

Alvászavarok és alvás EEG sajátosságok Williams-szindrómában

Bódizs Róbert dr. habil.
Semmelweis Egyetem,
Magatartástudományi Intézet

Williams-szindróma és alvás: miértek és hogyanok

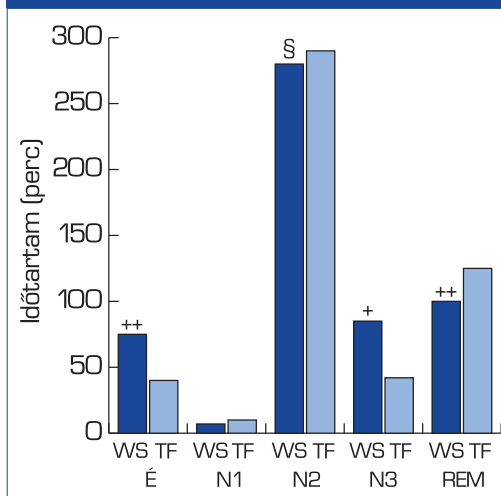
A fejlődési rendellenességekkel kapcsolatos szindrómák egyik vezető tünete az alvás zavara. Másrészt pedig – szomnológiai szempontból – a szekunder alvászavarok egyik kitüntetett és kurrens szakterülete éppen az eltérő, atípusos fejlődéssel kapcsolatos. A *Williams-szindróma* (WS vagy más néven *Williams-Beuren-szindróma*) a 7q11.23 régióban látható mikrodéláció (hemidéláció) által okozott, több szervet és szervrendszert – például a szív-ér rendszert és a vesefunkciókat – érintő fejlődési rendellenesség. Hivatalosan is ritka betegség, az élve születések számát tekintve gyakorisága 1:20 000-hez. Jellemzői közé tartozik még a több testi funkciót és szervrendszert érintő korai öregedés is. A tünetek egy része, mint például az enyhe kognitív deficit, jellegzetes téri-vizuális és finom-motoros diszfunkció vagy a hiperszociabilitás a viselkedéses és/vagy neurokognitív területet érinti. Ezek között az alvással kapcsolatos tünetek, illetve panaszok vezető szerepet töltenek be és már a viszonylag korai szindróma-leírásokban is jelen vannak. Az objektív alvászvizsgálatok kezdetben egy alacsony elemszámú polyszomnográfias és egy aktigráfias elemzésre szorítkoztak, a szindróma alvásprofiljának jellemzése a 2010 utáni időszakban kezdődött. Az e területen végzett saját vizsgálataink célja egyrészt a WS-re jellemző alvásproblémák objektív vizsgálása és jellemzése, továbbá a WS alvás-EEG profiljának részletes leírása, ismert és még kevésbé ismert neurokognitív tünetekkel való összekapcsolása. Tekintve, hogy az alvás-EEG profil kiemelkedő neurokognitív relevanciával bír, feltételeztük, hogy e munka közelebb viheti a társszakmákat a WS eleddig kellőképpen föl nem tárt idegrendszeri sajátosságainak felismeréséhez, valamint a (tüneti) kezelés hatékonyságának fokozásához. E célok elérése érdekében a rutin alvászvizsgálatokban előírt minimum 2 EEG elvezetésnél lényegesen többet (az egyes vizsgálatokban 17-21-et) használtunk, továbbá a korábban e területen kiaknázatlan kvantitatív EEG

(qEEG) módszereket is bevetettünk. A laboratóriumi alvászvizsgálatokat ambuláns polyszomnográfiaival egészítettük ki, amely eljárás révén ökológiailag valid feltételek mellett, otthoni környezetben vizsgáltuk az alvás-EEG paramétereit.

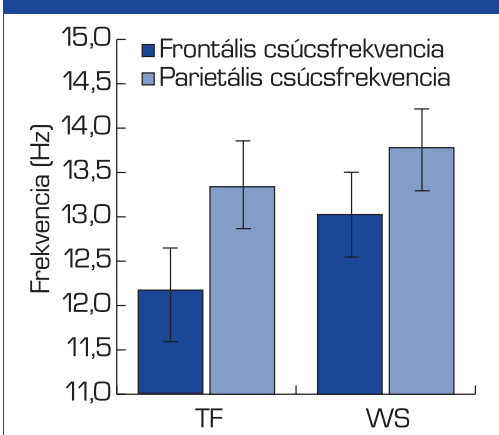
Alvásszerkezet Williams-szindrómában

A WS alvásszerkezeti sajátosságaira vonatkozó megfigyeléseink egyik része megerősítette a korábban aktigráfiasan és pilot jellegű vizsgálatban is jelzett objektív alvászavart. WS-ben a tipikusan fejlődőkéhez képest csökkentnek találtuk a teljes alvás időtartamát, az alváshatékonyságot és a REM alvást. Továbbá megnövekedett alváslátenciát, elalvás utáni ébrenlétet és lassú hullámú alvást figyeltünk meg laboratóriumi és otthoni környezetben egyaránt (1, 2). Ezzel együtt otthoni környezetben minden mutató viszonylag jobbnak bizonyult, akárcsak az életkorban és nemben illesztett tipikusan fejlődő csoport esetében (2, 1. ábra). Az ultradián (NREM-REM) alvásciklusok szabálytalan hosszúságúak voltak (1), ami a fenti megfigyelésekkel együtt egy elalvási/átalvási zavar képét tárta elénk. Érdekes meg-

1. ábra: Az alvás szerkezeti jellemzői Williams-szindrómával (WS, n=20) élők, valamint életkorban és nemben illesztett tipikusan fejlődő (TF, n=20) csoportjában. A regisztrátumok ambuláns polyszomnográfiaival készültek otthoni környezetben. Bódizs és munkatársai nyomán (2, 4), módosítva



2. ábra: Az alvási orsóok frekvenciasávjában mért spektrális csúcsfrekvencia NREM fázisban. Williams-szindrómában (WS) magasabb frekvenciák, azaz a tipikusan fejlődő (TF) csoporthoz képest akcelerált alvási orsó oszcillációk figyelhetők meg. Bódizs és munkatársai (2) nyomán, módosítva



figyelés, hogy az átalvási zavarokkal kapcsolatos mutatók akcelerált öregedési mintázattal jellemezhetők, azaz az életkorfüggő romlás jelei a WS csoportban a tipikusan fejlődő csoportéhoz képest kifejezettebbek (3). Ezzel szemben, az átalvási zavar tüneti képébe amúgy is nehezen illeszkedő, WS-ben tapasztalt lassú hullámú alvástöbblet egy decelerált életkorfüggő csökkenést mutat a tipikusan fejlődő csoporthoz képest. Ez még inkább megerősítette azt a feltételezésünket (1), miszerint a lassú hullámú alvás többlete az akadályozott kognitív hatékonysággal szembeni kompenzáció lehet WS-ben (3).

Alvás-EEG eltérések Williams-szindrómában – I.: frekvenciakomponensek

A qEEG elemzések NREM alvásban lassú hullám (0,75–4,5 Hz) többletet, továbbá az alfa teljesítmény és a lassú alvási orsóok frekvenciájába eső aktivitás (~7,5–11,25 Hz) csökkenését, valamint REM alvásban az alfa hullámok (7,5–10,75 Hz) csökkent teljesítményét jelezték WS-ben (1, 2). Egy WS-re diszkordáns kétpetűjű ikerpár részletetekbe menő esetelemzése arra utal, hogy az alfa tartományú EEG-tesvékenység deficitje nemcsak alvás alatt, hanem ébrenlétben is megfigyelhető (4).

A spektrális EEG-elemzések leginkább szembetűnő eredménye az alvási orsók frekvenciájának 0,5-1 Hz-es fölgyorsulása WS-ben, ami a már említett lassú orsótartomány deficitjével társult (2, 2. ábra). Ez az akcelerált thalamocorticalis dinamika tünetileg releváns mutató, potenciális biomarker, hiszen negatív prediktora a WS-re jellemző motoros készségtanulás hatékonyságának (5). Feltételezhetjük tehát, hogy a thalamocorticalis rendszerben generálódó alvási orsók WS-ben észlelt eltérései olyan hálózati sajátosságokat, diszfunkciókat indikálnak, amelyek egyrészt tünetképző jelleggel bírnak, másrészt pedig normalizálásuk módosítói potenciálisan kedvezően hathatnak a WS tünetek némelyikére, így például a finom motoros készségek tanulására.

Alvás-EEG eltérések Williams-szindrómában – II.: funkcionális konnektivitás

Az utóbbi években zajlik a hálózati koncepciók idegtudományi reneszánsza, ami egyebek mellett a funkcionális konnektivitás fontosságára is ráirányította a különböző neuropszichiátriai kórképekkel/szindrómákkal foglalkozó kutatók figyelmét. A kérdéses időszakban új módszerek is megjelentek, amelyek a korábban rendelkezésre álló eljárásoknál megbízhatóbban elemzik az idősorok közötti kapcsolatok jellegét. Ennek fényében mi is részletesen elemeztük a WS és a tipikusan fejlődő csoport alvás-EEG-jében tetten érhető funkcionális konnektivitási mintázatok különbségeit. Ezek a vizsgálódások egy sor korábban nem látott és helyenként számottevő hatásmagysággal jellemezhető csoport-különbségre mutattak rá. Gyakorlatilag a WS csoport globális (frekvenciafüggetlen) funkcionális konnektivitási mutatói mindkét alvásállapotban jelentősen nagyobbak bizonyultak a tipikusan fejlődő alanyokéihoz képest. A funkcionális túlkapcsoltság azonban frekvencia-specifikus és lokális csökkenéssel is társult. Előbbi egyértelműen a NREM alvás alatt

mért, alfa sávba eső frekvenciakomponensek WS-ben feltűnően csökkent funkcionális konnektivitását jelentették. Vagyis az alfa tevékenység neurális generátorai nemcsak csökkent oszcillációs tevékenységért, hanem egyben elégtelen hálózati szinkronizációért is felelőssé tehetőek. Ami a lokális funkcionális konnektivitási csökkenéseket illeti, azok kizárólag az occipitalis régióban figyelhetőek meg, de csak némely frekvenciakomponens és alvásállapot tekintetében. Így csökkent az occipitalis régió belüli konnektivitás a NREM alvás theta (4,75–7,25 Hz) és a REM alvás alfa (7,5–10,75 Hz) sávjában (6). Az occipitalis lebeny WS-ben észlelhető mikrostrukturális eltéréseit viszonylag régről ismeri a szakirodalom, így ezen eredményeink a struktúra és a funkció közötti kapcsolat jegyeiként értelmezhetőek. Egyben feltételezhető, hogy a vonatkozó funkcionális konnektivitási mutatók a jövőben biomarkerként szolgálhatnak a WS téri-vizuális funkciózavara tekintetében.

Az alvászvizsgálatok tanulsága: összegzés, kitekintés és gyakorlati szempontok

A WS csoport alvása objektív módon igazolhatóan is zavart. A zavar jellege egy alvási/átalvási probléma képét ölti magára, amelynek a súlyossága az életkorral fokozódik. Tekintetbe véve az elégtelen alvás által okozott közvetlen és közvetett terheket (pl. kognitív és affektív regulációs deficit) fontos gyakorlati szempont a zavar kezelésére irányuló törekvés. A viselkedésterápiás/alváshigiénés protokollok alap gondolata az, hogy az amúgy is eredendően fragilis alvásszerkezet a potenciális negatív hatásokkal szemben szenzitívvé teszi a WS alanyok alvásának inicializációját és fenntartását. Így a protektív tényezők jelentősége fokozott. Fölmerült továbbá az orális melatonin-terápia mint farmakológiai megoldás. Utóbbi vonatkozásban megemlítendő a WS-ben igazoltan alacsony melatoninszint, továbbá a fölgyorsult alvási orsó dinamika, ami

amúgy a melatonin-termelési fázison kívüli (nappali) alváásra jellemző a tipikusan fejlődő csoportok esetében (2). Vagyis nem zárható ki, hogy a fölgyorsult alvási orsózás a melatonin-deficitet (is) jelzi, illetve hogy exogén melatoninnal ez (legalábbis részben) normalizálható.

Az WS-re jellemző alvás-EEG profilok beható elemzése olyan neurális sajátosságokra utal, melyek részben igazolják, illetve új szempontból vizsgálhatóvá teszik azokat a hipotéziseket, melyek a WS-re jellemző korai öregedéssel kapcsolatosak. A neurális hálózatok globális túlkapcsoltsága pedig megerősíti az indukált pluripotens őssejteken alapuló WS-modelleken tett azon megfigyeléseket, amelyek a fokozott szinapszis és dendritsűrűség utalnak ebben a fejlődési rendellenességben.

Az occipitalis régió, illetve az alfa hullámok funkcionális konnektivitási zavarai összefügghetnek az erre az agyi régióra lokalizálható mikroarchitekturális eltérésekkel. Ennek a megfigyelésnek a potenciális jelentősége nemcsak a strukturális és funkcionális zavar költséghatékony mérésének lehetőségében, de az alvásfüggő, offline plaszticitási folyamatok akadályozottságának felmérésében, megértésében, tehát a WS-re jellemző neurokognitív profil behatóbb megértésében is megmutatható.

Irodalom

1. Gombos F, Bódizs R, Kovács I. Atypical sleep architecture and altered EEG spectra in Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2011; 55: 255–262.
2. Bódizs R, Gombos F, Kovács I. Sleep EEG fingerprints reveal accelerated thalamocortical oscillatory dynamics in Williams syndrome. *Res Dev Disabil* 2012; 33: 153–164.
3. Bódizs R, Gombos F, Gerván G, Szócs K, Réthelyi JM, Kovács I. Aging and sleep in Williams syndrome: Accelerated sleep deterioration and decelerated slow wave sleep decrement. *Res Dev Disabil* 2014; 35: 3226–3235.
4. Bódizs R, Gombos F, Szócs K, Réthelyi JM, Gerván P, Kovács I. Sleep-EEG in dizygotic twins discordant for Williams syndrome. *Idegyogy Sz* 2014; 67: 59–68.
5. Berencsi A, Bódizs R, Gombos F, László S, Kovács I. Sigma frequency dependent motor learning in Williams syndrome. *Sci Rep* 2017; 7: 16759.
6. Gombos F, Bódizs R, Kovács I. Increased overall cortical connectivity with syndrome specific local decreases suggested by atypical sleep-EEG synchronization in Williams syndrome. *Sci Rep* 2017; 7: 6157.