

A melatonin, az alvás, a circadian ritmusok és a tinnitus

A Magyar Kardiológusok Társasága Metabolizmus Munkacsoportja az Egészséges Szívért Alapítvánnyal közösen tudományos szimpóziумot szervezett „A circadian ritmus cardiovascularis hatásai” címmel.

A tudományos program üléelnökei Prof. Dr. Pogátsa Gábor és Dr. Bódizs Róbert voltak. A szimpóziумon számos érdekes előadás hangzott el: Dr. Bódizs Róbert: A melatonin, az alvás és a circadian ritmusok: elméleti megfontolások és kronofarmakológiai alkalmazásai című tartott előadást, Prof. Dr. Halmy László: Az alvási apnoe endokrin és anyagcsere összefüggéseiről, Prof. Dr. Pavlik Gábor: Sportolók formába hozása és a circadian ritmus kérdéseiről, Prof. Dr. Bernáth Sándor Iván: A Tinnitus és melatonin kapcsolatáról.

Az alábbiakban, Dr. Bódizs Róbert és Prof. Dr. Bernáth Sándor Iván előadásaiból nyújtunk rövid összefoglalót.

Az utóbbi években figyeltek fel kutatók az alvászavarok jelentőségére a szív-érrendszeri és anyagcsere betegségekben. Az ember életműködése és magatartása révén kénytelen alkalmazkodni a környezeti változásokhoz. A környezeti változások egy része előre látható, pl. hogy a nappali éjszaka követi. Az emberi szervezetnek ehhez megfelelő biológiai órája van, amely elővételezi a sötét és a világosság váltakozását és előkészíti a szervezetet a változásra. Ezt legjobban a melatonin felszabadulás napszakos ritmusa mutatja, olyan vizsgálati körülmények között, amikor folyamatos sötétségben vagy félhomályban tartott kísérleti alanyoknak a melatonin felszabadulási ritmusát vizsgálják. A melatonin a tobozmirigy termeli, alapvetően a circadian ritmus fázisát befolyásolja. Nem altatószer, hanem a fízológias alvás élettani szabályozója. A vizsgálat megfigyelései szerint éjszaka van egy nagy melatonin termelési csúcs.

A szervezet melatonin termelődési ritmusa valamiképpen emlékszik arra, hogy mikor van éjszaka és milyen alvási időtartamot szokott az illető általában tölteni a sötét hálószobában. Ha a kísérleti személyeket átszoktatják rövid alvásra – ami hosszútávon nem túl egészséges, de néhány nap alatt, kísérleti körülmények között megoldható –, akkor világosan látszik, hogy ezt követően a melatonin felszabadulás ritmusa emlékezni fog a rövid és a hosszú alvás közti különbségre. A rövid alvásra nevelt kísérleti alanyok melatonin ritmusa folyamatos sötétségben és rövid epizódban fog felszabadulni, a hosszú alvóké pedig hosszán.

Prediktív homeosztázisról van szó, tehát elővételezi a melatonin felszabadulás az alvást. Azok a kísérleti alanyok, akik melatoninint vettek be, a fény- és hangingerekre hasonlóképpen reagáltak, mintha már éjszaka aludnának. A hang- és fényinger általában fokozzák a lokális agyi véráramlást és az anyagcserét. Bizonyos helyzetekben, pl. ha valaki alszik, a fényinger és hanginger ezt képes reaktív módon csökkenteni. Ha a kísérleti alanyok melatoninint vesznek be, és ébren vannak a kísérlet alatt, akkor minden reprodukálódik már ébren, tehát egyfajta alvási üzemmódban lesz az agy.

Elálmosít-e a melatonin, elalszunk-e tőle?

Ha a vizsgálati alanyok talpon maradnak, mert a kísérleti elrendezés úgy kívánja meg, akkor a melato-

nin hatására nem növekszik meg a szubjektív álmosági szint, akkor sem, ha beveszik a melatoninint. Ha azonban a kísérleti személyek fekvő helyzetben vannak a kísérlet során, akkor álmosabbak lesznek, mint azok, akik placebo-t vettek be. Ugyanez látható az álmoság EEG jeleiben is. Ennek a hypnotikus hatásnak van egyfajta kontextus függősége. Az alváslátenciát a melatonin különböző dózisaik hatékonyan képesek csökkenteni – nappali alvás esetében, amikor egyébként nem szabadulna fel melatonin a tobozmirigyben.

Az alvás minőségének nagyon egyszerű, mérhető mutatója az alvás alatti testmozgások száma. Mindössze 0,3 mg melatonin bevitele után az alvás alatti testmozgások száma szignifikánsan csökken Angelman szindróma és melatonin termelési deficittel járó kórképek esetében.

Hogyan változtatja meg az alvás EEG spektrumot a melatonin?

A melatoninnak van egy hypnotikus hatása, aminek egyik fő ismérve az alvási orsózási tevékenységnek megfelelő spektrális EEG értékek megnövekedése és a lassú tevékenységek lecsökkenése szintén nappali alvás esetén.

Az alvás REM fázisára is hat a melatonin. Lefekvés előtt 5 órával, 5 mg orálisan bevitt melatonin hatása az, hogy időben előre húzza a REM fázist és sokkal előbb következik be a nagyobb mennyiségű alvás, mint a placebo kapott csoport esetén. A legtöbb hypnotikum erre nem képes, sőt ellentétesen hat, csökkenteni szokta a REM alvás arányát. A melatonin ebben specifikus.

Az időzítés

A modern kronobiológia szerint az időzítés az egészség kulcsa. A cortisol hormon kiválasztásának ritmusa reggel, ébredés környékén éri el a csúcspontját. A testhőmérséklet circadian ritmusa, tükörképe a melatoniné. Nappal magasabb, egészségeseknél 36-37°C között ingadozik.

Ha valamilyen okból – pl. nem megfelelő életvitel, különböző kórfolyamatok következtében – ezek a ritmusok szétzilálódnak, akkor természetesen nem megfelelő időpontban kelünk, fekszünk és ez a nem megfelelő időben való terhelés oda vezethet, hogy a saját belső ritmusunk szerinti hajnalnak megfelelő óra szerint dolgozunk, amikor a külső idő, mondjuk reggel 8 óra. Alacsony a testhőmérsékletünk, melatonin szeretne termelődni, de nem tud, mert felkapcsoltuk a lámpát és lenyomódik a melatonin szint. A melatonin nagyon fontos időzítő szerepet játszik az aktivitás – nyugalom ritmusban. Lényeges, hogy akkorra időzítsük az aktivitásunkat, amikor az természetesen is megjelenne.

Vizsgálatok szerint a circadian ritmus a testhőmérséklet és melatonin tekintetében egymás tükörképei. Ez azért van, mert a melatonin nemcsak hypnotén, hanem hypotermiás effektust is kifejt, tehát csökkenti a mag-temperaturát és ez kedvező előfeltétele a folyamatos alvás megjelenésének. Akkor folyamatos az alvás, és nem szakítja meg felébredés, amikor termelődik a melatonin és csökken a testhőmérséklet.

Ha felkapcsoljuk a lámpát, ezzel bele tudunk szólni a

saját melatonin felszabadulási ritmusunkba. A fény előrehátra képes tolni a melatonin felszabadulás ritmusát. Az éjszaka első felében a fény fázist előretol, késleltető hatása. Ha az alvás közepén túl érkezik a fényhatás, akkor visszatolja a melatonin ritmust, és a következő éjszakán nyilvánul majd meg ez a két hatás. Amint nő a fény intenzitás, csökken a melatonin termelés, de csak éjszaka. Nappal, spontán nem termelődik melatonin a tobozmirigyben.

Ennek az a fiziológiája, hogy glutamát közvetítéssel a biológiai órában (a hypothalamusban a nucleus supra-chiasmaticusban) hatást fejt ki a fény, akárcsak a talamuszon keresztül, melynek révén közvetetten befolyásolja az órát. Az, hogy a motoros aktivitását ki mikorra helyezi, vagy mikor étkezik, képes befolyásolni a circadian ritmust. A biológiai óra befolyásolhatja, hogy mikor milyen hatékony a memóriaműködésünk, mennyire jól tudunk felidézni dolgokat a már meglévő emlékezeti készletünkől, befolyásolja pszichomotoros teljesítményeinket, az autózvetési készségünket.

A hosszú repülőutat követő időeltolódás okozta „jet-lag” tünetek

A távoli országokba történő utazás során az időzóna eltolódások miatt, ún. „jet-lag” tünetek alakulnak ki, fáradtság, fejfájás, alvászavar, letargia stb. A tüneteket meg lehet szüntetni. Ennek alapelveit úgy lehet összefoglalni, hogy ha az időeltolódás 3 óránál kisebb, illetve ha 1 hétnél rövidebb ideig tartózkodunk valahol, akkor ne állítsuk át a biológiai ritmusunkat. Ha ez hosszabb idő, akkor zónánként kb.1 nap szükséges az átálláshoz.

Ha Kelet felé repül valaki, 6 időzónánál kevesebbet, akkor próbáljon reggel világosságban ott lenni, ha Nyugat felé, akkor próbáljon ottani idő szerint este megérkezni, ez segíti a gyors átállást. Ezután azonnal vegye fel a helybéli ritmust.

Ha 6 időzónánál többet lép át valaki, az első 3-5 napon próbálja konzolidálni a nap közepét, mint fényes periódust, ekkor nyomja le a melatonin szintjét. Azután pedig át lehet térni a fent említett üzemmódra.

Természetesen sokkal egyszerűbb módszer, hogy rendelkezésre áll a melatonin orálisan bevehető formában. Ezzel kapcsolatban egész pontos ajánlások vannak, attól függően, hogy az utazó hány időzónát lépett át. Ha a különböző beavatkozásokat összehasonlítjuk, akkor az derül ki, hogy a fázis átállás szempontjából a legjobb a fény és a 3 mg melatonin együttes alkalmazása.

Milyen klinikai jelenségek esetében lehet jól hasznosítani a melatonint?

A melatonin segítheti olyan alvászavarok kezelését, amelyek az alvás-ébrenléti ciklussal vannak összefüggésben, pl. circadian ritmuszavarokban, az előretolt, késleltetett alvásfázis szindrómában, a „jet-lag” tünetegyüttes kezelésében, a több műszakban dolgozók megváltozott alvás-ébrenléti ritmusának kezelésében, Angelman szindrómában. Idős korban, kb. 50 éves kortól a melatonin felszabadulás nagyfokú deficitje előfordul, egyénileg változó mértékben.

A Magyarországon OTC gyógyszerként kapható Bio-Melatonin 3 mg-ból felnőtteknek naponta 1-2 tablettát kell bevenni lefekvés előtt egy órával, 4-7 napon keresztül. „Jet-lag” kezeléskor az új időzónában az első napon

2 tablettát, majd ezt követően 1 tablettát kell bevenni lefekvés előtt egy órával.

Prof. Dr. Bernáth Sándor Iván (Állami Egészségügyi Központ, I. sz. Belgyógyászat-Angiológia)

A tinnitus, a mikrokeringés és a melatonin címmel tartott előadást. Mivel a tinnitusnak több oka lehet, a legelső dolog a tinnitus okát felderíteni. Ha nem azt kezeli az orvos, ami az oka, akkor valószínűleg, semmilyen terápiás hatást nem fog elérni.

A tinnitus okai lehetnek:

Congenitalis arterio-venalis malformáció, AV shunt, atherosclerosis, hypertonia, patológiás fülkürt, a lágy szájpad izmainak, illetve a dobüregi izmoknak a remegése. A tinnitus, a szédülés, a hirtelen halláscsökkenés gyakran a belső fül keringési elégtelenségének következménye. Így pl. agresszív antihypertenzív terápia, súlyos szívelégtelenség, keringési zavar, illetve mikrokeringési zavar.

A mikrokeringésben a 30 mikrométernél kisebb átmérőjű erek vesznek részt, amelyek praecapillarisokból, capillariskból és postcapillaris regulákból állnak. Ennek a területnek ma még nem tulajdonítanak elég fontosságot, pedig ott dől el minden. Hiába viszi a jó ér, vagy a megjavított, stentelt ér a mikrokeringés területére a vért, az oxigént, a tápanyagot, ha a mikrokeringés nem működik jól, nincs átjárás, a szervek, szövetek, sejtek tápanyagellátása oxigén ellátása kóros lesz.

Első problémakör az érhez, érfalhoz kötött rendellenességek. Ilyen lehet a praecapillaris sphinter működési zavara. A praecapillaris sphinterek nyitnak illetve zárnak, attól függően, hogy milyen szükség van annak a területnek a vérellátására. Pl. melegben kipirul a bőr, ezek a praecapillaris sphinterek kinyílnak, nagyobb lesz a vérátáramlás és ott hőt tud leadni a szervezet.

A másik, a venulákban fokozott nyomás lehet, csökkent a filtratio, növekedett a reabsorbtio, ugyanis a capillaris területen az artériás oldalon filtratio, a vénás oldalon reabsorbtio van. Ha ez az arány megbomlik, akkor ott az anyagcsere romlik.

Végül a vasomotio rendellenességei – nem olyan régen fedezték fel azt, hogy ezek a kis erek, a praecapillarisok is ritmikusan összehúzódnak, illetve kitágulnak, a mikrokeringésben elősegítik az áramlást. A mikrokeringést rontják az erekben folyó vér problémái is.

Milyen reológiai jelek vezetnek a keringés romlásához?

Pl. az emelkedett lokális hematokrit, a keringés romlásához vezethet. A vena cubitalisból levett vérnek 40% körül van a hematokritja, ez capillaris területen 50%-kal kevesebb. A vénás oldalon csak 20%. Ez azt jelenti, hogy a vénás cubitalisból levett vérnek 60%-os a hematokritja, akkor ez a mikrokeringésben 30%-os hematokrit jelent, ami romló keringést okoz. Emelkedett a plazma-viszkozitás. Ezekben a kis erekben a plazma áramlása határozza meg leginkább, hogy milyen az átáramlás.

Csökkent lehet a vörösvérsejt deformabilitás, így kevesebb vörösvérsejt tud átmenni a capillarison, sőt sarlósejtes anémia esetében szinte nulla a vörösvérsejt deformabilitási képessége.

Fokozott lehet a trombocytá aggregáció és fokozott a

fehérvérsejt rolling, illetve adhezió (beszűkíti a capillariszt, a vörösvérsejtek útja nehezített lesz).

Van-e hatása a melatoninnak a mikrokeringésre?

Több vizsgálat igazolta, hogy a melatoninnak van egy kifejezett mikrokeringést javító hatása, amely a vörösvérsejtek deformabilitásának javításán keresztül érvényesül.

Egy mikrokeringést vizsgáló tanulmányban 10 mg/kg melatonin adtak a vizsgálatban résztvevőknek. Azt találták, hogy a melatonin szignifikánsan növelte az arteriolás átmérőt, javította a capillaris perfúziót és csökkentette az endothel diszfunkciót.

Állatkísérletben kardiomiopátiás hörcsögöket állítottak elő. Azt tapasztalták, hogy a melatonin csökkentette a mikrokeringés következtében kialakuló venticularis tachycardiát és venticularis filtrációt. Itt látható, hogy a mikrokeringés milyen fontos, hiszen ritmuszavart is képes előidézni, még akkor is, ha a makroerek, a koronária erek rendben vannak.

Egy másik vizsgálatban vérzéses sokkba vittek patkányokat, előtte 10 mg/kg melatonin előkezelést kaptak. Azt találták, hogy melatonin hatására megnövekedett a máj perfúziós indexe, javult a mikrokeringés, csökkent a májsejt sérülés mértéke a kontroll csoporthoz képest.

Melatonin terápia tinnitusban

A melatonin akkor tud igazán hatni, ha mikrocirculációs zavar van a tinnitus hátterében. Ha más ok, pl egy carotis szűkület van a háttérben, akkor egy nagy ér rekonstrukciós műtéttel lehet meggyógyítani a beteget.

Egy 2007-es vizsgálatban: reaktív oxigén gyökök endothel sérülést és mikrosérülési zavart okoztak. Melatonin 18 héten történő adásával, ezt lehetett javítani és csökkent a tinnitus is a szabadgyök koncentráció csökkenésével párhuzamosan.

Egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollos crossover vizsgálatba 30 beteget vontak be. A dózis 30 mg melatonin volt, esti bevétellel, naponta 1-szer. A terápiás idő 30 nap volt, a kontroll csoport vizsgálat előtt placebo kapott ugyanezen a módon. A THI score 33,9 volt, a vizsgálat után 26,4-re csökkent. A szignifikancia $p = 0,02$.

Tehát szignifikánsan csökkent a tinnitus score ebben a vizsgálatban.

A másik betegmegfigyelés az volt, hogy szignifikáns különbség volt az egy oldali és két oldali tinnitusos betegek közt. A kétoldali tinnitusos betegek nehezebben gyógyultak. Egy 2002-2004 közt lezajlott vizsgálatba, 120 szubjektív tinnitusos beteget vontak be. Itt nem az okok alapján szelektálták a betegeket, volt köztük mikrokeringés hátterű tinnitusos és egyéb hátterű beteg is. Négyeszer 30 fős csoportokat alakítottak ki:

- az 1. csoport 50 mg Sulpiridet kapott,
- a 2. csoport 3 mg melatoninint,
- a 3. csoport együtt kapott Sulpiridet és melatoninint
- a 4. csoport placebo kapott

A vizsgálatba 99 beteg került, a terápiás idő egy hónap volt.

A tinnitus panasz fennmaradását és megszűnésének mértékét vizsgálták. A vizsgálat során azt találták, hogy a 4. csoportban, a placebo csoportban 22%-kal csökkent a tinnitus gyakorisága, de a betegek 80%-ánál megmaradt. A 1. csoportban 56%-kal csökkentette a Sulpirid a tinnitust. Tehát kb. a betegek fele maradt tinnitusos. Az 2. csoportban, ahol a betegek melatoninint kaptak, 40%-kal csökkent a tinnitus, a placebohoz képest ez kétszeres csökkenést jelentett. A 3. csoportban, ahol együtt kaptak a betegek Sulpiridet és melatoninint, a betegek 81%-a megszabadult ettől a kínzó panasztól. A kettős hatással a dopaminerg rendszerre és a mikrokeringésre is kedvezően hatottak.

Összefoglalva:

A tinnitusnak sok oka van, az egyik oka a mikrokeringés zavara. Lehetőség szerint ki kell deríteni a tinnitus okát. Állatkísérletek igazolták, hogy a melatonin javítja a mikrokeringést. Tinnitusban klinikailag is mérhető a szignifikáns terápiás hatás, amennyiben a panaszok hátterében a mikrokeringés zavara feltételezhető.

Garai Anna

(Eredeti közlemény: Garai Anna: A melatonin, az alvás, a circadian ritmusok és a tinnitus, Praxis, 2009. 18. évf. 2. szám)

A H1N1 már rezisztens az oseltamivir tartalmú gyógyszerre

Az Egészségügyi Világszervezet felhívást tett közzé a honlapján, amelyben közölték, hogy a H1N1 influenza kezelésére ajánlott gyógyszerek közül az oseltamivir tartalmú szerrel szemben rezisztens vírusokat izoláltak, azaz a kórokozók körében elkezdett kialakulni a rezisztencia. Ugyanakkor arra is felhívták a figyelmet, hogy a rezisztens vírusok a másik, a zanamivir tartalmú antivirális szerrel szemben érzékenyek.

A WHO korábban két gyógyszert ajánlott a betegség kezelésére, az oseltamivir és a zanamivir tartalmú antivirális szereket. Magyarországon nyár közepétől már a zanamivir tartalmú készítmény is elérhető a patikákban. A WHO jelentése szerint Dániában, Japánban, Kínában, sőt már az USA-ban is olyan H1N1 vírusokat találtak, amelyek rezisztensek az oseltamivir tartalmú antivirális

készítményre. Ezeket a vírusokat három olyan betegnél izolálták a szakemberek, akik súlyos tüneteket mutattak. Miközben a kórokozók rezisztensek voltak az oseltamivirre, a zanamivir tartalmú antivirális készítményre érzékenyek voltak. Közel 1000 H1N1 vírust vizsgáltak meg a Globális Influenza Felügyeleti Hálózatban abból a szempontból, hogy miként reagálnak az antivirális készítményekre. A WHO egyelőre nem módosítja a H1N1 betegség kezelésére vonatkozó klinikai ajánlásait. Jelenleg Magyarországon mindkét szóban forgó antivirális készítmény patikai forgalomban van.

Forrás:

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/newsbriefs/h1n1_antiviral_resistance_20090708/en/index.html