem álmotvékenység eredménye
- NREM alatt jelennek meg → endogén, fiziológias folyamat eredménye? Kevésbé kognitív tényezők

# Pánikbetegség kezelése

- SSRI-k (antidepresszánsok) és benzodiazepinek
- Nem teljes az átfedés a GAD gyógyszerelésével (propanolol, buspiron nem hatékony)
- Kevés kutatás, de úgy tűnik, az éjszakai pánikrohamok is reszponzívak a kezelésre
- CBT: ugyanilyen hatékony:
  - Irracionális gondolatok átbeszélése, rávilágítás
  - Elkerülő viselkedés megszüntetése
  - Félt szituációkhoz való hozzászoktatás

# Poszttraumás stressz zavar (PTSD)

- Kitétség halál látványának, halálközeli élménynek, szexuális abúzusnak , legalább egy módon:
  - Saját élmény
  - Szemtanúként
  - Értesülés közeli hozzátartozó ilyen élményéről
  - Gyakori találkozás ilyen tartalmakkal
- Legalább 1 intrúziós tünet:
  - A trauma emlékei
  - Visszatérő álmok
  - Disszociatív reakciók (a traumakor átélt viselkedés produkciója)
  - Kulcsingerekre hosszantartó distressz
- Traumával kapcsolatos ingerek kerülése

# PTSD és alvás

- Rémálmok (a traumatikus esemény újraélése)
- Inszomnia
- Erőszakos/balesetveszélyes mozgások alvás közben
- Alvás közbeni beszéd
- Nehéz légzés
- Gyakoribb hypnagóg hallucinációk
- Túlzott motoros aktivitás alvás közben
- Szomatikus szorongásos tünetekre ébredés
- Itt is előfordul izolált alvásparalízis

- Az objektív eredmények ellentmondásosak
  - Konszenzus eddig: nincs klinikailag releváns alvászavar PTSD-ben
- Ahol találtak eltérést egy-egy kutatásban:
  - Megnövekedett NREM1 alvás
  - Csökkent SWS
  - Gyakoribb szemmozgás REM-ben
  - REM alvás: Fragmentált (gyakoribb REM-ből ébredés; és REM → NREM1), növekedett szimpatikus IR aktivitás
- Egy érdekes lehetőség
  - Biztonságos labor környezet: a zavarok kevésbé jönnek elő



# Összegzés

- Alvás: elemi folyamat
- Nem csoda, hogy zavarai sok kórképhez kapcsolódnak
- Vizsgálata nehéz és gyakran mellőzött
- Ördögi körök: mi okoz mit?
- Hasonló mechanizmusok a háttérben (pl. REM álmok és skizofrén pozitív tünetek), vagy egyik okozza a másikat?