

Alvás és alvászavarok elektroencefalográfiája

Dr. Halász Péter

(Orvostovábbképző Egyetem, Neurológiai Tanszék, Budapest)

ALVÁS ÉS ALVÁSZAVAROK ELEKTROENKEFALOGRÁFIÁJA

Az éjszakai alvás poligráfias regisztrálása

Az alvásbeli változások pontosabb vizsgálatát az elektrofiziológia fejlődése tette lehetővé. Az EEG alvás alatti változásaira már az első elektroencefalográfusok felfigyeltek és az 1930-as évek második felében ma is helytálló módon leírták az alvás EEG fázisait (146). Miután azt tapasztalták, hogy az alvás alatti EEG változások szinkronizációval (a tevékenység frekvenciájának csökkenése és amplitúdójának növekedése) és orsózó tevékenység kialakulásával járnak, azokat az éjszakai változásokat, amelyek átmeneti deszinkronizációra utaltak, nem alvásnak tekintették, hanem ébrenlétnek. Csak később, a periodikus szemmozgások újra-felfedezésével (4) Dement és Kleitman (49) vizsgálatai, majd Jouvet (109, 110) munkássága nyomán ismerték fel, hogy a deszinkronizált szakaszok nem az ébrenlétnek, hanem az először „paradox alvás”-nak nevezett REM fázisnak a jelei. Ettől az időszaktól kezdve kialakult mind az experimentális, mind a klinikai alvásvizsgálatok többé-kevésbé standard EEG és poligráfias módszertana (119). Az állatkísérletes vizsgálatok módszereire nem térünk ki. Emberi alvásvizsgálatokban az EEG-t rendszerint több elektródapárral vezetik el. Az elektródákat legtöbbször a vertex és occipitális terület vagy vertex és temporális terület fölé helyezik. Így lehetőség nyílik mind az alvásban legaktívabb centrális régió, mind az ébrenlétben legjellegzetesebb occipitális alfa tevékenység változásainak felismerésére. Manapság azonban egyre inkább törekszünk arra, hogy az alvás EEG jelenségeinek topográfiai eloszlását is vizsgálhassuk. Ehhez természetesen már több elvezetésre van szükség. Az ily módon történő vizsgálatok az alvási EEG számos olyan sajátosságát tárják fel, amire a csak centrális és occipitális elvezetésekkel történő regisztrálás alapján még nem ismerhettük meg. Ennek alapján pl. erősen bírálják a Rechtschaffen–Kales-féle alvásbeosztást is (141). Az elektródáknak tartós, beavatkozás nélküli vizsgálati lehetőséget kell biztosítaniuk, és sem az elektródáknak, sem a huzaloknak nem szabad nyomással vagy a mozgás akadályozásával zavarniuk az alvót. Ezért speciális Ag/AgCl nem polarizáló, lapos elektródapasztával utántölthető elektródákat használunk, ezeket kollódiummal rögzítjük, ami biztosítja, hogy a bőr és az elektróda közé helyezett vezetőpaszta ki ne száradjon, és hogy az elektródák az alvó mozgása idején ne mozduljanak el. Hosszú, rugalmas és vékony huzalokat használunk. A regisztrálást szokványos EEG gép segítségével végezzük, rendszerint 15mm/sec sebességgel. Ha pl. az alvás idejét 7 órában jelöljük meg,

egy éjszakai megfigyelés során közel 400 m-es regisztrátum születik. Az EEG papíron történő regisztrálással egyidejűleg vagy helyette rögzíthetjük mind az EEG-t, mind a később ismerttetendő poligráfias jeleket mágnesszalagon is és az értékelés ekkor nem vizuális módszerekkel, hanem analóg-digitális átalakítás után számítógép segítségével, különböző kérdésfeltevéseknek megfelelően, különböző módon történhet.

Ugyancsak az EEG gép erősítő és írórendszerének felhasználásával regisztrálhatók különböző szomatikus és vegetatív működése is.

A **szemmozgások** regisztrálására a szem körül elhelyezett (ugyancsak ragasztott) elektródákat használunk.

Attól függően, hogy milyen pontosan akarjuk meghatározni a szemmozgások irányát és a kitérések nagyságát, két v. több EEG csatornát is használhatunk, illetőleg növelhetjük a szem körül elhelyezett elektródák számát. Az alvás alatti szemmozgások főbb változásai már jól elvezethetők, ha az egyik külső szemzug alatt és a másik külső szemzug fele 1 cm-el és a szemzugtól 1 cm-re egy-egy elektródát helyezünk el, és ezeket bipolárisan összekapcsoljuk. A szemmozgások idején keletkező potenciálkülönbség az elektromos töltéssel rendelkező szemgolyó tengelyelmozdulásaiból ered.

A szem körüli elektródákkal jól rögzíthetők mind a lassú, mind a gyors szemmozgások, a nystagmus is jellegzetes mintázatot ad. A szemmozgások regisztrálásának ezt a módját általában elektrookulográfiának (EOG) nevezik. Az EOG regisztrálás az agyi elektromos tevékenység felvételéhez képest semmiféle módosítást nem igényel, csupán az erősítést szokták kisebbre venni, miután a szokásos szemmozgások rendszerint így is jól kivehetők, ugyanakkor az agyi elektromos tevékenység magasabb amplitúdójú komponensei nem törnek be az ugyancsak „agyközelben” elhelyezett szemelektródákba. Az időállandó maradhat az EEG regisztrálására szokásos 0,3-as értéken, de elfogadott 0,1 sec-os időállandóval történő regisztrálás is, bár az utóbbival 1 fázisban jelentkező lassú szemmozgások kevésbé értékelhetők.

Az **elektromiográfiás** (EMG) aktivitás felvétele szintén lehetséges az izmok fölötti bőrön elhelyezett elektródák segítségével. Ilyenkor az időállandót úgy kell megválasztani, hogy a lassú frekvenciákat kiszűrjük és az EMG gyors frekvenciáit pedig felerősítjük (tehát alacsony

időállóan van szükség). A test legkülönbözőbb izmai felett regisztrálhatunk attól függően, hogy milyen izomtevékenységet akarunk felvenni és használhatunk egyszerre több bipoláris elvezetést is (pl. akkor, ha különböző izmok myoclonusainak időbeli összefüggését kívánjuk vizsgálni vagy arra vagyunk kíváncsiak, hogy egyes alvásstádiumokban mely izmokban vannak kóros jelenségek). Az EMG bőr-elektrodák segítségével az izomtónus változásait is megfelelőképpen regisztrálhatjuk. Legalkalmasabb e célra alvás alatt, embernél az álizomzat EMG-jét regisztrálni. A tónusos aktivitás mellett megjelennek a fázisos változások is, így pl. a myoclonusok vagy kisebb-nagyobb alvás alatti végtag- ill. testmozgások és egyéb átmeneti hirtelen izomtónus változások. Az alvás alatti **mozgások** regisztrálására, az izmokra helyezett EMG elektrodákon kívül használnak még aktográfiás módszereket is.

Az alvás alatti **EKG tevékenység** szintén jól elvezethető bőrre helyezett elektrodapár segítségével. Ezeket vagy a mellkasra tesszük, vagy a mellkason precordiálisan és egyidejűleg valamelyik végtagon helyezzük el. Regisztrálhatjuk az EKG-t az EDG regisztrálásával együtt. Ilyenkor az egyik elektrodát a tenyérre, a másik elektrodát a mellkasra tesszük.

A **légzés** regisztrálásához azonban már nem elégségesek az EEG-hez használt szokványos elektrodák, így speciális érzékelőre van szükség. Régebben egy gumicső segítségével történt ez, amely a mellkas átmérőjének mechanikus változása során bekövetkező ellenállás-változások alapján mérte a légzést. Ma inkább miniatűr termisztort használnak, amely az orrjárat elé helyezve a ki-be áramló levegő hőmérsékletváltozásainak megfelelően szintén az ellenállás-változás elve segítségével regisztrál és ezt csatolják az EEG erősítőkhöz. A módszer hátránya – noha megfelelően érzékeny –, hogy csak a légzés frekvenciáját jelzi, gyakran elmozdul, ugyanakkor ki van téve a perifériás légutakban bekövetkező, nem légzésváltozásból eredő akadályok okozta változékonyságnak is. Lehet még a légzést érzékeny nyúlásmérő „bélyeg” segítségével is regisztrálni, amelyet a mellkasra helyeznek és ugyancsak az EEG erősítő útján használnak. A legelterjedtebbé a mellkas mozgás ill. hasi légzés regisztrálására alkalmas ellenállás-változáson alapuló transducerek váltak.

A **bőr ellenállás-változásainak** regisztrálására többféle módszert is alkalmaznak. Ha nem vagyunk kíváncsiak a bőr ellenállás abszolút értékeire, csak az ellenállásban bekövetkezett fluktuáció mérésére szorítkozunk, úgy ez lehetséges megfelelő testpontokra helyezett szabvány EEG elektrodák segítségével is. Az elektrodák egyikét olyan pontra kell tenni, amely izzadékonnyal borított. Leggyakrabban a tenyeret használják erre a célra, de alkalmas a homlok és

a talp is. Természetesen attól függően, hogy ez az aktív elektróda milyen távol van az agytól, a perifériás vezetési idő különbségeinek megfelelően különböző időpontokban kapjuk meg az EDG (elektrodermográfiás) kisülést, amely a bőrizzáadás következtében beálló hirtelen ellenállás-csökkenéséből ered. Az EDG regisztrálásához, tekintettel a jelenség egyenáram közeli lassúságára, nagy időállandót használunk (0,7; 1,0).

Az éjszakai **penis erekció** mérésére (fallográfia) szintén speciális érzékelőre van szükségünk. Történhet a mérés a penis erekciókor bekövetkező átmérőváltozásainak elektromechanikus regisztrálása révén vagy az erekciót előidéző véráramlás fokozódás okozta hőmérsékletemelkedés termisztroros érzékelése útján.

Ugyancsak speciális érzékelő segítségével regisztrálhatjuk alvás alatt a **bőr hőmérsékletváltozásait** is. A **pulzus** és **vérnyomás** folyamatos regisztrálása már kevésbé valószínű meg klinikai diagnosztikai keretek között.

Mindezen túlmenően speciális vizsgálati célokra folyamatos vér vagy egyéb testnedv mintákat lehet venni az alvás tartamára helyezett vénakanül, gyomorszonda, vagy állandó katéter útján. Lehet például regisztrálni alvás alatt különböző üreges zsigereink mozgásait is. Az állandó vénakanül segítségével időszakos hormonmeghatározások történhetnek.

A folyamatos EEG-s és poligráfias vizsgálatot összeköthetjük az alvó magatartásának vizuális megfigyelésével. Ilyenkor olyan vizsgálószobában regisztráljuk az éjszakai alvást, amely a vizsgáló helyiséggel TV összeköttetésben áll. Miután kívánatos, hogy az alvó természetes körülmények között, sötétben aludjon infravörös kamera használata szükséges. Mikrofonnal ill. telefonnal a szóbeli összeköttetés is biztosítható a megfigyelt személlyel. Ennek elsősorban akkor van jelentősége, ha az alvó verbális megnyilvánulásait is figyelemmel kívánjuk kísérni, illetőleg, amikor a vizsgálat során ébresztések történnek és a vizsgálat álombeszámolás gyűjtésére is kiterjed.

Az alvás és az alváskörnyezet szubjektív megélésének regisztrálására interjú, kérdőívek, alvásnapló ill. alvásnaptár használatos. Az utóbbi években egyre több igény keletkezett a fizioiógias és patológias alvás és ébrenlét elosztásának vizsgálatára a 24 órás alvásébrenlét ciklus mentén nem laboratóriumi körülmények között. Ezt az igényt teljesítik a hosszú távú kazettás regisztrálásra alkalmas portabilis megoldások, melyeknél az előerősítők

miniatürizálása és testen való viselése lehetőséget nyújt az EEG gép kiküszöbölésére. Ilyen megoldás az Oxford Electronic Instrument által kifejlesztett medilog rendszer, melynél övön viselhető portabilis rekorder regisztrálja a 24 órás EEG-t majd a kazetta egy speciális display-n akár a szokásos regisztrálási sebesség hatvanszorosával is lejátszható szükséges részletei pedig EEG gépen kiírhatók. Ilyen módon természetes napi tevékenység során az egészségügyi intézménytől tetszőleges távolságban felvett 24 órás EEG tanulmányozható. Az elektródák felragasztása alig vesz több időt igénybe, mint a hagyományos EEG vizsgálatokhoz szükséges szerelés és a továbbiakban asszisztens jelenléte már nem szükséges. A leolvasás a regisztratum jellege és az értékelés igényessége szerint másfél-három órát vesz igénybe. Amennyiben arra van szükség, hogy az EEG-vel együtt a magatartást is regisztráljuk, úgy azt a beteg által vezetett eseménynaplótól kezdve szakképzett megfigyelésen át a videomonitorozásig pontosíthatjuk. Természetesen így a megfigyelés ismét mesterséges körülmények közé kerül vissza viszont ebben az esetben is megszabadul a beteg a mozgását korlátozó huzaloktól, a laboratórium pedig attól, hogy egy beteg egy gépet és egy asszisztenst 24 órára lefoglaljon.

A telemetria különösen az ún. kábeltelemetria is biztosítja a beteg bizonyos körzetben történő szabad mozgását, ugyanakkor folyamatosan működő EEG gépet igényel, viszont nagyobb csatornaszámot tesz lehetővé (a hosszú távú kazettás megfigyelés egyelőre csak 8 csatornán megoldott) és a papírregisztrátum értékelése a hagyományos formában folyamatosan egyidejűleg történhet, azonnali beavatkozási és egyidejű poligráfias valamint videó (split-screen) kiegészítés lehetőségét jobban nyújtja. Újabban lehetőség van arra is, hogy a videomonitorozással egyidejű EEG felvételt digitális formában tároljuk és ezzel későbbi számítógépes feldolgozás céljából élő formában megtartsuk. A hosszú távú kazettás regisztrálás számítógépes értékelésére pl. az alvásfelvételből készített „sleep print” formájában már kommersz lehetőséget alakítottak ki.

A nappali ébberség szint ingadozások ill. az alváskészség vizsgálatára használják az ún. „többszörös alváslatencia teszt”-et (multiple sleep latency test). Ez azon alapszik, hogy a nap során különböző időpontokban adnak lehetőséget alváskörülmények biztosításával alvásra és mérik az elalvási időt az egyidejűleg regisztrált (pl. kábeltelemetriás úton) EEG jelenségek alapján. Máskor azt vizsgálják, hogy hasonló körülmények között az ébberség fenntartására adott utasítást milyen fokban és mennyi ideig sikerült a vizsgált személynek fenntartania (pl. alvásdeprivált állapotban vagy időszakos munkabeosztás során megváltozott alvás-ébrenlét ciklus körülményei között).

ALVÁSREGISZTRÁTUMOK ÉRTÉKELÉSE – ALVÁSVÁLTOZÓK

Az EEG-s és poligráfias alvásregisztrátumok alapján standardizált alvásbeosztás (lásd alább) segítségével alvásfázisokra osztják az alvást és a különböző alvásfázisok tartama, gyakorisága és sorrendje már olyan sűrített információkat tartalmaz, amelyek részben könnyebben kezelhetők, részben segítségével ugyanazon személyről készült más éjszakai regisztrátumok, illetve különböző személyek regisztrátumai egymással összemérhetővé válnak. Az alvásfázisok ciklikus váltakozását rendszerint grafikusán ábrázolják, ún. hipnogramok (más néven alvásprofil) formájában. Ezek úgy készülnek, hogy az alvásbeosztás alapján mért fázisstartamok és sorrend alapján az alvásfázisok váltakozását koordináta rendszerben ábrázoljuk; függőleges tengelyen szerepelnek az egyes alvásfázisok a hipotetikus alvásmélység sorrendjében, a vízszintes pedig az időtengely. Többféle, elsősorban „alakfelismerésen” alapuló számítógépes programot dolgoztak ki arra, hogy ez a munkát gépesítsék. Ilyenkor a számítógép a mágnesszalagon rögzített tárolt és analóg-digitális átalakításon keresztül leolvasott jeleket a programnak megfelelően időpontról időpontra, előre megadott ismérvek alapján jellemzi és perifériáján hipnogram formájában feldolgozva jelenti meg az alvást (103). Ez az ún. „sleep print” (alvásnyomat). (1. ábra)

Számos mutatót használnak az alvásfolyamat mérésére és jellemzésére. Ezek a különböző **alvásváltozók** vagy **alvásmértékek** rendszerint együtt alkalmasak az alvásfolyamat komplex leírására és kérdésfeltevéstől függően más-más alvásmértékek adhatnak releváns választ.

Az egyes alvások összehasonlításának legáltalánosabban elterjedt módszere az ún. alvástatisztika (220). Ezt az egész alvásfolyamat áttekintő jellemzésére használhatjuk. Kevés dinamikai elemet tartalmaz, viszont az összehasonlítás céljaira legszélesebb körben alkalmazható. Ilyenkor mérjük a villanyoltástól felébredési eltelt ágyban töltött időt, ezen belül az alváslatenciát, amely a villanyoltástól az alvás megkezdéséig tart (itt változó, hogy az 1-es vagy a 2-es – lásd később – alvászakaszt tekintik alváskezdetnek) és az alvásperiódus idejét, valamint a tiszta alvásidőt, amelyet úgy kapunk, hogy mind az alváslatenciát, mind az ébren töltött időt levonjuk az ágyban töltött időből. Ezekből az értékekből számítják az ún. alváshatékonyságot, amelyet az ágyban töltött idő és a teljes alvásidő hányadosából nyernek. Meg szokták adni az egyes alvásfázisok összidejét, illetőleg az egyes alvásfázisok részvételét az összalvás százalékában.

Amennyiben ennél dinamikusabb képet kívánunk nyerni az alvásfolyamatról, erre a következő mértékeket használhatjuk. Figyelhetjük az alvásfázisok ciklikus váltakozását úgy, hogy mérjük a ciklusok számát és mind az ún. REM ciklusidőt (REM kezdettől következő REM kezdetéig terjedő idő, mind az ún. NREM ciklus időt) a NREM periódus kezdetétől a következő NREM periódus kezdetéig terjedő idő (61), a REM periódusok számát és tartamát (9), a lassú hullámú alvásperiódusok fázisösszetételét (23), az egyes alvásfázisok gyakoriságát, az alvásfázis változások gyakoriságát, valamint az egyes fázisok látencia idejét alvás kezdetétől az első ilyen periódusig eltelt idő (222).

Az alvásorganizáció szabályosságának jó mértéke lehet (és az alvás szubjektív átélésével is összemérhető) az éjszakai felébredések száma. Hasonlóképpen az alvásmintázat finomabb leírására alkalmas az alvásfázis tartamok hisztogramjának vizsgálata akár ciklusokra bontva (24), valamint az alvásfázisok szekvenciájának vizsgálata (131).

Amennyiben elfogadjuk, hogy az alvásciklusok lemenő és felmenő szárai az alvás- és ébresztőrendszer különböző egyensúlyi állapotait jelentik, úgy a ciklusokat le- és felmenő szárra bonthatjuk, de megkülönböztethetjük a ciklusok mélyét és a ciklustetőt is (94).

Az alvásdinamika finomabb elemzését szolgálják az egyes fázisos változások jellemzésére használt mértékek. Így például vizsgálni szokták a REM szakaszok „denzitását”, ami a REM fázisok alatti szemmozgások gyakoriságából adódik. Hasonló gyakorisági görbék állíthatók elő a lassú hullámú alvás egyes jellemzőinek követése nyomán is. Így például, mérhetünk olyan jellemzőket, amelyet végig követhetünk az egész lassú hullámú alvásban, mint például az alvási orsók gyakorisága (5, 79) vagy a delta hullámok amplitúdójának ciklusos ingadozása (37). Vannak viszont olyan jellemzők, melyek éppúgy, mint a REM szemmozgásai, csak egyes alvásfázisokban követhetők, ilyen pl. a K-komplexusok gyakorisága (94).

További dinamikus sajátosságokat tárhat fel az alvás alatti reaktibilitás vizsgálata az alvásfolyamat időbeli lefolyása mentén (94). Regisztrálhatjuk a különböző EEG, szomatikus és vegetatív válaszokat külön-külön és egymással összefüggésben.

AZ ÉJSZAKAI ALVÁS FOLYAMATA

Loomis és munkatársai, ahogy erre korábban utaltunk, 1938-ban EEG kritériumok alapján alvástádiumokat állapítottak meg (146). Az álomfázis felfedezése után Dement és Leitman módosította ezt a beosztást (49), majd az általuk alkalmazott ismérrendszer alapján Rechtschaffen és Kales 1968-ban nemzetközi szabványt dolgozott ki az alvástádiumok beosztására (193). Jelenleg a világon mindenütt ezen alapszik az alvásgörbék vizuális értékelése és beosztása. Ebben nemcsak EEG, hanem az elektrookulográfiás és elektromiográfiás elvezetés adataira is támaszkodnak.

Alvástádiumok (2. ábra)

Éber állapot. Ezt az agy hátsó régiói felett regisztrálható 8–10 cps frekvenciájú, figyelmet kiváltó ingerekre deszinkronizálódó, orsóba rendeződő alfa tevékenység jellemzi. Fekvő helyzetben is állandó izomtónus mutatkozik az EMG csatornában és az elektrookulográfiás regisztrátumon a tekintésnek megfelelő szemmozgások aktivitás, részben pedig pislogások láthatók.

1. stádium (szendergés). Az elalvást megelőző relaxált nyugalmi állapotban az alfa ritmus kiterjedtebbé válik, a hátsó régiókból előre terjed és szinkronizációja fokozódik. Ezután, amikor a szendergés elkezdődik, az alfa hullámok először csak szakaszosan, majd teljesen eltűnnek, a regisztrátum alacsony feszültségűvé, majd lapossá válik és alacsony feszültségű 4–7 cps szórványos theta összetevők jelennek meg. Amennyiben ilyenkor szenzoros inger alkalmazunk, az ún. „paradox alfa reakciót” kapjuk, vagyis a már hiányzó alfa ritmus az inger hatására átmenetileg visszatér. Ugyancsak ebben a stádiumban jelennek meg az occipitális elektródákkal kapcsolt párokban mindkét oldalt (elsősorban a P₃–O₁ ill. P₄–O₂ elvezetésekben) az ún. „pozitív occipitális meredek transiensek”. Ezek 80–200 msec tartamú, 20–75, olykor 100 µV-ot is meghaladó amplitúdójú monofázisos meredek theta sorozatok 3–15 c/s frekvenciával. Skalp feletti eloszlásuk és hullámformájuk hasonló az éber állapotban nyitott szemmel regisztrálható lambda hullámokéhoz. Leginkább fiatal felnőtteknél láthatók és ebben a korcsoportban a populáció 80–92%-ában fellelhetők. Élettani jelentősége kérdéses, de biztosra vehető, hogy a vizuális rendszer egyelőre ismeretlen természetű alvás alatti aktivitását tükrözik. Legnagyobb gyakoriságban az elalvást követően és az első ciklusban figyelhetők meg, de az egész alvás során minden NREM szakaszban megtalálhatók, REM-

ben viszont hiányoznak A szendergés mélyülésével a vertex tájon kiemelkedő meredek hullám kisülések, ún. „vertex potenciálok” jelennek meg. Ezek szenzoros ingerekkel is kiválthatók és a későbbi K-komplexusok előalakjának felelnek meg. A „vertex potenciálok” vagy „vertex meredek transziensek”, bár szendergésben látszólag spontán jelentkeznek, azonosíthatók az akusztikus ingerek nyomán keletkező akusztikus kiváltott potenciál (AKP) P_2-N_2 komponensével; nagyobb rövidebb tartamú pozitív és kisebb feszültségű elnyújtottabb negatív komponensből állnak és mko. a centrális régió felett ($C_4-C_7-C_3$) mutatnak fázismegfordulást, a haránt elvezetésekben pedig a Cz felett. Az ilyenkor még nagyrészt alacsonyfeszültségű háttértevékenységből kiemelkedésük rendkívül kontrasztos mivel 100–200 μV -os amplitúdót is elérhetnek. Éppen ezért – különösen gyakorlatlan vizsgáló számára – epileptiform kisülés gyanúját kelthetik. Támogatja ezt a lehetőséget az is, hogy a vertex meredek transziensek olykor a két félteke felett élettani körülmények között is aszimmetrikusak lehetnek. Nemegetszer csoportokban vagy sorozatokba verődve mutatkoznak. Az izmok tónusa az éber állapothoz képest csökken, a gyors szemmozgások megszűnnek, az elektrookulogramm lassú úszó szemmozgásokat jelez. Ez a stádium rendszerint nem tart sokáig, fiatal felnőtt egyéneknél az egész alvásidőnek mindössze 5–10%-ában találjuk.

2. stádium (felületes alvás). Ennek a stádiumnak az EEG-jét egyrészt az ún. „alvási orsók” kialakulása, másrészt a K-komplexusok ismétlődő jelentkezése jellemzi. Az alvási orsók 12–14 cps frekvenciájúak és legkifejezettebbek a vertex tájon. Az alvási orsókat szokták még „sigma orsó” névvel is illetni. Ezek 5–20 μV -os, ritkábban nagyobb feszültségű, dominánsan 0,5–2, ritkábban 5 sec. tartamú orsók. Gyakoriságuk férfiaknál 3/min, nőknél a 2-es és 3-as fázisban 10/min. körül mozog. Ez azt jelenti, hogy egy éjszaka során több mint 2500 orsó jelentkezik. Az alvási orsózás a NREM alvás legállandóbb EEG jelensége, minden NREM alvás fázisban fellelhető. Egyes farmakonok jellegzetesen fokozzák az orsótevékenységet, ilyenek a benzodiazepinek és a barbiturátok. Az alvási orsók keletkezési mechanizmusát illetően biztosra vehető, hogy a thalamocortikális rendszer termékei, és hogy az ún. „kapuzó gátlás” jelentős szerepet játszik kialakulásukban. A K-komplexusok kiemelkedő feszültségű bifázisos lassú komplexusokból és ezt fakultatív módon követő alvási orsókból állnak (147). A K-komplexusok a legkülönbözőbb érzékszervi ingerekkel, leginkább hangingerrel könnyen kiválthatók, de változó gyakorisággal átlagosan percenként 1-2 alkalommal olyankor is jelentkeznek, amikor ezt külvilági ingerekkel összefüggésbe hozni nem tudjuk. Bár a K-komplexusoknak megfelelően tudatosan regisztrált ébredés nem következik be, mégis az alvó

számára jelentősegteljesebb ingerek inkább váltanak ki K-komplexust, mint a közömbösek. (Például a néven szólítás, szemben ugyanazon hangossággal kiejtett, azonos betűösszetételű értelmetlen szóval. (170, 172.) Kiváltott K-komplexusok tanulmányozása útján megállapítható, hogy szoros kapcsolat van a kiváltott potenciálok (elsősorban az AKP) késői komponensei és a K-komplexus között. Ahogy már említettük a vertex meredek tranzienst az AKP P2–N2 komponenseinek felel meg. Az alvás mélyülésével az N2 komponens amplitúdója és tartama növekszik (lateciája is) és a P2 komponens pedig csökken. Így alakul ki a 2-es fázisban a jelentős, sokszor 100–150 μV -ot is meghaladó N2 (300) komponens, amelyet az alvás mélyülésével előtérbe kerülő és az N300-al szemben – amely vertex dominanciájú – frontálisan uralkodó N500 komponens is kísér. A két negatív komponens között, amennyiben egyszerre jelen vannak, kis pozitív hullámnyereg (P450) jelentkezik. A nagy és gyakran kettős negatív komponens után kb. 800–900 msec. Körül pozitív lassú hullám következik. Az N300–N500 és a P800 hullámok formálják a K-komplexus bifázisos lassúhullám alakját, amely egy egyénben akár azonos alvásfázison belül is jelentős morfológiai variabilitást mutat (91, 215). Egy K-komplexus időbeli lezajlása kb. 1 sec-ot ölel fel. A felületes alvás mélyülése során egyre több θ , majd még lassúbb delta (2–4 cps) hullám jelentkezik és ezzel együtt az elektromos tevékenység feszültsége is jelentősen nő az egész agy felett. A szemmozgások megszűnnek, az EMG tónusos aktivitása még tovább csökken. Ez a felületes alvás teszi ki az alvás legnagyobb részét, általában az alvás 40–50%-a.

3. stádium (középmély alvás). Ebben a szakaszban már a delta lassú hullámok a tevékenység 20–50%-át alkotják. A K-komplexusok és az alvási orsók egyre inkább kiszorulnak a regisztrátumból, szemmozgások továbbra sincsenek és az izomtónus még tovább csökkenhet. Ez az alvászakasz minőségileg tulajdonképpen nem különbözik az ezt követő mély alvászakasztól és lényegében annak bevezető fázisaként értelmezhető. (Sokszor a két fázist együtt nevezik mély alvásnak.) Fiatal felnőtteknél az egész alvásidő 5–10%-át teszi ki.

4. stádium (mély alvás). A magasfeszültségű delta tevékenység ilyenkor már több mint 50%-ban uralja az EEG-t. Az életkor előrehaladásával a delta alvás feszültsége jelentősen csökken. Szemmozgások továbbra sincsenek, az izomtónus alacsony, de nem szűnik teljesen meg. Fiatal felnőtteken az egész alvás kb. 15–20%-át teszi ki, gyermekeknél többet, időseknél lényegesen kevesebbet.

REM alvás (álomfázis v. gyors hullámú alvás). Ezt a szakaszt EEG szempontból az jellemzi, hogy az alvási orsózás és a K-komplexusok hiányoznak, ugyanakkor a nagyfeszültségű lassú hullámok nem jelentkeznek, kevert frekvenciájú alacsony gyors aktivitás uralkodik, mely alacsony feszültségű théta hullámokkal keveredik. Ez a tevékenység leginkább a szendergésben (1. stádium) tapasztalt háttér aktivitáshoz hasonlít és mint ilyen, közelebb áll az éber állapothoz, mint az alváshoz. Ezt az alvásfázist az alvás többi, nagyrészt lassú hullámokkal jellemzett részétől, az ún. „lassú hullámú alvástól” elkülönítendő, szokták még „gyors hullámú alvás”-nak nevezni. Tekintettel arra, hogy alvás létrejötté mégis az itt észlelhető tevékenység az éber állapothoz közel állóbb, a „paradox alvás” elnevezést is kapta. Mint később látni fogjuk, nemcsak az EEG viselkedik ebben a szakaszban az éber állapothoz hasonlóan, hanem egyéb működések is arra utalnak, hogy az éberséghez közel állóbb, „aktivált” állapotról van szó. Ezzel meglepő ellentétben áll az, hogy a különböző perifériás szenzoros ingerekkel történő ébreszthetőség és EEG reakciókészség ebben a szakaszban sok tekintetben alacsonyabb, mint a lassú hullámú alvásban és ez ismét „paradox” tulajdonság. Később még visszatérünk erre. A lassú hullámú alvás alatt hiányzó szemmozgások e szakaszban ismét visszatérnek, mégpedig igen sajátos formában. Szakaszos szemmozgás vihar regisztrálható, melyben a szemmozgások rendkívül gyorsak, nagyjából horizontálisak, de lehetnek vertikális vagy rotatoros jellegűek is (199, 204); halmazokba verődve jelentkeznek és az aktív szakaszokat szemmozgásmentes periódusok választják el. A jellegzetes szemmozgások alapján nevezték el ezt a szakaszt REM periódusnak (**R**apid **E**ye **M**ovement period). A másik jellegzetessége ennek a stádiumnak, hogy az izomtónus teljesen megszűnik. Annak ellenére, hogy tónusos EMG aktivitás nem regisztrálható, a fázisos aktivitás élénkebb, mint az alvás többi részében és időszakosan mioklonusos rángások, máskor pedig kisebb-nagyobb végtag- ill. testmozgások jelei mutatkoznak az EMG csatornában. Spontán is és különböző szenzoros, illetőleg verbális ingerekre az alfa ritmus átmeneti visszatérését észlelhetjük. Ilyenkor rendszerint a szemmozgások gátlása is bekövetkezik. Fiatal felnőtteken ez a szakasz az egész alvás 20–25%-át teszi ki.

Szót kell ejteni még egyes **átmeneti állapotokról** (144). Ilyenek láthatók az ébrenlét és a lassú hullámú alvás között, ez a szendergés vagy 1. stádium, amivel már foglalkoztunk. A másik átmenet a lassú hullámú alvás és a REM fázis között mutatkozik. Rendszerint ezt nevezzük átmeneti fázisnak (intermediar-alvásnak). Ez a szakasz nem szerepel a Rechtschaffen–Kales féle beosztásban újabban azonban egyre több figyelmet szentelnek neki. Átmeneti fázisnak tekintjük a lassú hullámú alvásból a REM fázis felé haladóan azt az

állapotot, amikor az alvási orsók nagy mértékben csökkennek vagy megszűnnek, K-komplexusok nincsenek már, de még nem jelennek meg a gyors szemmozgások. Az izomtónus jelen lehet vagy hiányozhat. Amennyiben REM fázisból haladunk lassú hullámú alvás felé, úgy ez a szakasz az, amikor a szemmozgások már megszűnnek, de még nem alakulnak ki a 2. fázis jellegzetességei, úgy mint az alvási orsók és a K-komplexusok és az egész tevékenység jobban hasonlít az 1. stádiumra, a szendergésre, mint a REM-re. Ez a fázis nagyon változékony időtartamú. Általában azt tartják, hogy egészséges fiatal felnőttél, jó alvásorganizáció mellett az alvásnak 0–5%-át teszi ki. Ezzel szemben, olyan esetekben, amikor az alvás organizációja valamilyen módon kóros, az alvás felületes, gyakoriak az ébredési reakciók, az intermedier fázis aránya megnő. Gyakran találják ezt különböző elmebetegségben és egyesek összefüggést véltek a pszichopatológiai tünetek és az intermedier fázis között. Valószínű azonban, hogy specifikus jelenségről van szó.

Az alvás EEG vizsgálatában használatos egyes szomatikus működések poligráfiája. (3. ábra)

Alvás alatt a **szívritmus** frekvenciája Kleitman (136) szerint kb. 10%-kal csökken. Jovanovich (119) vizsgálatai szerint az átlagos 74–75/min. szívritmus elalvástól az alvás előrehaladása során fokozatosan csökken és az alvás 7. órájára 51–52/min. értéket ér el. Ekkor ismét fokozatos emelkedés figyelhető meg, aminek lényegében nincs semmi köze a közelgő felébredéshez. Ennek alapján úgy látszik, hogy a szívritmus csökkenése a circadian periodicitás része. A circadian ritmuson belül a REM fázisok idején időszakos frekvenciafokozódás figyelhető meg, átlagosan 7–16%-os nagyságrendben. Ezek az emelkedések a szívritmus ultradian periodicitásának keretébe tartoznak.

A **vényomás** az éjszaka első felében kb. 20%-kal csökken, a második felében pedig ismét az éber szintet megközelítő emelkedést mutat. Ezek a változások szintén a 24 órás ciklus részét képezik (8). A lassú hullámú alvás alatt az éber állapothoz viszonyítva megváltozik a test **véreloszlása**: állatkísérletes adatok szerint a harántcsíkolt izmok átáramlása csökken, a zsigerek erei viszont tágulnak (150).

Régóta ismert, hogy a **légzés** alvás alatt lelassul és szabályosabbá válik (132). A lassulás a 24 órás ritmus részeként egyre kifejezettebb és maximuma reggel 5 óra körül észlelhető (202). Átlagosan a kezdeti 18–19/min. A légzés 14/min-ra csökken. Hasonló a szívritmus

változásokhoz a circadian ritmusra ultradian periodicitás rakódik. Ennek megfelelően 5–20%-os (3–6/min.) emelkedések mutatkoznak a REM fázisoknak megfelelően (119). A légzés lassú hullámú alvás alatti szabályosságában közelebről vizsgálva észlelhető némi fluktuáció. Ennek periodikus jellege van, amely néha erre hajlamos egyéneknél, főleg idős személyeknél kifejezetten Cheyne–Stokes féle periodikus légzés jellegét öltheti. Ez a légzéstípus leggyakrabban az alvás 2. fázisában figyelhető meg. Az ezzel kapcsolatos variációkra és a kóros változatokra az alvászavarok fejezetében még visszatérünk.

A **hőmérséklet** alvás alatt fokozatosan kb. az éber érték felére csökken, majd kb. 2 órával az ébredés előtt ismét emelkedni kezd. Ez a folyamat azonban már este elalvás előtt megkezdődik és így nem annyira az alvásnak, mint a hőmérséklet 24 órás periodicitásának a része. Akár csak a szívritmus és légzés esetében, a REM fázis idején átmeneti testhőmérséklet emelkedés tapasztalható. A testhőmérséklet és a bőrhőmérséklet változásai nem teljesen párhuzamosak: míg a testhőmérséklet ébren viszonylagosan állandó, addig a bőrhőmérséklet változékony; a bőrhőmérséklet éjszakai esése inkább kapcsolódik az elalváshoz, mint a testhőmérsékleté, az alvás idején is változékonyabb, mint a testhőmérséklet és reggeli emelkedése később következik be, mint a testhőmérsékleté (119).

A **bőrellenállás** alvás alatt csökken és ez a csökkenés bizonyos mértékig arányos az alvás mélységével, vagyis az éjszaka első felében nagyobb mértékű, mint a második felében (119). Ugyanakkor a **bioelektromos bőrpotenciál változások**, az **elektrodermogramm (EDG)** aktivitása alvás alatt nem csökken, hanem ellenkezőleg, nő. Az elektrodermogramm formájában regisztrálható bőrellenállás változásokban szintén következő ugyan circadian periodicitás, ennél sokkal nagyobb fokú változások mutatkoznak azonban az alvásciklítás ultradian periodusainak megfelelően (75). Az EDG ingadozások száma a lassú hullámú alvásban az alvás mélységével arányosan nő, REM fázisban pedig az éber állapothoz hasonlóan ismét csökken. Jellegzetes még az is, hogy míg éber állapotban és REM-ben az ingadozások random jellegűek és bizonyos mértékig külső v. belső ébresztő ingerekhez kapcsolhatók, addig mély lassú hullámú alvásban állandó, az alvó és külvilág kapcsolatától látszólag független hullámmás figyelhető meg az EDG aktivitásban.

A **tartási tónus** az alvás mélységével fokozatosan csökken, ez magyarázza embernél az alváshoz szükséges fekvő helyzet keresését elalvás előtt.

Lassú hullámú alvásban, de a REM fázisban is a szemhéjak lecsukódnak és elalváskor a bulbusok kissé felfelé fordulnak, a bulbusok convergentiája csökken. Az elalvást követően átmenetileg a szendergésben (1. alvásfázis) lassú úszó szemmozgások észlelhetők. Később ezek is megszűnnek.

Az inreflexek az alvás kezdetekor átmenetileg élénkülnek, majd fokozatosan nagymértékben csökkennek, és mély alvásban alig kiválthatók. Ezt a gamma motoneuron aktivitás változásával hozzák összefüggésbe (173). Mély alvásban olykor Babinski tünet és fogóreflex is megjelenhet. A bőrreflexek alvás alatt is kiválthatók (176).

Az emberek többsége egy vagy több jellegzetes **testhelyzetben** alszik. A csecsemők rendszerint a hátukon fekszenek és mindkét karjukat fejük mellé emelik semiflexiós helyzetben. Később aszimmetrikus testhelyzetek alakulnak ki és ezekben is az éjszaka során jellegzetes változások figyelhetők meg. A felnőtt alvók legnagyobb része háton fekszik, kevesebben fekszenek a jobb oldalunkon, még kevesebben a bal oldalunkon és legkevesebben hason (119). Az alvás alatti **végtag- és testmozgások** nagyrészt az alvásciklítás periodicitását követik. Kevesebb a testmozgás mély alvásban, mint felületes alvásban és több testmozgás mutatkozik az alvásciklusok felszálló, mint leszálló szárán. A legtöbb testmozgás a lassú hullámú alvásban, a legfelületesebb fázisokban észlelhető, a REM-ek környékén. Jellegzetes nagyobb testmozgás figyelhető meg rendszerint akkor, amikor egy-egy alvásciklusban a ciklus felszálló szára megkezdődik, vagyis amikor az alvásfolyamat az ébredés felé fordul (93).

Jovanovich (119) szerint mind a lassú hullámú alvásban, mind a REM fázisban az alvók a szubdomináns félteke által beidegzett végtagjaikkal többet mozognak.

A test- és végtagmozgások száma gyakorlatilag változatlan marad akkor is, ha az alvót külső ingerek hatásának teszik ki. Ez annál érdekesebb, mivel ezekben a kísérletekben az is kimutatható, hogy a testmozgások időben gyakran kapcsolódtak a külső ingerekhez (164). Ez arra utal, hogy a külső ingerek ilyenkor mintegy a mozgások „kioldóivá” váltak, mégis a mozgások száma állandó maradt. Hasonló jelenség tapasztalható az agyi elektromos tevékenység hirtelen ébredés felé ható változásaival kapcsolatban (mikroébredések) (93), melyekről még később szó lesz.

A REM fázisoknak megfelelően az egyébként csökkenő szívritmus és légzésritmus, valamint testhőmérséklet átmeneti emelkedést mutat. REM fázis alatt tehát a szívritmus és légzésritmus ismét az éber állapotban észlelthez hasonló átlag értékeket mutat, sőt légzésritmus esetében a szívritmussal szemben, amely az éberhez képest valamelyest csökken, még növekszik is. Azonban nemcsak ez jellegzetes, hanem az is, hogy a lassú hullámú alvásban egyenletes szívverés és légzés az éberhez és a lassú hullámú alváshoz képest is, szabálytalanná válik: nagy ingadozások észlelhetők, lassulás és gyorsulás váltják egymást. A változások nem periodikusok, és főleg az éjszaka második felében szabálytalanok. REM fázisban a vérnyomás és az agy vérátáramlása is nő, fokozódik a gyomornedv elválasztás a vesék kevesebb, és koncentráltabb vizeletet termelnek, az érbeidegzés is labilisabb, mint a lassú hullámú alvás alatt (211). A bőrhőmérséklet és az EDG változásairól már előzőleg szoltunk. A REM fázisokhoz kapcsolódó speciális jelenség az éjszakai penis erekció. Kimutatták, hogy az éjszakai **penis erekciók** a legnagyobbbrészt a REM fázisok idején jelentkeznek és tartamuk a REM fázisok tartamával arányos, tehát az éjszaka második felében az erekciós periódusok hossza nő.

A REM fázis egyik legjellegzetesebb jelensége a tartási izomtónus megszűnése. Állatoknál az ezzel kapcsolatos testhelyzetváltozás sokszor már önmagában felismerhetővé teszi a REM fázist. Macskán például míg a lassú hullámú alvás, az ún. „szfinksz” helyzetben történik, a REM fázis alatt az állat összegömbölyödik. Ezen alapszik a REM fázis izolált deprivációjára alkalmazott szellemes kísérleti módszer, amikor az állatot egy vízzel körülvelt kis dobogóra helyezik, amin megtartott izomtónussal lehetősége van lassú hullámú alvásra, de a REM fázis fellépésekor, az izmok elernyedésével vízbe esik és felébred.

Már előzőleg leírtuk a REM fázis másik jellegzetes tünetét, a gyors szemmozgásokat. Említést tettünk arról is, hogy a szemmozgásoktól függetlenül **mixoklonosus** jellegű **izomrángások** gyakoriak és hogy a végtag-illetőleg testmozgások száma is jelentősen nő, a lassú hullámú alváshoz képest REM fázis alatt. A szemmozgásokhoz hasonlóan megfigyelték, hogy a **fül körüli izmokban** is **fázisos aktivitás** mutatható ki és ez is alkalmas a REM fázis detektálására (184).

Alvásmintázat (4. ábra)

Teljes éjszakai poligráfias alvásvizsgálatok bevezetése óta vált ismeretessé, hogy az éjszakai alvás ciklikus folyamat, amelyben az alvófázisok többé-kevésbé meghatározott sorrendben váltják egymást és ez a szekvencia ismétlődő jellegű. A lefekvést követő elalvás kb. 2–10 perc alatt lezajló folyamat. Ekkor alakul ki az 1. stádium, a szendergés, amely átlagosan 5–6 perc után átmegy a 2. stádiumba, a felületes alvásba. Ez 6–7 perc után átadja helyét a középmedly alvásnak (3. stádium) és ismét 10–15 perc leforgása után következik a mély alvás (4. stádium), mely első jelentkezésekor kb. 30–40 percig tart. Mi történik ez után? Hiszen ezek a történések a 7–8 órás éjszakai alvásnak csak az első óráját töltik ki. A továbbiakban az alvás már nem mélyül, de nem is marad a mély alvás szintjén, hanem ismét fokozatosan egyre felületesebbé válik; az alvó most fordított sorrendben halad végig az előbb vázolt alvásstádiumokon. Nem ébred fel, hanem ekkor lép be először a REM, vagyis az álomfázisba. Az első álomfázis mélyülni kezd. Az alvás fokozatos mélyülésének, majd felületesebbé válásának folyamatát alvásciklusnak nevezzük. Egy alvásciklus tehát egy álomfázis végétől a következő álomfázisig tart (az első alvásciklus természetesen az éber állapottól az első álomfázis végéig). Egy éjszaka során átlagosan 4–6 alvásciklus jelentkezik, amelyek egyenként 90–120 perces tartamúak. Rendszerint az első egy-két ciklusban éri el az alvás a legnagyobb mélységet, vagyis a mély alvás ezekben a ciklusokban teszi ki az alvás tartamának legnagyobb százalékát. A további ciklusokban már kevesebb a mély alvás, a ciklusok „mélysége” az elalvástól a felébredésig fokozatosan csökken és az éjszaka második felében a ciklusok uralkodó alvástípusa a felületes alvás (2. stádium).

Az alvás lefolyása tehát REM és NREM (lassú hullámú alvás) szakaszok váltakozása. A REM szakasz többnyire hosszabb-rövidebb bevezető lassú hullámú alvászakasz után jelenik meg, ez alól azonban vannak kivételek, leginkább csecsemőkorban, illetőleg az alvás-ébredés ritmusának megzavarásakor és egyes elsődleges alvászavarokban, mint például a narcolepsiában.

A ciklusok rendszerint aszimmetrikusak, amennyiben a mélyülő, leszálló száron az alvófázisok szabályosan követik egymást. Ezzel szemben a felszálló száron gyakran látunk „ugrásokat”, amikor az alvás fokozatos felszínesebbé válása során egyes stádiumok kimaradnak. Ennek megfelelően a ciklusok leszálló szára rendszerint hosszabb, kevésbé „meredek”, míg a felszálló szár rövidebb, meredekebb és szabálytalanabb (221, 94).

Az alvásfolyamatban az alvásstádiumok ciklikusan ismétlődő egymásutánja mellett vannak olyan tendenciák is, amelyek a ciklikus ingadozásokkal párhuzamosan, azokkal interferálva érvényesülnek. Ilyen estétől reggelig mutatózó változás, mint már említettük, a ciklusok mélyégének fokozatos csökkenése (210). Egy másik tendencia, amely a ciklusokon keresztül érvényesül, a REM fázisok hosszának és a REM-en belüli szemmozgás sűrűségfokának növekedése (9). Tehát más szavakkal, amíg az alvásmélység estétől reggelig fokozatosan csökken, az álomfázisok tartama és intenzitása nő. Jellegzetesen változik a ciklusok tartama is, amennyiben az éjszaka elején és végén rövidebben, míg a középső ciklusok hosszabb tartamúak. A ciklusmélység, illetőleg a ciklusokban való mély alvás részvétel fokozatos csökkenésének megfelelően a lassú alvás legjellegzetesebb hulláma, a delta mennyisége estétől reggelig lecsengő oszcilláció gyanánt viselkedik (37). (5. ábra)

A reggeli ébredés rendszerint az utolsó ciklus felszálló szárán, igen gyakran az utolsó álomfázisból történik. Abban az esetben, ha reggeli spontán ébredés vagy ébresztés után nem kelünk fel, hanem „visszaalszunk”, bekövetkezik az ún. „luxusalvás”, amelyben rendszerint mély alvás már nincs, többnyire szendergés és álomfázis váltakoznak átmeneti ébredésekkel (119).

Egészséges fiatallembnél is előfordul, hogy rövid időre alvás közben felébred. Ezek az ébredések rendszerint igen rövidek, nem haladják meg a 1/2–1 percet, és rendszerint a ciklus felszálló szárán vagy tetőpontjain, az álomfázisok környékén következnek be. Ezek nagy részére az alvó nem is emlékszik. Amennyiben az éjszakai felébredés időtartama az 1–2 percet meghaladja, ez már nyomot hagy az alvásmintázatban, vagyis az alvás felébredést követő lefolyása módosulhat (pl. az első ciklus végén REM helyett átmeneti felébredés, következik be).

Mindeddig az alvásszintekről, mint fokozatokról beszéltünk. Az egyes alvászakaszokat úgy fogtuk fel, mintha azok homogének lennének és a fázisváltások hirtelen, ugrásszerűen következnenek be. Ez azonban nem felel meg a valóságnak, mert az egyes alvászakaszok ismérveit képviselő minőségi jellemzőkön belül állandó kisebb-nagyobb szintingadozások figyelhetők meg, melyekben állandó mozgás, változékonyság látszik és hol a mélyebb, hol a felületesebb alvás felé irányuló tendenciák mutatkoznak. Az alvászfázisok egymásba való átmenete is fokozatosan történik és elválasztásuk sokszor rendkívül önkényes. Ez azt jelenti,

hogy az alvás ciklikus dinamikáján belül további kisebb alvásmélységszint ingadozások, mikrooszillációk állandóan jelentkeznek. Valószínű, hogy a nagyobb ingadozások ezeken a kisebb ingadozásokon keresztül jönnek létre (94). Ez egyúttal azt is jelenti, hogy egy-egy mélyülő vagy ébredés felé tartó tendencia alatt ellenkező irányú kisebb változások újból és újból bekövetkeznek. Az alvás EEG dinamikájában minél kisebb léptékkal vizsgáljuk ezt a folyamatot, annál finomabb ingadozások tűnnek elő. Más szóval, a tónusos folyamat állandó fázisos ingadozásokra bontható.

MIKRÓÉBREDÉSEK

Alvás közben számos, tényleges felébredést nem okozó, különböző mértékű, rövid, ébredés irányába ható alvásszintváltozás észlelhető. Schieber és munkatársai (203) voltak az elsők, akik „les phases d’activation transitoire spontannées” néven olyan rövid EEG és poligráfias epizódokat írtak le, melyek az éjszakai alvás során átlagosan 4–5 percenként, egy-egy alvásban 55–116 alkalommal külső ingerek kizárásakor is jelentkeztek, ugyanakkor pedig hasonlóak voltak a külső ingerekkel kiváltható mikroébredésekhez. A következő jelenségeket sorolták ide: frekvenciagyorsulás, mely gyakran amplitúdó csökkenéssel jár; LHA-ban az alvási orsó, ill. izopotenciálok fázisos jelentkezése, végtagmozgások vagy az egész test helyzetváltozása, a szívritmus átmeneti gyorsulása kísérte. A jelenségek tartama néhány sec-től néhány 10 sec-ig terjedt. Az átmeneti aktivációt dezaktiváció követte, úgyhogy a jelenség difázisos jellegű volt. Gyakoriságuk REM fázisban és a legfelületesebb LHA-ban volt a legnagyobb, és az éjszaka előrehaladása során lassan növekedett. Mivel a jelenséget külső ingerektől való izolált körülmények között is észlelték, a retikuláris ébresztő rendszer endogén impulzusaival hozták összefüggésbe (59). Az LHA-ban észlelhető mikroébredések (MÉ) közös sajátossága, hogy lassú hullámok jelentkezése előzi meg őket. Az MÉ-k ezen típusát SMÉ-ként (lassú hullám szinkronizációval kísért MÉ) különítettük el. Gyakoriságuk a 2-es fázisban legnagyobb. Az SMÉ-k egyik legtipusosabb formája a K-komplexus vagy multiplex K-komplexus után jelentkező, poligráfias ébredési jelekkel kísért orsózás, melyben a szigmától az alfa felé történő eltolódás figyelhető meg mind frekvenciában, mint a topográfiai eloszlást illetően. A poligráfias jelek rendszerint az izomtónus átmeneti fokozódásából és a szívritmus gyorsulásából állnak.

AZ ALVÁS MECHANIZMUSA

Az agyműködés idegéletti sajátságai alvásban

Az előzőekben az alvást úgy írtuk le, ahogy vizuális megfigyeléssel az EEG, a motoros és a vegetatív működések regisztrálása útján megjelenik előttünk. Nyilvánvaló, hogy a leírt változások mögött az agyműködés mélyreható változásai állnak.

Lassú hullámú alvás. Az EEG változások mellett megfigyelték, hogy az egyenáramú potenciálok is módosulnak alváskor. Míg éber állapotban az agykéregről elvezetett egyenáramú ingadozásokat a negatív irányú eltolódás jellemzi, addig lassú hullámú alvás alatt orsózás és szinkronizációs jelenségek idején pozitív irányú alapvonal ingadozások jelentkeztek (35). Számos vizsgálat történt arra vonatkozólag, hogy az alvásban a különböző agyi struktúrák neuronális (egysejt) aktivitásában beállott változások hogyan tükröződnek. Az eredmények nem egyértelműek, mégis a változások bizonyos főbb tendenciái abban foglalható össze, hogy a kisülések frekvenciája, a hippocampus és az amygdala kivételével mind a motoros, mind a szenzoros rendszerben és az agykéregben is csökken, míg a fenti limbikus magvakban növekszik. Alvás alatt az éber állapotban kevésbé, illetőleg nagymértékben tüzelő sejtek közti különbség csökken, vagyis uniformisabb aktivitás figyelhető meg. Ugyanakkor a kisülések nem folyamatosak, hanem az éber állapottal szemben, csoportokba rendeződnek (142).

A nem-specifikus ébresztőrendszer alvás alatti gátlására számos adat utal (159). Valószínűsíthető azonban, hogy ez a gátlás nem állandó és nem azonos szintű az alvás egész tartama alatt és feltételezhető, hogy szintén bizonyos ciklikus ingadozást mutat. Erre a kérdésre később, az alvás szabályozása vonatkozásában vissza fogunk térni.

Lassú hullámú alvás alatt a külső ingerekkel kiváltható ébredési reakció küszöbe növekszik és több szinten is csökken az agya szenzoros igénybevehetősége (136). Specifikus érzőrendszeri kiváltó potenciálokra vonatkozó vizsgálatok arra utalnak, hogy a thalamus és az agykéreg szintjén a lassú hullámú alvásban az éberséghez képest csökken a szinaptikus átvitel lehetősége. Sajátos jelenség és erre szintén visszatérünk majd az alvás-ébrenlét szabályozás tárgyalása során, hogy lassú hullámú alvásban-a nem-specifikus érzőrendszer átvitele viszont az éberséghez képest nagy mértékbe nő (81, 142). Ezek a jelenségek mind a

szomatoszenzoros, mind a látórendszeri, mind a hallórendszeri szenzoros integrációt egyformán jellemzik lassú hullámú alvásban.

Ide kapcsolható, hogy a nem specifikus thalamo-kortikális rendszer felszabadulva a retikuláris ébresztőrendszer éber állapotban érvényesülő gátlása alól, jellegzetes nagyfokú aktivitást mutat. Számos vizsgálat utal arra, hogy az ún. alvási orsók ennek a rendszernek a termékei (3), és valószínűsíthetően jelentős szerepük van a K-komplexusok generálásában is, valamint a lassú hullámok keletkezésében (121, 133, 168, 197).

Már előzőleg utaltunk arra, hogy a neuronális aktivitás a hippocampusban alvás alatt nem csökken, hanem inkább nő. Ezzel párhuzamosan makroelektrodákkal lassú hullámú alvás alatt a hippocampusból nagyfeszültségű tüske-kisüléseket vezetnek el. Ezek a hippocampális tüskék olyan esetben is jellegzetes indikátorai a lassú hullámú alvásnak, amikor a neokortex vagy elpusztult, vagy még nem fejlődött ki kellőképpen (96). Ennek a jelenségnek a segítségével hozható összefüggésbe a hüllők és emlősök alvása. A hüllők alvás alatti hippocampális eredetű tüske tevékenysége (70, 71) ugyanis úgy tekinthető, mintha az emlősöknél kifejlődött neokortikális féltekei állomány tevékenysége még nem maszkírozná a libikus tüzelést, mely mély elektrodákkal emlősökön is kimutatható.

REM alvás. Mint korábban már leírtuk, a REM fázis alatt mélyreható változások mutatkoznak az EEG aktivitásban, a motoros rendszer és a vegetatív rendszer működésében. Ezeknek a változásoknak megfelelően az agyműködés szerveződése sok tekintetben más, mint akár lassú hullámú alvásban, akár éber állapotban. A kortikális régiók neuronális aktivitása úgy változik, hogy a lassú hullámú alváshoz képest az éber állapotban nagyobb mérvű elkülönülés az egyes neuroncsoportok tüzelési készségében még jobban nő; vagyis egyes neuronok teljesen elhallgatnak, mások nagy aktivitást mutatnak. Ugyanakkor továbbra is a lassú hullámú alváshoz hasonlóan, az éberrel szemben, csoportos kisülések jellemzők, de a periodikus aktivitás periódusai hosszabbak és hosszabbak köztük lévő szünetek is, az aktivitás frekvenciája pedig nő (142).

A kortikális egyenáramú változások hasonlóbbak az éber állapothoz, mint a lassú hullámú alváshoz: gyakoribbak a negatív irányú eltolódások (223). A lassú hullámú alvásban nagyfokú hippocampális aktivitás megszűnik, ugyanakkor a hippocampusban az éber, felfigyelési reakcióhoz hasonló théta sorozatok vezethetők el makroelektrodákkal (178). A két félteke közötti transcallotikus impulzus forgalom jelentős mértékben csökken mind a lassú hullámú

alváshoz, mind az ébrenléthez képest (10). Ez azt jelenti, hogy a két félteke tevékenysége nagyobb mértékben független egymástól, vagyis a domináns félteke uralma kevésbé érvényesül REM fázis alatt.

Az érzőrendszer működésében tapasztalható változások úgy foglalhatók össze, hogy a kiváltott potenciálokkal tesztelhető synaptikus átvitel a specifikus érzőstruktúrákban az éberséghez hasonló szintű, míg a nem specifikus szenzoros átvitel lassú hullámú alvás alatt tapasztalt facilitációja – szintén az éberséghez hasonlóan – megszűnik (81). A szenzoros rendszerek közül kiemelkedő aktivitást mutat REM fázis alatt a látórendszer. A pontogenikulo-occipitális struktúrákban állandó nagyfeszültségű tüzelés tapasztalható, amely kapcsolatba hozható a gyors szemmozgásokkal (108.) A REM fázisos jelenségeivel párhuzamosan a hídban a corpus geniculatum laterale-ban és az occipitális kéregben (12, 13) a sejt-kisülések időszakos felerősödése figyelhető meg, míg a raphe magvakban az egész REM fázis alatt tónusosan fokozott sejtaktivitás észlelhető (6). A jellegzetesen gyors szemmozgások valószínűsíthetően az agytörzs jelentős kiterjedésű hálózatának speciális működési mintázatával állnak tibularis magvak működésével is. A látórendszer mellett a legnagyobb különbségek a REM fázis alatt az agytörzs működésében észlelhetők. Részben felfelé ható és az egész neokortexet befolyásoló, részben lefelé ható spinális rendszereken keresztül a motoros outputot és a szenzoros beáramlást szabályozó változások mutatkoznak. A retikuláris ébresztőrendszer és a hypothalamikus régió (101) aktivitása szintén inkább az éber állapothoz hasonló és nagyobb mérvű, mint lassú hullámú alvásban. Ezzel szemben az antagonista thalamokortikális rendszer gátlás alatt áll, az ún. thalamikus „recruiting” válasz még kevésbé kiváltható a lassú hullámú alváshoz képest, mint éber állapotban (188). Ennek megfelelően hiányoznak az alvási orsók is.

Az utóbbi években az egysejt aktivitás igen jellegzetes reciprok mintázatát írták le a pontin tegmentális areában és a locus coeruleusban. Ez a két régió egymással alternáló fázisban tüzel és ezek a sejtjelenségek kapcsolatba hozható a REM ciklussal (100). Nem tudjuk pontosan, hogy a kortikális tevékenység deszinkronizációja milyen struktúrákon keresztül érvényesül és mennyire azonosítható az ébrenlét fenntartásában szerepet játszó retikuláris struktúrákkal. A lefelé ható behatások közül a legerőteljesebb az inreflexek gátlása (189) és a motoros tónus csökkentését szolgáló befolyás, melyet a locus coeruleussal hoznak kapcsolatba (114). Jellegzetes még a szenzoros beáramlás gátlása is, mely már az első átkapcsolódás szintjén

érvényesül és kapcsolatba hozható a perifériás ingerekkel való ébreszthetőség nagyfokú csökkenésével REM alatt (189). REM fázis szervezési kérdéseire még később visszatérünk.

AZ ALVÁS–ÉBRENLET SZABÁLYOZÁSA

Idegi szabályozás

Az alvás időszakos fellépésének magyarázatáról alkotott első elképzelések azon alapultak, hogy az alvást egyszerűen az ébrenlét átmeneti hiányának, az ébrenlét fenntartására való képesség átmeneti megszűnésének tekintették (159). Ez az elképzelés abból a biológiai elméletből indult ki, hogy az ébrenlétet tekintette az élőlények alapállapotának. Ez nyilvánvalóan helyes szemléletnek látszik, hiszen az ébrenlét biztosítja az élőlények fennmaradása érdekében elengedhetetlen kapcsolatot a külvilággal. Ebben az időszakban úgy vélték, hogy az ébrenlét fenntartásáért a külvilág különböző, érzőidegeken keresztül befutó afferens impulzusai közvetlenül felelősek. Vagyis úgy gondolták, hogy ha az agyat deafferentálják, az ébrenlét megszűnik. Részben ezt az elképzelést, részben az alvás fent vázolt ún. „passzív” teóriáját támasztotta alá Bremer 1935-ös klasszikus „cerveau isolé” kísérlete (21). Bremer kimutatta, hogy az agytörzs átmetszése a híd és középagy között alváshoz, illetőleg tudatzavarhoz hasonló EEG és magatartás tüneteket eredményezett és az alvás–ébrenlét váltakozása megszűnt. Ezzel szemben, amikor az agytörzset a nyúltagy felett vágta át, ilyen tünetek nem jelentkeztek, az alvás–ébrenlét ciklicitás zavartalan maradt. A kísérletekből arra következtettek, hogy az éber állapot fenntartásához a két átmetszés közé eső, agytörzsi területbe befutó, agyidegek által közvetített érzékszervi beáramlás szükséges.

Moruzzi és Magoun 1949-ben (161) ingerléses, French és Magoun pedig 1952-ben (73) roncsolásos kísérletekkel kimutatták, hogy az agytörzsben, a híd és a középagy tengelyében retikuláris ébresztőrendszer működik, mely felelőssé tehető a cortex és az egész élőlény éberségének fenntartásáért. Kiderült, hogy a szenzoros afferenciák kollaterálisai ebben a rendszerben konvergálnak. Ettől kezdve a Bremer kísérleteket úgy értelmezték, hogy a híd és középagy közötti átmetszés az ébresztőrendszer tónusos befolyásától fosztotta meg az agyat és így okozott alvást, míg a nyúltvelő és gerincvelő közti átmetszés ezt a rendszert épen hagyta. Ekkor az alvás magyarázata is úgy módosult, hogy az éberségért felelős rendszer átmeneti fáradás következtében beálló működéscsökkenése hozza létre – továbbra is passzív módon – az alvást. A retikuláris ébresztőrendszer felfedezése azonban mégis változást hozott

létre az alvás–ébredés szabályozásával kapcsolatos szemléletben, amennyiben világossá vált, hogy az ébredést nem közvetlenül a szenzoros beáramlás tartja fenn, hanem a külvilág érzékszervi ingerei egy belső generátort táplálnak. Így a szervezet nincs teljesen kiszolgáltatva a külvilág változásainak, hanem belső energiaforrás segítségével szabályozhatja az ébredést. Az ébredőrendszer így egyrészt eszköz a külvilágtól való függetlenedés szolgálatában, másrészt viszont a külvilági ébredő befolyások „internalizációját” belső reprezentációját, és egyben ennek felerősítő szervét is szolgáltatja.

Az alvás retikuláris hipotézise jól összeegyeztethető volt azokkal a klinikai megfigyelésekkel, amelyek a retikuláris rendszert érintő agytörzsi kórfolyamok esetében tudatzavart, illetőleg alváshoz hasonló állapotok kialakulását figyelték meg (58, 110).

Az elképzelés gyenge pontja az ébredőrendszer kikapcsolásának mozzanata, amely lényegében magyarázatlan maradt, hiszen a „fáradásos” elképzelést alátámasztó kísérleti adatok hiányoztak. Ugyanakkor más, egyre inkább előtérbe kerülő kísérleti adatok azt a lehetőséget vetették fel, hogy az alvás aktív folyamat, amely az ébredőrendszer gátlása révén hozza létre az alvást. Hess kimutatta, hogy a thalamus intralaminális magvait a massa intermedia szomszédságában ingerelve, macskák alvást, és ennek megfelelő EEG változást lehet előidézni (98). Ez egyértelműen arra utalt, hogy az alvás aktív ingerületi folyamat eredményeként is létrejöhet. Ez a lehetőség egybehangzó volt Pavlov elképzelésével, aki feltételes reflexes vizsgálatai alapján folyamatok eredményeként jön létre (183).

Így tehát két aktív lehetőség alakult ki az alvás létrejöttének magyarázatára. Az egyik szerint létezhetnek olyan agyi struktúrák, melyek izgalma gátló befolyást gyakorolnak az ébredő struktúrákra. A másik lehetőség, hogy az alvás nem az ébredőrendszer gátló befolyása révén alakul ki, hanem magában a kortexben kialakult gátlás következtében.

Későbbi vizsgálatok egyértelműen a mellett szólnak, hogy az alvás kialakulásában szerepet játszó struktúrák éppúgy, mint az ébredőrendszer, az agytörzsben és diencephalonban helyezkednek el (31, 160). A kérgi köpeny roncsolása csak az alvási EEG egyes elemeit szünteti meg, de az alvás–ébredés ciklicitást alapvetően nem érinti (160).

A további kutatások során több olyan struktúrát tártak fel, amelynek izgalma elősegíti, roncsolása csökkenti vagy akadályozza az alvás kialakulását. Ezek a hipnogén struktúrák az

alvás–ébredés szabályozásában az ébresztőrendszer ellenpólusaként „alvásközpontként” foghatók fel. Kiderült az is, hogy az „ébresztőstruktúra” és az „altatóstruktúra” ellentétpár mellett az „ébresztő külvilági befolyás” mellé „altató hatású külvilági befolyások” is kimutathatók. Erre a problémára a hipnogén agyi struktúrák részletesebb ismertetése után visszatérünk. Az alvást előidéző aktív idegi befolyás jelentős része valószínűsíthetően az agytörzsből származik. Az agytörzs fontos szerepére utalnak az alvás–ébredés szabályozásban Jouvet és munkatársai vizsgálatai, akik számos bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a lassú hullámú alvás kiváltásában és fenntartásában fontos hipnogén rendszer található az agytörzsi raphe magvakban. Ezen magvak koagulálása után ugyanis teljes alváskiesést okoz a kísérleti állapotokon (116). Ezek az adatok a Jouvet iskola neurokémiai vizsgálataiban is alátámaszthatók (114). Erre a biokémiai részen visszatérünk.

Az agytörzsi raphe rendszerre csak az állatkísérletes eredmények birtokában, mostanában irányult a klinikusok figyelme. Feldman 1971-ben (65) először írt le hyposomniát (4–6 órára csökkent alvásidőt), arteria basilaris occlusio nyomán létrejött „locked-in” szindrómánál, vagyis pons-infarktusnál. Hasonló esetről számoltak be Wilkus és munkatársai is (219). Ezeknél a betegeknél a REM-% is jelentősen csökkent. Guilleminault és munkatársai (84), majd Freemon és munkatársai (72) posttraumás agytörzsi károsodásnál olyan insomniát találtak, amelyben a REM intact maradt és az alvásdeficit csupán a lassú hullámú alvást érintette. Guilleminault és munkatársai hat éve fennálló poligráfiásan igazolt insomniás esetükben alacsony liquor 5 HIAA szintet találtak és 5 HTP lényegesen csökkentette az insomniát. Barros–Ferreira és munkatársai (7) a REM speciális desorganizációját észlelték a REM és lassú hullámú alvás időtartamának érintetlensége mellett egy gyermeknél, akinek pontin gliomája volt. Markand és Dyken (151) 7 „locked-in” szindrómás betege körül annál az ötnél, akiknél kiterjedt pontin károsodás volt a REM teljesen hiányzott és a lassú hullámú alvás is hiányzott vagy csökkent mértékű volt. Eseteik topográfiai elemzéséből úgy látszik, hogy elsősorban a középvonalhoz közeli pontin struktúrák (tehát a raphe magvak) játszottak fontos szerepet az alvásban ezeknél a betegeknél is.

Az 1950-es évek végén és a 60-as évek elején a Moruzzi féle olasz neurofiziológiai iskola hipnogén struktúrát tárt fel az alsó agytörzsben is. Ezek a kutatók kimutatták, hogy a magas agytörzsi átmenetessel „alsó állapotba” juttatott agy a hídnak a trigeminus szintje alatt történő újabb átmenetével ismét „éber” állapotba hozható és a krónikus preparátumok alvás–ébredés ciklusa is visszaáll. Ezzel egybehangzóan a bulbaris struktúrák közül egyesek (tractus

solitarius és környéke) elektromos ingerléssel EEG szinkronizációt és alvást váltanak ki (158).

A hipnogén struktúrák további feltárása az agyalapi és elülső hypothalamikus területek jelentőségére utal. Tudjuk, hogy a hypothalamus hátsó területe a Hess féle „ergotrop zona” lényegében az ébresztőrendszer részeként értelmezhető. Ennek a területnek a kísérletes roncsolása, illetőleg emberen daganatok vagy gyulladással okozta károsodása EEG szinkronizációt és alvást, illetőleg aktivitáscsökkenést, letargiát okoz. Az elülső hypothalamikus terület ennek ellentétjeként, az előtte elhelyezkedő agyalapi előagyi területtel együtt, egybehangzóan a Hess féle „trophotrop zona” elképzeléssel, hypnogén működésű (99). Az idetartozó preoptikus mező roncsolása tartós éber állapotot, illetőleg alváscsökkenést hoz létre, kémiai v. elektromos ingerlése pedig EEG szinkronizációt és alvást vált ki (212, 167, 153).

Kérdéses és nem egyértelmű a thalamus szerepe az alvás–ébrenlét szabályozásában. Hess klasszikus vizsgálatai a thalamikus nem specifikus struktúrák ingerlésével váltott ki alvást. Ugyanakkor a thalamus csak ingerléses kísérletekben mutat hypnogén sajátsgot és a thalamus kiirtása az alvás–ébrenlét ciklicitást nem szünteti meg, csak az alvási orsók megjelenését törli el (166). Tekintettel azonban arra, hogy a thalamo-kortikális nem specifikus rendszer az alvási EEG szinkronizáció kialakításában biztosan szerepet játszik (3), a thalamus nem hagyható ki azoknak a struktúráknak a sorából, amelyek az alvás szerveződésében szerepet játszanak.

Látjuk tehát, hogy több agyi rendszer is van, amelyik alvást elősegítő hatással rendelkezik. Ma még azonban nem tudjuk, hogy ezek a rendszerek altató befolyásukat miképpen fejtik ki, milyen hierarchikus alá- és mellérendeltségben működnek és milyen kölcsönhatásban vannak a retikuláris ébresztőrendszerrel az alvás–ébrenlét szabályozása során.

Moruzzi az alvás–ébredőrendszer működésével foglalkozó szintetikus munkájában (160) felvetette, hogy az alvás- és ébredőrendszer reciprok gátlása lehetne az alvás–ébrenlét ciklikus váltakozásának neurofiziológiai alapja. Bremer (22) kimutatta, hogy a preoptikus rendszer gátló hatást fejt ki a retikuláris ébredőrendszerre, valamint, hogy a retikuláris ébredőrendszer is visszafelé hatóan reciprok tónusos gátló hatást gyakorol a preoptikus areára. A két rendszer egymásra kifejtett reciprok tónusos gátlása azonban az elalvás és

felébredés folyamatot csak külön-külön magyarázhatja. Moruzzi (160) ezt így fejt ki: „az alvásrendszer előtérbe kerülése kettős következménnyel jár: egyrészt gátolja, egyre inkább felszabadítja az alvásrendszert a gátlás alól”. Ilyen módon az egyre mélyülő elalvási folyamat jól magyarázható, és mintegy „lavinaszerűen” halad előre. Ugyanez a mechanizmus visszafelé az ébresztőrendszer előtérbe kerülésével a felébredés folyamatának kulcsát adhatja. Mindez azonban még mindig kevés az éjszakai alvás ciklikus ingadozásainak megértésére. Hiányzik a két rendszer dinamikus interakciójának az a mozzanata, amely az elalvási folyamat felébredési folyamatba fordulását, vagyis az alvásébresztőrendszer egyensúlyváltását indokolja.

Ezzel kapcsolatban először is az a kérdés merült fel, vajon honnan származik az alvásrendszer működési energiája. Az ébresztőrendszer esetében az energiaforrás könnyebben megtalálhatónak látszik, hiszen a külvilágból származó afferens impulzusok táplálhatják ezt a rendszert. Mint már fentiekben jeleztem, számos adat gyűlt össze arra vonatkozólag, hogy különböző exteroceptív és interoceptív befolyások nemcsak az ébrenléti rendszert, hanem a hipnogén mechanizmust is aktiválhatják (74, 169, 191). Erre különösen az alacsony frekvenciájú ritmikus ingerek alkalmasak. Az interoceptorok vonatkozásában két olyan területet is ismerünk, melyek jellegzetesen hipnogén hatást váltanak ki. Ilyen egyrészt a carotis sinus baroreceptorainak ingerlése (18), valamint a vagus révén közvetített zsigeri afferentáció egy része. Utóbbi befolyás összefüggésbe hozható az alsó agytörzsi hipnogén rendszerrel, hiszen tudjuk, hogy a vagus közvetítésével belépő visceralis afferentáció célpontja éppen ez a terület (45, 142, 192).

Ennek értelmében tehát a hipnogén rendszerek „fűtését” afferens idegi impulzusok is szolgáltatathatják. Valószínű azonban, hogy ennél nagyobb szerepe van a direkt humorális energiaszolgáltatásnak, amelyre részletesebben a biokémiai részben térünk ki.

Az idegi és humorális behatások egymásba fonódásának láncolata az alvás–ébrenlét szabályozásban még korántsem világos. Feltételezhető, hogy az egymással antagonisták működésű hipnogén- és ébresztőrendszer működésében a humorális és idegi befolyások szerepének részaránya különbözhet. Az eddigi adatok arra utalnak, hogy az elalvásban és az alvás fenntartásában talán több szerepe van a humorális befolyásnak, és az éberségben, illetőleg a felébredésben, nemkülönböztve a ciklikus alvásfolyamatban a felébredés felé ható periodikus változásokban nagyobb szerepet kapnak az idegi befolyások (94).

Az alvás-ébrenlét szabályozás megértését a periódikusan visszatérő REM fázis figyelembevétele még jobban nehezíti. A cortex, sőt az egész telencephalon kiirtása sem szünteti meg a REM fázis periodikus megjelenését. A roncsolásos és izgatásos kísérletek arra utalnak, hogy a REM fázis vezérlését a hídban elhelyezkedő struktúrák végzik (32, 110, 111, 112). A REM fázis egyes részjelenségei különböző átmetszéses ill. roncsolásos kísérletekkel külön választhatók. A híd és mesencephalon közötti agytörzsi átmetszés a REM fázis EEG jeleit, valamint hippocampalis jelenségeit szünteti meg. Ugyanakkor a nyultvelő és a híd közötti átmetszés eltörli az izomatóniát.

A ponto-geniculo-occipitális tüskézés megszüntetésére pontin károsításra van szükség. Az izomatónia a distális raphe magvak, illetőleg a locus coeruleus roncsolásával kiiktatható (111). A locus coeruleus sértése után a macskák a REM fázis alatt sajátos hallucinatoros állapot tüneteit mutatják, mely különböző ösztönselekvések motoros megnyilvánulási formáinak felel meg (115). Ezeket a kísérleteket úgy értelmezték, hogy a locus coeruleus által fenntartott izomtónus gátlás ezeket a jelenségeket elfedi és az izomtónus gátló befolyásának kiiktatásával ezek mintegy lelepleződnek. A medialis vestibularis magvak izolált roncsolása csak a szemmozgások megjelenését szünteti meg (190). Ez arra utal, hogy a pontin vezérlő mechanizmus mind a REM fázis felszálló jelenségeit, mind a vestibularis magvakat egyszerre indítja. Miután normál körülmények között a REM fázis jelentkezése bizonyos mennyiségű lassú hullámú alvás teljesítéséhez kötött, feltételezhető, hogy a lassú hullámú alvás indításáért is a felső raphe rendszer felelős és a két (alsó és felső) raphe rendszer között trigger kapcsolat van (113).

Mindezek az adatok azt mutatják, hogy a REM fázis megvalósításáért az agytörzs legősibb struktúrái közötti bonyolult összeköttetések előre nyomtatott áramköre felelős. A REM fázis és a lassú hullámú alvás váltakozásának szabályozása még koránt sincs megfejtve.

Humorális szabályozás

Az alvás kémiai szabályozásával kapcsolatos megfigyelések és elképzelése 3 nagy csoportba oszthatók. Az első csoportba tartoznak azok a vizsgálatok, amelyek olyan alvás alatt felhalmozódó kémiai anyagot keresnek és mutatnak ki, mely hipnogén hatású. A vizsgálatok második csoportja az alvás monoaminerg szabályozásának feltérésére irányul. A harmadik

csoportba pedig azok a vizsgálatok tartoznak, amelyek a különböző neuromodulátorok, metabolitok és hormonok alvásra kifejtett hatásával foglalkoznak.

Az a gondolat, hogy az alvást az ébrenlét idején felhalmozódó valamilyen kémiai anyag (hypnotosin) hozza létre, régi keletű. Kísérletesen először Legendre és Pieron 1913-ban idézték elő kutyákon alvást több napig alvásfosztott kutyák gerincgyi folyadékának befecskendezésével (187). Hasonló vizsgálatokat az óta többen is végeztek. Az 1960-as évek elejétől Monnier és munkacsoportja keresztezett keringésű vizsgálatokban a fogadó állatnál alvást idéztek elő a donor állat hipnogén thalamikus elektromos ingerlésével (155). Az 1970-es években Schoenenberger és munkatársai (206, 205) izolálták a hypnogén effektusért felelőssé tehető anyagot, amely egy nonapeptidnek bizonyult és „delta sleep inducing peptide”-nek (DSIP) nevezték el. Ez az anyag azóta is élénk érdeklődés középpontjában áll és különböző laboratóriumokban különböző eredményekkel vizsgálják. Ugyanakkor Pappenheimer és munkatársai (174) hasonló kísérleteket végzett alvásmegvont kecskék steril liquorát patkányokba fecskendezve egy Fakto TS-nek nevezett szomnogén szubsztanciát mutattak ki. Ez az anyag egy muramyl-peptid és miután egyes szintetikus muramyl-peptidek szintén szomnogénnek bizonyultak, a másik leginkább vizsgált természetes hipnogén anyag (140).

Az 1960-as évektől ahisztokémia egy újonnan bevezetett módszere, a fluoreszcens technika segítségével ábrázolható és feltérképezhetővé vált az agy **monoaminerg hálózata**. Már korábban feltűnt, hogy a szerotonin, noradrenalin és dopamin előfordulása az agyban nem egyenletes és már ekkor feltételezték, hogy ez a monoaminerg sejtek csoportos elhelyezkedéséből eredhet. A fluoreszcens technika segítségével kiderült, hogy a monoaminerg sejtcsoportok többsége az agytörzs retikuláris állományában helyezkedik el és a belőlük kiinduló afferens és efferens rostok behálózzák egyrészt felszálló jelleggel a kortexig az egész nagyagyat, leszálló jelleggel pedig a gerincvelői struktúrákat (44). Kiderült az is, hogy a monoaminerg agytörzsi magcsoportok egybeesnek azokkal a struktúrákkal, melyek döntő szerepet játszanak az alvás-ébrenlét szabályozásban. Ez lehetővé tette, hogy a neurofiziológiai, neurokémiai és neurofarmakológiai módszereket ugyanazon működések vizsgálatában összpontosítsák és ez új távlatokat nyitott mind az alvás-ébrenlét szabályozás megismerésében, mint pedig az egész agy funkcionális anatómiájának további feltárásában (31, 157). Lehetővé vált, hogy a specifikus monoaminerg rendszereket szelektív módon roncsolják és vizsgálják, hogy ezek a sértések milyen hatással vannak az alvás-ébrenlét szabályozására és a monoamin anyagcserére; másrészt neurofarmakológiai módszerek

alkalmazásával az egyes monoaminok anyagcseréjének szelektív kémiai befolyásolásával különböző változásokat hozhattak létre az alvás-ébrenlét viszonyokban; harmadrészt, vizsgálni lehetett, hogy az alvás-ébrenlét viszonyok mesterséges befolyásolása milyen változásokat eredményez a monoamin anyagcserében.

A hisztokémiai vizsgálatok szerint a szerotoninerg hálózat sejtjeinek nagy része az agytörzs tengelyében elhelyezkedő raphe rendszerekben található. Az ezekből kiinduló afferens rostok legnagyobb része az ún. medialis előagyi kötegen keresztül jut át a diencephalonon és oszlik el az agykéregben, thalamusban, törzsduci és limbikus magvakban, közben pedig leágazásokat ad a hypothalamus és az agytörzsi retikuláris rendszer magvaiba is. A raphe magvakból leszálló efferens szerotoninerg rostok eljutnak a gerincvelő szürkeállományához, egy részük a motoneuronokon végződik, más részük pedig a gerincvelő oldalkötegeiben (2).

Az elülső raphe magvak koagulálása macskán a roncsolás kiterjedésével arányos módon rövidíti a lassú hullámú alvás, a hátsó magvak roncsolása pedig a REM fázis időtartamát (114, 195). Tehát a raphe magvak laesiója insomniát hoz létre. Ezt 5HT adásával nem lehet korrigálni (116). Ugyanezen magvak elektromos ingerlésével azonban nem tudtak alvást kiváltani (1, 104), noha néhány patkánykísérletben beszámoltak ilyen eredményről, de itt poligráfias regisztrálás nem történt (88). A szerotonin (5-hidroxi-triptamin=5HT) anyagcsere alvásban játszott fontos szerepére utal, hogy 5HT intravénás vagy arteriális vagy intracerebrális bevitele alvás magatartási és EEG jeleit hozza létre, ugyanakkor az 5HT szintézisének gátlása paraklórfenilalanin adagolása segítségével olyan teljes alváskiesést hoz létre (138), melyet szerotonon bevitele szüntet (47). A szerotonin kémiai úton, például Reserpinnel történő kiürítéssel szintén insomniát okoz (111). Humán adatok bizonyos mértékig megerősítik ezeket az állatkísérletes eredményeket, bár ez nem minden tekintetben egyértelmű. A szerotonin előanyagának, a triptofánnak adagolásával például egyesek altató hatást találtak, mások ezt nem látják igazolva (52). Emberben, szemben az állatkísérletekkel, pl. a PCPA nem a lassú alvást változtatja, hanem szelektív REM deprivációt okoz (225).

Fentieknek megfelelően jogosan várhatjuk a szerotonin anyagcserében bekövetkezett zavar, az alvásrendszer biokémiai okokból kialakult működészavara insomniát eredményezhet. Ezt a várakozást kísérleti megfigyelése is alátámasztják. A paraklórfenilalanin (PCPA), amely gátolja a szerotonin szintézist, macskán insomniát eredményez és ez az alvásdeficit oldható 4-hidroxi-triptamin (szerotonin) adásával (162). Fischer-Perroudon 1973-ban (69) ismertetett

egy 27 éves férfit, akinél majdnem teljes insomniát észleltek 4 hónapon keresztül. Ezt a betegséget 9 hónapon keresztül figyelték: igen részletes, sorozatos éjszakai poligráfias megfigyeléseket végeztek és ezzel párhuzamosan kiterjedt biokémiai vizsgálatok történtek a beteg szerotonin anyagcseréjére vonatkozóan. A beteg Morvan féle fibrilláris choreában szenvedett. Az insomnia a szokásos hipnotikus ill. trankvilláns kezelésre rezisztens maradt. L-triptofán adása, szemben normál egyéneknél megfigyelhető hipnogén hatásával, nem javította az insomniát, viszont a betegnél észlelhető hallucinatoros szindróma súlyosbodását eredményezte. Ugyanakkor 5-hydroxi-triptamin adása jelentős javulást hozott, ezzel egyidejűleg a vizelet 5 HIAA tartalma is emelkedett (triptofán adásakor ezt nem észlelték). Ennek alapján feltételezték, hogy a szerotonin anyagcsere a triptofán hydroxilase szintjén (épp úgy, mint PCPA adásakor) zavart szenvedett. További olyan esetet, ahol az insomnia háttérben szerotonin anyagcsere rendellenességet bizonyították volna, még nem ismerünk.

Billiard és munkatársai 1976-ban (15) 3 olyan beteget ismertettek, akiknél bizmutsó-mérgezés hozott létre reverzibilis encephalopathiát, átmeneti komplett insomniával. Ezeknél a szerotonin anyagcsere zavarát nem tudták egyértelműen kimutatni. Mindenesetre figyelemreméltó, hogy a bizmuthoz hasonlóan, egy másik nehézfémrel, a higannyal történő mérgezés szerotonin anyagcserezavart okoz, és higanymérgezés az egyik feltételezett ok a Morvan kórban is.

Velok és munkatársai 1968-ban (216) egy 70 éves embernél a lassú hullámú alvás teljes hiányát találták, ugyanakkor a REM szakaszok ciklikus megjelenése zavartalan maradt. A lassú hullámú alvás ilyen izolált kiesése szintén valamilyenfajta biokémiai rendellenességre gyanús, azonban egyrészt ilyen vizsgálatok ebben az esetben nem történtek, másrészt ez a személy egészséges volt és insomniás panaszai sem voltak.

Ez a megfigyelés tehát átvezet bennünket azokhoz az észlelésekhez, amelyek ún. „egészséges insomniás” esetekről számolnak be. Ilyet közöltek Jones és Oswald 1968-ban (108), majd Meddis és munkatársai 1973-ban (154). Ezeknél azonban az álmofázis is nagymértékben csökkent. Talán figyelemreméltó, hogy Meddis esete is időskorú, 70 éves, noha hangsúlyozzák, hogy ezeknél a betegeknél a nonsomnia (insomnia nincs) gyerekkoruktól kezdve fennállt. Elképzelhető talán, hogy ezeknél az egészséges insomniás embereknél is valamilyen biokémiai rendellenességgel állunk szemben.

Míg a szerotoninerg mechanizmusok úgy látszik elsősorban az alvás, és ezen belül is a lassú hullámú alvás szabályozásában vesznek részt, addig a katekolaminerg mechanizmusok mind az alvás, mind az ébrenlét regulációjában szerepet kapnak. A katekolaminerg hálózat részben dopaminerg, részben noradrenalinerg hálózatból áll. A dopaminerg hálózat, melynek kiinduló sejtcsoportjai egyrészt a nucleus nigerben, másrészt a nucleus interpeduncularisban helyezkednek el és nagyjából a neostriátum beidegzésében vesznek részt, kevésbé játszanak szerepet az alvás-ébrenlét szabályozásában, mint a noradrenalin rendszer neuronjai. A noradrenerg sejtcsoportok a nyúltvelőben és a hídban, valamint a mesencephalonban találhatóak. A szerotonin rendszerhez képest dorsolaterális elhelyezkedésűek. A noradrenalinerg rendszer legfontosabb területe az alvás-ébrenlét szabályos szempontjából a locus coeruleus, melyből kiinduló afferens rostok az agytörzsben, az ún. dorsalis noradrenerg pálya behálózza a hypothalamust, hippocampust és agykéregget, és leágazik a híd formáció reticularisába, de a kisagyba is. A leszálló rostok részben a nyúltvelő magvaiban, részben a gerincvelőben végződnek. A nyúltvelőben található noradrenerg sejtcsoportból kiinduló afferens rostok hozzák létre az agytörzs ventrális noradrenerg kötegét, amely a diencephalonban a medialis előagyi köteggel együtt fut és a hypothalamusban, az area preoptikában és a limbikus rendszer struktúráiban végződik (44, 157).

A locus coeruleus kétoldali teljes roncsolása mind az éber állapot fennmaradását, mind a REM fázis összes jelenségét gátolja. Amennyiben a roncsolás csak a mag rostrális harmadát érinti, úgy az éber magatartás fennmarad, de a kérgi ébredési reakció szenved gátlást és ezzel együtt a sértéstől rostrálisan fekvő területek noradrenalin tartalma arányosan csökken. Abban az esetben, ha a roncsolás a locus coeruleus alsó harmadára terjed csak ki, akkor a REM fázisban is fennmarad az izomtónus és létrejön az ún. REM alatti hallucinatoros magatartás, amikor az állatok úgy viselkednek, mintha támadnának vagy védekeznének, egeret kergetnének stb. A középső harmad roncsolása a REM fázis felszálló komponenseit már érinti (28, 114).

A noradrenalin szintézisét gátló anyagok adagolásával a REM fázis szelektív gátlása vagy csökkentése időzhető elő. A noradrenalin szintézisének fokozása a prekursor anyag adagolás révén vagy a lebontás gátlása útján, gátolja az alvást, és tartós ébrenlétet okoz (46).

A dorsalis noradrenerg köteg sértése a híd és mesencephalon határán (az ún. isthmusban) növeli az alvás időtartamát, károsítja az ébredési mechanizmust és ezzel egyidejűleg

csökkenti az előagy noradrenalin szintjét (57). Ezek a sértések tulajdonképpen a klasszikus aktiváló rendszeri károsításnak megfelelőek.

Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a katekolaminerg és ezen belül elsősorban a noradrenalinerg mechanizmusok fontos szerepjátszanak mind az ébrenlét fenntartásában, mind pedig a REM fázis jelenségeiben.

A monoaminok mellett kolinerg mechanizmusok is részt vesznek az alvás–ébrenlét szabályozásában. Már korán kimutatták, hogy az acetilkolin részt vesz az EEG deszinkronizáció mechanizmusában (38). A kolinerg rendszer szintén az agytörzsben helyezkedik el (137), két köteg formájában. A dorsali pálya is részben a locus coeruleusból veszi eredetét és a rostok a tectum, az area praetectalis és a thalamus magvaiban végződnek. A ventrális kolinerg köteg egy része a raphe magvakból ered, más része a nucleus nigerből és hypothalamus, valamint törzsduci szerkezetek beidegzésében vesz részt (209).

A kolinerg rendszer alvást elősegítő szerepére utal, hogy a különböző kolinerg struktúrák kémiai ingerlése alvást idéz elő (97). Legnagyobb szerepe mégis inkább a REM-ben és éber állapotban működő aktiváló mechanizmusokban van.

Gillin és munkatársai szerint (78) a következő állatkísérletes és humán adatok szólnak az acetilcholin (ACH) szerepe mellett a REM szabályozásában: Több vizsgálatban kimutatták, hogy REM alvás alatt ACH szabadul fel. Az ACH szintézis és a kolin uptakeot gátló anyag (hemicholimium) csökkenti a REM mennyiségét.

Kolinerg agonista anyagok agytörzsi helyi alkalmazása REM-et vagy REM-szerű állapotot idéz elő. Szisztémásan adott physostigmin tartós REM periódust idéz elő. Kolinerg antagonisták (atropin és scopolamin) csökkentik a REM alvás mennyiségét a REM alvás alatt növekedő aktivitást mutató agytörzsi neuronok valószínűsíthetően kolinomimetikus és kolinoreceptív természetűek. Humán vizsgálatokban a muscarin antagonisták (atropin és scopolamin) csökkentik a REM fázist, míg kolinometikus anyagok (physostigmin és arekolin) i.v. adása REM alvást idézett elő.

A fenti neurokémiai adatok alapján Jouvet elméletet dolgozott ki az alvás biogén amin szabályozására (114). E szerint a különböző monoaminerg folyamatok egymást aktiváló láncolata alakítja ki az alvás–ébrenlét ciklicitást. A lassú hullámú alvást a raphe magokból kiinduló szerotonin mobilizáció indítja be és tartja fenn, majd ugyancsak ez a rendszer

kapcsolja be a REM fázist az alsó raphe magvakhoz, illetőleg a locus coeruleushoz küldött impulzusokon keresztül. Ez a „kémiai üzenet”, feltételezése szerint, deaminált szerotonin metabolitokon keresztül történhet és ez magyarázná a MAO bénítók REM fázist gátló hatását. Elképzelhető azonban, hogy az átkapcsolásban kolinerg neuronlánc játszik szerepet. A locus coeruleus alsó harmadából eredő befolyások hoznák létre a REM fázis alatti izomatóniát, a spinális motoneuronok gátlásával. A mag középső harmadából eredő afferens rostok vezérelnék a PGO aktivitást és a szemmozgásokat. Ez a terület tehát azonos volna a REM fázis hídbeli pacemakerével. A locus coeruleus elülső harmadában lévő sejtek már az ébrenléti rendszerhez tartoznának és az EEG deszinkronizációjának létrejöttében játszanának szerepet.

Az ébrenléti rendszert, Jouvet szerint, a középagy noradrenerg sejtcsoportjai, valamint a dopaminerg rendszer alkotják az agytörzsi kolinerg rendszerrel együtt. A dopaminerg komponens elsősorban az ébrenlét viselkedési (motoros) összetevőit koordinálja.

Az alvás és ébrenlét szabályozása tehát e szerint, a humorális elmélet szerint, két egymással ellentétes működésű, különböző mediátoranyaggal dolgozó, de egymással számos helyen összefonódó rendszer „erőviszonyainak” eredője. Természetesen ez a teória, noha nagy vonalakban, összhangban áll a feltárt adatokkal, bizonyos kísérleti tényekre vonatkozólag nem szolgáltatott elegendő magyarázatot. Így például egyre több vizsgálatban nyert bizonyítást, hogy az újszülött állatok raphe magvainak roncsolása nem befolyásolja az alvás alakulását, sem a fiatal, sem a felnőtt állatokon. A fent leírt kísérletek (elsősorban Jouvet vizsgálatai) valószínűsítették ugyan, hogy az 5HTP-nek szerepe van az alvás keletkezésében de nem bizonyították, hogy az 5HTP feltétlenül szükséges az alváshoz. Ráadásul ezekben a kísérletekben az alvási indukció tartós hatása ugyanakkor a REM indukció nagy latenciaideje (60 perc) nehezen volt összeegyeztethető avval az eredeti feltevessel, hogy itt neurotransmitter határról van szó. Végül erősen megkérdőjelezte a Jouvet féle eredeti szerotonin teoriát az a tény, hogy a raphe neuronok aktivitása és ami ezzel kapcsolatos 5HTP felszabadulás éppen LHA és REM alatt csökken, míg éber állapotban nő. Mindezek az adatok és az azóta végzett új kísérletek (118) alapján jelenleg a legvalószínűbb, hogy a szerotonin mint transzmitter éber állapotban szabadul fel és mint neurohormon hat hipnogen anyagok szintézisére és/vagy felszabadulására, amelyek végül is mind az LHA mind a REM jelentkezéséért felelősek.

Az utóbbi években egyre több olyan kémiai szabályozásra derült fény, mely szerepet játszhat az alvás–ébrenlét szabályozásában is. Az ingerületátvivő anyagok és a nem közvetlenül szinaptikus úton ható ún. neuromodulátorok, valamint a hormonok közötti különbségek manapság egyre inkább elmosódnak. Egyes anyagok bizonyos helyeken transmitterként, máshol neuromodulátorként viselkednek, de egyre több példa van arra is, hogy transmitter és neuromodulátor együttesen befolyásolják az idegi működést.

A keringés közvetítésével agyba jutó humorális anyagok egy részéről hipnogén hatást mutattak ki, más részükről pedig azt tudjuk, hogy vérszintjük az alvás–ébrenlét ritmus váltakozásaival párhuzamosan változásokat mutat. Az is ismert, hogy egye endokrin működészavarokban az alvásritmus jellegzetes változásai mutatkoznak.

A hormonok közül a hypophysis és placenta gonadotrop hormonja, valamint az ADH és REM alvást elősegítő hatásai, míg a testosteronról például kimutatták, hogy a REM fázist gátolja (63, 112, 201).

A hormonok egy része jellegzetesen alvásfüggő vérszint változásokat mutat. Ilyen pl. a növekedési hormon, mely az alvás első két órájában termelődik legnagyobb mértékben és ez összefüggésben van a lassú hullámú mély alvással (200, 213). Egy időben feltételezték ezért, hogy a lassú hullámú mély alvásnak szerepe van a növekedésben. Ma ezt egyre inkább kétségbe vonják (101). Ismeretes, hogy a menstruális, gesztációs endokrin vezérelt szervezeti periódusok az alvás–ébrenlét ciklicitásban is változásokkal járnak. Terhesség alatt pl. a lassú hullámú mély alvás mennyisége csökken és az utolsó 3 hónapban a REM fázis enyhe növekedése mutatható ki (185). Nem teljesen bizonyítható azonban, hogy ezek a változások valóban endokrin eredetűek. Ismert, hogy a női vérzészavarok egy része hipersomniával jár (14), ami szintén szexuális hormonok és az alvásszabályozás kapcsolatára utal.

Egyes endokrin kórállapotokban a következő ismert változások következnek be az alvás–ébrenlét ritmicitásban. Hyperthyreoidizmusban a lassú hullámú mély alvás aránya jelentős mértékben növekszik, ugyanakkor számos felébredés mutatkozik mind lassú hullámú alvásban, mind REM fázisban (56, 181). Ezzel szemben hypothyreoidizmusban a lassú hullámú alvás 3-as, 4-es fázisának aránya csökken, és a 2-es fázis aránya emelkedik (127). Hormonkezelésre mindkét irányú eltolódás visszafordul. Kortikosteroidok szintjének

csökkenése például Addison kórban vagy mesterséges csökkentése Metopyronnal növeli a lassú hullámú alvás arányát (177).

A hormonok vérszintjének alvás alatti változása nem mindig az alvással magával, hanem a circadian ritmicitással függ össze. Így például a kortisol szint emelkedése az éjszaka második felében a 24 órás ritmus része.

Az endokrin működések és az alvás–ébredés szabályozás közötti kapcsolatra vonatkozó adatok ma még szórványosak és ez a terület nem tekinthető teljesen kidolgozottnak. Ez a probléma kapcsolódik ahhoz a kérdéshez – melyet előzőleg már érintettünk –, hogy az ún. alvásrendszer(ek) nemcsak az alvásszabályozás, hanem más alapvető ösztönfunkciók céljait is szolgáló szerkezetek.

Az alvás ontogenezise

Az alvás és ébredés ritmicitás és ezen belül az alvás szerveződése jellegzetes változásokon megy keresztül az élet folyamán. Ezt a fejlődési folyamatot ma már az intrauterin korszaktól kezdve speciális, az anyai hasfalra helyezett vagy intravaginális elektródákkal követni tudjuk. A legnagyobb változások a magzati embrionális létből az újszülött korban és csecsemőkorban keresztül vezető kora gyermekkori fejlődésben észlelhetők.

Az alvás és ébredés elkülönülése és az alváson belüli állapotkülönbségek a 30-tól 36-ik koncepcionális héttől figyelhetők meg. Ezt megelőzően primitív, differenciálatlan, többé-kevésbé állandó állapot uralkodik (54).

Az újszülött a napi 24 órából 16–18 órát alvással tölt és ez az érték gyakran a születést követő pár napban még emelkedik is, majd az életkor előrehaladásával fokozatosan csökken. Így 1 éves korban a 24 órából alvással töltött idő már csak kb. 12 óra, 10 éves korban 10 óra és serdülőkorban 8 óra. Az alvási periódusok száma a születésnél kb. 6–9. Ez 1–2 éves korra fokozatosan 3, majd 2 egyenlőtlen periódusra csökken (éjszakai alvás és napközi alvás). 4 éves korban már rendszerint csak rövid délutáni alvás van az éjszakai alvással töltött időszakon kívül. Ezzel egyidejűleg 1–2 éves korra fokozatosan kialakul az alvás és ébredés két nagyobb periódusának (nappal és éjszaka) az elkülönülése és ezzel párhuzamosan

kialakulnak az éjszakai alvásciklusok (61). Ebben a folyamatban természetesen biológiai tényezők mellett szociokulturális tényezők is jelentős szerepet játszanak. (6. ábra)

Születéskor az alvás több mind 50%-a a REM fázisnak megfelelő alvás és ez csak 3 éves korra csökken az alvásidőnek a felnőttkorban is megmaradó kb. 20%-ára. Ezzel egyidejűleg is megtörténik. Kezdetben az éber állapotot gyakran váltja fel a REM fázisnak megfelelő állapot és csak később kerül a REM fázis a felnőttél észlelt „alváson belüli” helyzetbe (30). A REM és NONREM alvás mennyiségi változásainak kialakulásában úgy látszik inkább játszanak szerepet biológiai, mint környezeti tényezők. (7. ábra)

Az újszülöttkori illetőleg csecsemőkori alvás EEG mind a NONREM, mind a REM-mel analóg alvásszakaszokra vonatkozólag különbözi a felnőttétől, illetőleg speciális fejlődési szakaszokon megy keresztül önmagában is (55, 175). Újszülött korban és csecsemőkorban a későbbi lassú hullámú alvás elődjét nyugodt alvásnak (quiet sleep) nevezik. Sajátos módon azonban, noha az alvás ilyenkor a motoros és vegetatív paraméterek szempontjából nyugodt (a szemek zártak, hiányoznak a szemmozgások és testmozgások, a légzésszabályozás), az EEG-ben viszont kitörések váltakoznak nyugodtabb (értsd laposabb) periódusokkal. Ezt az EEG mintázatot „tracé alternant”-nak vagy epizodikus alvási aktivitásnak nevezik. A felnőttkori REM fázis újszülöttkori elődjét aktív alvásnak hívjuk, amit szemmozgások, gyakori test-, végtag- és arcmozgások, valamint szabálytalan légzésmintázat jellemez. Ilyenkor az EEG viszonylagosan alacsony feszültségű és kevert lassú és gyors aktivitás uralja, melyben azonban a felnőttéhez képest sokkal több lassú komponens található. Meg kell jegyezni, hogy az éber állapot és alvás elkülönülte előtt folyamatosan a „tracé alternant” mintázathoz hasonló, de nem teljesen azonos EEG figyelhető meg. Bár kétségtelennek látszik, hogy az EEG mintázat a 36. koncepcionális héttől kezdve az alvás-ébrenlét ciklicitással párhuzamosan viselkedik, az EEG jellegzetességek mégis bizonyos mértékig átfedőek és nem mindig különülnek el világosan, egészen a 44–50. hétig, amikor is az EEG jellegzetességek egyre inkább a felnőttkori EEG-hez válnak hasonlónak. Ebben a fejlődésben a leglényegesebb vonások a következők: a „tracé alternant” mintázat fokozatosan megszűnik, a nyugodt alvásban egyre inkább alvási orsózás alakul ki és az aktív alvásperiódusok helyett az alvás egyre inkább lassú hullámú alvásperiódusokkal kezdődik.

A csecsemőkorban, mint láttuk, az ébrenlét és alvás, illetve az alváson belül a különböző alvásperiódusok váltakozása sokkal gyakoribb jelenség, mint későbbi életszakaszokban.

Mostanában sokat foglalkoztak az egyes állapotok átmeneteinek vizsgálatával is (156). Általában azt mondhatjuk, hogy csecsemőkorban az átmeneti fázisok, vagyis a nehezen definiálható periódusok gyakoribban, mint később. Gyakrabban látjuk, hogy egyes paraméterek nem teljesen illeszkednek az egész együttálláshoz.

Az életkor előrehaladásával az alvás-ébrenlét mintázat további fejlődésen megy keresztül. 3–4 hónapos korban megjelenik az éber alfa ritmus, amely megkönnyíti az éber állapot és az 1-es fázis elkülönítését. Az első életév második felében a lassú hullámú alvás alatt uralkodó delta aktivitás még inkább a hátsó régiók felett kifejezettebb, mint elől. Ez gyakran még fiatal gyermekeknél is látható. Ennek megfelelően, ha csak centrális illetőleg vertex elektródákkal történik a regisztrálás, az félrevezető eredményeket adhat kisgyermekkorban.

3–4 hónapos korban már elkezdődik és 10 hónapos korra befejeződik a 3–5/sec ritmikus delta aktivitás kialakulása a szenderegés fázisában. Ennek frekvenciája a 6–8 éves korig 4–6/sec-ra gyorsul.

Az alvási orsók mind frekvenciájukban, mind eloszlásukban változékonyabbak csecsemő- és gyermekkorban, mint felnőttkorban. Gyakran alacsonyabb (10–12 cps) frekvenciájuk, mint a felnőttkori klasszikus 14 cps körüli orsók. Többnyire szélesebben kiterjedtek és nem korlátozódnak olyan mértékben a centrális régióra, mint felnőttnél.

A vertex éles hullámjai is sokkal kifejezettebbek a 2-es fázisban, mint későbbi életkorban. A pozitív occipitális gyors hullámok, melyek alvásban későbbi életkorban megtalálhatók, soha sem látható 4 éves kornál hamarabb.

Az alvásban mutakozó EDG aktivitás is számos változáson megy keresztül újszülött ill. csecsemőkorban. Mint korábban leírtuk, felnőtteknél lassú hullámú alvásban észlelhető nagymérvű belsővezérlésű aktivitás (EDG vihar), REM-ben viszont az éber állapothoz hasonlóan csak szórványos, ébresztő hatásokkal kapcsolódó kisülések láthatók. Cursi-Dascalova és munkatársai (42, 43) azt találták, hogy szemben a felnőttben tapasztalható viszonyokkal újszülötteknél az EDG aktivitás alvásban kisebb mértékű, ugyanakkor „aktív alvásban” viszonylag nagyobb fokú, mint „nyugodt alvásban”. Csak a második, harmadik hónapra alakul ki fokozatosan a lassú hullámú alvás nagyfokú EDG aktivitása. Mindezt

részben a retikuláris rendszer fejlődésével, részben lokális bőr (-izzadságmirigy) fejlődéstani vonatkozásokkal hozták összefüggésbe.

Egyéves korra az alvás mintázat lényegében eléri teljes fejlettségét: az alvásidő fokozatosan az éjszakai alvásra korlátozódik, a lassú hullámú alvásban kialakulnak a jellegzetes ciklus szekvenciák és a REM periódusok helyei.

Kisgyermekkortól kezdve az alvás–ébredés ciklicitás jellemzői már lényegesen kevesebb változást mutatnak, mint azt megelőzően. A következőkben ezeket a változásokat Williams és munkatársai (222) alapvető normatívákat meghatározó munkája lapján tárgyaljuk. Különböző életkori csoportokban – 3 éves kortól 79 éves korig – vizsgálták egyel alvásjellemzők alakulását férfiaknál és nőknél. (8. ábra)

Az **alváslátencia**, vagyis a villanyoltástól az alvás elkezdéséig számított idő nem sokat változik az életkor előrehaladásával, csupán 70–80 éves korban észlelték az alváslátencia jelentős növekedését. Feltűnően stabil volt az alváslátencia középkorúaknál és ehhez képest mind a fiatalabb, mind az idősebb korban nagyobb változékonyságot észleltek. Ebből arra a következtetésre jutottak, hogy fiatal korban és idő korban személyi tényezők valószínűleg nagyobb szerepet játszanak az elalváskészségben.

Az **alvás hatékonysága** (az ágyban töltött és ténylegesen alvással telt idő hányada) férfiaknál 30, nőknél kb. 50 éves kortól az életkor további előrehaladásával növekvő mértékben csökken.

Az **éjszakai felébredések** férfiaknál gyakrabban mutatkoztak, mint nőknél. Ez a különbség csak a pubertástól kezdve alakul ki, ezért feltételezték, hogy ezt a jelenséget részben az éjszakai periodikus penis erekcióknak tulajdoníthatjuk. Idős korban az éjszakai felébredések száma mindkét nemből növekedett.

Az **éjszakai alvásfázis változások** száma idős korban – különösen nőknél – emelkedik.

A **REM periódusok száma** pubertást követően 7-ről 4–5-re csökken és így marad az egész élet során. A REM-nek átlagos **hossza** az életkor előrehaladásával – férfiaknál hamarabb, nőknél később – csökken. A **REM ciklusok** (egyik REM periódus kezdetétől a másik REM

periódus kezdetéig eltelt idő) hossza először – 8–10 éves korig – 90 percről 105–120 percre nő, majd felnőtt kortól kezdve fokozatosan enyhe fokban csökken. A **REM periódusok között letelt idő** gyermekkorban 45–50 perc. Ez a pubertást megelőzően kb. 1 órára növekszik. Felnőtt korra ez még tovább (65–80 perc) növekszik. Nőknél általában hosszabb, mint férfiaknál.

Az egyes **alvásfázisok százalékos aránya** is jellegzetes változásokat mutat az életkor előrehaladásával. Az **1-es fázis** részvétele az életkor előrehaladása mentén egyre növekszik és ez férfiaknál nagyobb arányú, mint nőknél. A **2-es fázis** részvétele az alvásban gyermekkorban és idős korban kisebb arányú, mint középkorúaknál. A **3-as fázis** és a **4-es fázis** aránya az életkor előrehaladásával egyértelműen csökken. Ez a csökkenés férfiaknál nagyobb mérvű, mint nőknél. A **REM fázis** kisgyermekkorban 30–33%-os részvétele fokozatosan 22–28%-ra csökken és ez csak nagyon idős korban lesz kevesebb. Az **ébredés töltött idő** 40–50 éves korig 2% alatt marad majd ez után, idős korban jelentősen növekszik. Ez a folyamat férfiaknál hamarabb kezdődik, mint nőknél.

Összefoglalóan tehát az életkor előrehaladásával az alvás felületesebbé válik, a felébredések és közbeiktatott éber állapotok aránya nő. Ez a tendencia férfiaknál kifejezettebb, mint nőknél.

Poligráfias alvásvizsgálatok klinikai alkalmazása

Eddig, mint a vizsgálat tárgyával foglalkoztunk az alvással és az alvászavarokkal. Miután az alvás-ébredés ciklicitás, és ezen belül az alvás maga alapvető biológiai élettani jelenség, könnyen érthető, hogy számos megbetegedés során kialakulhat alvászavar, illetőleg több megbetegedés esetében a kóros jelenségek egy része éppen alvásban mutathat olyan jellegzetességet, amely a megbetegedésre speciálisan jellemző. A megbetegedés következtében kialakult alvászavar tünetképző módon befolyásolhatja az egész megbetegedést, és ilyenkor részt vehet az egész megbetegedés mechanizmusában. Ennek megfelelően az 1960-as évektől kezdve az egész éjszakai alvásvizsgálatok egyre inkább bevonulnak a neuropszichiátriai diagnosztikai fegyverárába. Mielőtt még ennek részletesebb tárgyalására rátérnénk, a farmakonok alvásra gyakorolt hatására is ki kell térnünk.

Gyógyszerek és élvezeti szerek hatása az alvásra

Az alvó agy elektrográfias változói sok tekintetben nagyobb lehetőséget biztosítanak gyógyszerek hatásának vizsgálatára, mint az éber állapot. Természetesen az egyes hatások értelmezése szoros összefüggésben van az alvás mechanizmusáról kialakított idegéletteni elképzelésekkel. Tárgyalásunk szempontjából a cerebrális hatású farmakonok közül az altató szerek, illetőleg az alvás-ébrenlét ciklust közvetlenül befolyásoló szerek látszanak legérdekesebbnek. Amíg az alvást, mint passzív állapotot értelmezték, az altatószerek hatását elsősorban a retikuláris ébresztőrendszer bénításában keresték. Amióta tudjuk, hogy az alvás több hypnogén struktúra közrejátszásával kialakuló aktív folyamat és az alvás ébresztőrendszerek dinamikus együttműködése szükséges a fiziológias alváshoz, a gyógyszerek hatásával kapcsolatos nézőpontunk is megváltozott. Az az egyszerűsítő szemlélet, hogy az altatószerek gátolják, az ébresztő hatású gyógyszerek pedig serkentik a felszálló retikuláris rendszert, márt nem tartható. Ennek ellenére jelenleg még kevés adattal rendelkezünk arra vonatkozólag, hogy az ismert altató illetőleg neuroleptikus szerek hogyan hatnak a hipnogén rendszerekre. A neuroleptikus szereknek a monoamin anyagszerére kifejtett hatására vonatkozó egyre növekvő ismeretanyag reményt jelen arra vonatkozólag, hogy ebben az irányban rövidesen megfelelő áttekintés keletkezessen (171).

Az alváskutatás fejlődése új osztályozási szempontokat nyújtott a neurofarmakonok hatásmechanizmusának vizsgálatában. Megkülönböztethetünk olyan szereket, amelyek elsősorban a REM fázisra, és olyan szereket, amelyek elsősorban a lassú hullámú alvásra hatnak. Más szerekről azt tudjuk, hogy noha nem változtatják meg a két alvásfajta arányát és periodicitását, az alvás alatti elektrográfias jelenségek morfológiájában hoznak létre lényeges változást. Ilyenek pl. azok a szerek, amelyek befolyásolják az alvás alatti orsózást. Természetesen ezek a hatások nem mindig szelektívek és a legtöbb neurofarmakon hasonlóképpen csökkenti a lassú hullámú alvás arányát és bizonyos mértékig a REM fázist is. Így pl. a benzodiazepinek egész családja hasonló hatású (126).

Az alvászvizsgálatoknak köszönhetjük, hogy ma már világossá vált az altatószereink döntő többsége nem segíti elő a fiziológias alvást, sőt a fiziológias alvás viszonyait nagymértékben megváltoztatják, torzítják. Erre a problémára az alvászavarok fejezetében külön kitérünk. Itt csak röviden megemlítjük, hogy az altatószerek többsége a mély lassú hullámú alvás arányát és a REM fázis százalékát is csökkenti (124, 129). Tulajdonképpen mintegy nivellálják az

alvást, csökkentik az alvásciklicitás kilengéseit a 2-es fázis és az intermedier alvás arányát viszont növelik.

A REM fázis legerőteljesebb depriválói a MAO gátló vegyületek. Ez a hatás rendszerint csak 1–3 hét után alakul ki, utána viszont tartós (224). MAO gátló vegyületekkel több hónapos REM fosztott állapotot tudtak előidézni anélkül, hogy ennek bármilyen különösebb kóros következményeit észlelték volna (182). Ezzel szemben a triciklikus antidepresszív szerek rögtönös, de csak átmeneti REM deprivációt hoznak létre (11). Hasonlóan az amfetamin vegyületek is jelentősen csökkentik a REM százalékot. Utóbbi vegyületeknél azonban a REM fázis helyébe ébrenlét lép (92, 194). Nagyon kevés olyan gyógyszer van, amely növeli a REM fázis arányát. A Reserpinről tudjuk, hogy ilyen hatású (106), ez azonban főleg az adagolás utáni éjszakán jelentkezik (95).

Az alváskutatások fontos ismereteket szolgáltatottak az élvezeti szerek, így az alkoholizmus neuropszichiátriai tüneteinek megértésében is (220). Egyszeri alkoholdózis elősegíti az alvás kialakulását, csökkenti az alvás alatti mobilitást és fokozza a cardiorespiratoros aktivitást, növeli az alvás alatti lassú hullám százalékot, ugyanakkor gátolja a REM-et. Ezek a változások nyilvánvalóan összefüggésben vannak az egyszeri dózis pillanatnyi hatásával, miután a véralkohol koncentrációval arányosak. A krónikus alkoholfogyasztás már más természetű alvásváltozásokhoz vezet. Krónikus alkoholistáknál a REM fázis tartósan csökken, ugyanakkor, alkoholmegvonáskor ilyen nagymérvű REM rebound keletkezik. Ez a REM rebound analóg más élvezeti szerekhez való hozzászokás és elvonás kapcsán tapasztalt hasonló jelenségekkel (134). Sokan úgy vélik, hogy a REM depriváció és REM rebound jelensége szorosan összefügg az élvezeti szerekhez való fizikális dependencia kérdésével. Krónikus alkoholisták kompenzált „száraz” állapotában azt találták, hogy a REM százalék normalizálódik, de kevés kivétellel a lassú hullámú alvás aránya nagymértékben csökken. Ezeknél a betegeknél a delta hullámok és nagyfeszültségű K-komplexusok majdnem teljesen hiányoznak a regisztrátumból. Krónikus alkoholisták akut alkoholmegvonás nyomán keletkező delíriumokban folyamatosan nappal is olyan regisztrátumot kaptak, amely mind EEG-s, mind poligráfias (szemmozgás) jelenségeiben a REM-re emlékeztetett (152). Valószínű, hogy a delírium tremens hallucinatoros pszichés tünetei és motoros megnyilvánulásai a REM fázis analógjainak tekinthetők, és az alkoholmegvonás okozta nagymérvű REM rebounddal, a REM-nek az éber állapotba való betörésével magyarázható. Mindez a krónikus alkoholizmus során jelentkező tünetek közül nemcsak a delíriumra

vonatkozólag, hanem az alkalmi epilepsziás rohamok keletkezési mechanizmusába is betekintést ad. Tudjuk ugyanis, hogy a REM depriváció jelentősen fokozza az agyi görcstevékenységet (188).

Alvásvizsgálatok alvászavarokban

Az alvásvizsgálatok diagnosztikai alkalmazásának legkézenfekvőbb területe természetesen az alvászavarok objektív elemzése és ennek nyomán az alvászavar természetének tisztázása. Miután az alvászavarok egyúttal az alvás-ébrenlét szabályozás zavarát is jelentik, legtöbbször nemcsak éjszakai, hanem nappali tünetekkel is számolnunk kell és így az éjszakai vizsgálatokat többnyire ki kell egészítenünk nappali kábel telemetriás vagy hosszú távú kazettás vizsgálatokkal is. Tulajdonképpen azt mondhatjuk, hogy alvászavar esetén szinte mindig az alvás-ébrenlét szabályozás és az ehhez kapcsolódó jelenségek 24 órás regisztrálása nyújt csak kielégítő információt. Így például a nappal mutatkozó hiperszomniás tünetek egy részében éjszakai inszomniás jelenségeket fedezhetünk fel, illetőleg megfelelő poligráfiai technikákat alkalmazva fény derülhet sok esetben az inszomniás jelenségeket fedezhetünk fel, illetőleg megfelelő poligráfiai technikákat alkalmazva fény derülhet sok esetben az inszomniát fenntartó okra, például apnoes periódusok megjelenését észlelhetjük. Vegyük most sorra azokat az alvás-ébrenlét szabályozás zavarhoz kapcsolható tüneteket, illetőleg tünetcsoportokat, melyek esetében az alvásvizsgálat diagnosztikus információt szolgálhat.

Inszomniák. Inszomniáról rendszerint akkor beszélünk, amikor a beteg arról panaszkodik, hogy „rossz az alvása”, „nem tudja kialudni magát”, „nem tud elaludni”, „az éjszaka egy részét ébren tölti”, „reggel túl korán felébred és nem tud tovább aludni”, „nem nyert felfrissülést az alvásban”, „éjszaka nyugtalanul alszik és gyakran felébred”, „reggel fáradtnak, összetörtnek érzi magát”. Az inszomniás betegeket az alvásdeficit jellege, oka, a kísérő tünetek és egyúttal az éjszaka ill. 24 órás poligráfiai észlelések adatai alapján több csoportra oszthatjuk.

Az első csoportba sorolhatjuk azokat a betegeket, akiknél a poligráfiai éjszakai alvásvizsgálattal semmiféle objektív rendellenességet kimutatni nem tudunk. Ezek a betegek mégis súlyos szubjektív elalvási vagy átalvási nehézségekről számolnak be. Ilyen esetekben az inszomnia szubjektív tünetét elsősorban pszichopatológiai problémákban kell keresni.

Az inszomniás betegek lényegesen nagyobb csoportjánál anélkül, hogy idegrendszerük károsodottságra utaló tünetek lennének jelen, az objektív vizsgálatok az alvás-organizáció zavarát objektíve is igazolják. Ilyenkor azt észlelhetjük, hogy megnövekedett az elalváshoz szükséges idő (alváslátencia), az alvás egyébként lépcsőzetes mélyülések folyamata helyett felületes szendergést követően ismét felébredések léphetnek fel; gyakran bizonyos mélységű alvást követően több ízben – rendszerint az alvásciklusok felszálló szárának tetőpontjain, az álomfázisok környékén – különböző időtartamú felébredések következhetnek be, olykor tartósabb ébrenlét ékelődik az alvásba; talán leggyakoribb lelet az, hogy az alvás nem elég mély, a fizioiógiáshoz képest csökken a mély alvászakaszok részvétele (csökken a delta alvás mennyisége); a betegek egy része korán ébred, ilyenkor az alvás utolsó harmadában bekövetkező felébredés után már nem alszik el, ami egyúttal az alvás végén előtérbe kerülő álomfázisok további jelentkezését is megakadályozza. Rendszerint ezekben az esetekben az egész alvás ciklicitás zavart szenved, a mély alvásfázisok eloszlása sem a megszokott. Természetesen az alvászavarok objektiválásánál figyelemmel kell lenni arra a körülményre, hogy a laboratóriumban történő első éjszakát rendszerint a szokatlan körülmények és esetleges, a vizsgálattal kapcsolatos szorongás miatt nem lesznek zavartalanok, és éppen a felületesebb alvás felé való eltolódás történhet ilyenkor egyébként jól alvó egyéneknél is. Ez azt jelenti, hogy az ún. „első éjszaka effektus” miatt legalább egy laboratóriumi éjszakát kell szánnunk az adaptációra és csak a második éjszakán észlelet képet értékelhetjük a beteg panaszaiával összefüggő eltérésként. Miután az éjszaka és a nappal szorosán összefüggenek és az alvást az előzetesen ébren töltött idő mennyisége, az előzetes fizikai, szellemi és érzelmi igénybevétel jelentős módon befolyásolni fogja, igyekezni kell mindezeket a tényezőket ellenőrizni. Hasznos ezért, ha az EEG vizsgálatokat a betegek pillanatnyi érzelmi állapotáról, előzetes nappali tevékenységükről tájékoztatást adó kérdőívekkel egészítjük ki.

A várható vizsgálati lelet és így a vizsgálat iránya szempontjából az objektív alvászavarral rendelkező betegeket is már több csoportra oszthatjuk. Sajnálatos módon a gyakorlatban rendkívül nagy csoportot képviselnek azok a betegek, akiknél az alvászavarhoz altatószer hozzászokás és tolerancia társul. Azt mondhatjuk, hogy paradox módon az inszomniák leggyakoribb oka éppen az altatószerszedés. Az objektív alvászvizsgálatok kimutatták, hogy az altató szerek döntő többsége rövid kedvező effektus után már nem javítja, hanem rontja az alvás minőségét. Ezek az altatószerek csökkentik a mély alvást, és az álomfázis mennyiségét. Amikor valaki huzamosabban szed altatószert megpróbálja elhagyni, a lassú hullámú alvás

mennyisége ismét a normálisra növekszik, viszont az álomfázisban egy visszacsapás szerű hirtelen növekedés mutatkozik, amely kínzó, félelmetes álmokat hoz. Így tehát a beteg azt tapasztalja, hogy altatószer nélkül még rosszabb a helyzet, és ez arra kényszeríti, hogy ismét szedje az altatószert. Ezzel párhuzamosan egy másik nehézség is adódik és ez az altatószer megszokás. Ennek megfelelően az elaltató hatás eléréséhez egyre nagyobb és nagyobb dózisok szükségesek, és egy circulus vitiosus alakul ki, amelynek során egyre több és több gyógyszerre van szükség, amely egyúttal egyre kevésbé lesz hatásos. Végül is súlyos krónikus gyógyszerintoxikus állapotok alakulnak ki, melyből a beteg segítség nélkül nem tud megszabadulni (39, 125, 12/). (9. ábra)

Tovább súlyosbítja a helyzetet, hogy sokszor a beteg az altatószerek mellékhatásai miatt pszichés állapotában is romlik, és ezért újabb gyógyszereket kap, amelyek esetleg még potenciálják az altatószerek kedvezőtlen hatását. Ehhez társul az esetek egy részében további szövődésként, alkalmi epilepsziás rohamok megjelenése, amelyek rendszerint a szakszerűtlen megvonási kísérletek nyomán jelennek meg (48).

Az altatószer hozzászokást a betegségstörténet, az altatószer jelenlétére utaló idegrendszeri eltérések és pszichés változások mellett már a nappali EEG vizsgálatok is alátámaszthatják. Ilyenkor az EEG változások jól tájékoztatnak a krónikus altatószer toxikáció tényéről. A legfontosabb jelek a háttér tevékenység jellegzetes változásai, az éberségi szint ingadozása, paradox szinkronizációs jellegű ébredési reakciók jelentkezése. Ezek a jelenségek enyhe esetekben azonban csak a szokásosnál hosszabb időtartamú és főleg nyugodt, csendes laboratóriumban készült felvételekkel nyerhető. Amikor az idült altatószer hozzászokás ténye nyilvánvaló, egész éjszakai alvásvizsgálat végzése lesz a lépcsőben felesleges, hiszen ezen csak az altatószer által torzított viszonyokat észlelhetjük, ugyanakkor az addikció ténye e nélkül is jól megállapítható. Az egész éjszakai alvásvizsgálat vagy 24 órás EEG megfigyelés akkor válhat szükségessé, amikor már megtörtént az elvonás és ez önmagában nem oldotta meg megfelelő toleranciaidő biztosítása után sem az alvászavart. Ilyenkor tehát azzal a kérdéssel állunk szemben, hogy mi is az az alapvető alvászavar, amely altatószerszedéshez, majd altatószer megszokáshoz vezetett. Az esetek döntő többségében ez a kérdés azonban fel sem merül, miután a megvonás egyúttal az alvászavart is meggyógyítja, hiszen legtöbbször az altatószerszedéshez vezető okok csak átmeneti életnehézségből vagy rövid ideig ható szomatikus tényezőkből (különböző fájdalmas vagy betegségek stb.) származtak. A gyógyszerdependenciához hasonlóan az inszomnia gyakran vezet alkoholdependenciához is,

illetőleg sokszor a krónikus alkoholizmus egyik tünete az inszomnia. Nem egyszer gyógyszer és alkohol együtt szerepelnek.

Tudjuk, hogy az altatószer megszokás illetve leggyakrabban a szakszerűtlen megvonási kísérletek nyomán gyakran keletkeznek epizodikus epilepsziás rohamok. Az EEG vizsgálatok csak igen súlyos esetekben jelezhetik epilepsziás rohamok bekövetkeztének veszélyét, miután interiktális görcspotenciál jellegű eltérések altatószer szedés esetén nem általánosak.

Külön csoportba kell sorolnunk azokat a betegeket, akiknél az insomnia jellegű alvászavart valamilyen objektív kóros szomatikus vagy vegetatív éjszakai alvasesemény bekövetkezte vagy ismétlődése tartja fenn. Ezek a jelenségek megfelelő poliográfias technika alkalmazása esetén az alvászvizsgálatok alkalmával jól megállapíthatók. Ide tartoznak az alvási mioklonusok, az alvási apnoe és a félelmes, felébredést okozó álmok.

Alvási mioklonusok okozzák az alvászavart az ún. „nyugtalan lábak” (restless legs) szindróma esetében (60). Az ebben szenvedők arról panaszkodnak, hogy lefekvés után, mikor nyugalomba szeretnék helyezni magukat, lábaikban sajátos paresthesiák jelentkeznek, melyek az alsó végtagok állandó helyzetváltoztatására, mozgására készteti őket és ez akadályozza elalvásukat. Szendérgésben azután az alsó végtagokban intenzív mioklonusos rángások indulnak be (148). Ezek hasonlóak a szórványosan fiziológiásan is jelentkező ún. Elalvási mioklonusokhoz, csak erőteljesebbek azoknál és nem szűnnek meg az elalvást követően és nem is korlátozódnak csak az alsó végtagokra. A rángások egyrészt megakadályozzák az alvás elmélyülését, nem egyszer pedig fel is ébresztik a beteget. A szindróma patomechanizmusa még nem teljesen tisztázott, a legkülönbözőbb perifériás neurális károsító tényezők szerepet játszhatnak, illetőleg vascularis hipoxias okokból is előállhat. Speciális kezelése nincs, beszámoltak arról, hogy 5HT adásával gátolni lehetett a mioklonusokat (86). Restless legs szindróma gyanúja esetén természetesen olyan poliográfias alvászvizsgálat végzése szükséges, amely során több végtagról EMG elvezetés történik az EEG regisztrálásával egyidejűleg (lásd a módszertani részt).

Az egész éjszakai polyszomnográfias vizsgálatok elterjedése nyomán egyre több egyénnél észlelték, hogy alvás során átmeneti légzéselakadásos periódusok észlelték, hogy alvás során átmeneti légzéselakadásos periódusok figyelhetők meg. Először nem is insomniás betegeknél, hanem éppen nappali hypersomniás panaszokkal illetve tünetekkel rendelkező egyéneknél

írták le a jelenséget (77). Csak később derült ki, hogy ha ritkábban is, az insomniák egy részének háttérében is légzéselakadások ill. ezekhez kapcsolódó alvásorganizációs zavar mutatható ki (82). Ugyanakkor egyre inkább kirajzolódik, hogy a légzésszabályozás alvásban sajátosan esékennyé válik és ennek több messze ható következménye van. (10. ábra)

A poliszomnográfias vizsgálatok alapján ma már tudjuk, hogy periodikus légzés észlelhető alvás közben nemcsak speciális alvászavarban szenvedő betegeknél, hanem az életkor előrehaladtával a normál populációban is (16, 33). Számos idős ember éjszakai alvásában, anélkül, hogy erről tudnának, apnoes periódusok mutatkoznak. Igen érdekes következtetések adódnak egy régóta ismert banális éjszakai légzési jelenség, a horkolás vizsgálatából is. A horkolás meglehetősen elterjedt, egyes statisztikák szerint a populáció 30–40%-át – főleg férfiakat – érinti. Köztudott, hogy főleg a testes emberek és a középkorú főleg idős felnőtt férfiak horkolnak. A poligráfias vizsgálatok kimutatták, hogy a horkolás olyankor keletkezik, ha a belégzéses felső légutak részleges elzártsága mellett történik. A horkolásnál tehát ún. obstruktív típusú (felső légúti akadály jelleg) apnoekat észleltek, főleg a lassú hullámú alvás 2-es fázisában és a REM-ben (149). Erősen horkolóknál a vérnyomás emelkedését tapasztalták a horkolás idején. Általában az apnoes periódusokban az arteria pulmonális nyomása oly mértékben emelkedik, hogy ez kisvérköri túlterheltséget és ennek nyomán a bal kamra terhelésének jelentős növekedését eredményez. A vérnyomás emelkedés valószínűleg az intrathorakális nyomásemelkedéséhez kapcsolódik. Ennek alapján felmerül, hogy a horkolást eredményező, még fiziológiásnak tekinthető konstelláció és az alvási apnoe-alvászavar betegség szindróma (lásd még részletesebben majd a hiperszomniák tárgyalásánál) között átmenet van. Feltételezhető, hogy önmagában a horkolásnak megfelelő tényezők együttállása átmenetet képez az alvási apnoe-alvászavar idején észlelt cardio-pulmonális eltérések felé és hogy ezek ismétlődése szerepet játszhat mind a hypertónia, mind a kisvérköri elégtelenségek egy részének kialakításában, sőt felvetődik, hogy az alvási apnoek hipoxizáló hatása tényezője lehet idős emberek nappali aluszékonyságának, sőt a kialakuló hipoxián keresztül demenciák kialakulásában is. Az alvási apnoek idegrendszeri károsító hatása áttételesen még embrionális ill. a fejlődő idegrendszeri károsító hatása áttételesen még embrionális ill. a fejlődő idegrendszerben is érvényesülhet. Leírták, hogy előzetesen horkoló obes nőknél terhesség idején alvási apnoek alakulhatnak ki, melyek alatt a magzat szívritmusában és savbázis egyensúlyában kóros változásokat észleltek (107). Ezek például felelősek lehetnek egyen ún. „minimális agyi károsodások” kialakulásáért is. A leírtak arra utalnak, hogy az alvás alatti légzésreguláció problémaköre valószínűleg nagyobb jelentőségű és nagyobb populációt érint, mint a szorosan vett alvászavarok köré. Feltehető tehát, hogy az

alvászvizsgálatok diagnosztikai jelentősége a cardiopulmonális disregulációk állapotában is növekedni fog. A kérdéskör a neonatológiát is érinti, miután valószínű, hogy az ún. hirtelen csecsemőhalál szindróma hátterében is alvásban jelentkező légzéselakadás illetve egyes csecsemők légzőközpontjának alvás alatti speciális esékenysége áll. Az is felmerül, hogy kapcsolat van a csecsemőkori apnoe-hajlam és a későbbi apnoe-alvászavarok szindróma között (82, 85).

Inszomniás panaszokat tarthat fenn, ha az álmofázisban gyötrő álmok nyomán következnek be a felébredések. Egyesek ezt külön csoportként ún. álommegszakításos inszomnia (80) formájában tartják nyilván. El kell különíteni egymástól a gyötrő lidérce álmok okozta éjszakai felriadásokat, és az ún. pavor nocturnus/lidércnyomás szindrómát. Utóbbi jelenség az ún. ébredési betegségek” (25) köréhez vezet át.

A pavor nocturnus/lidércnyomás szindróma és a lidérces álom elkülönítése

	Pavor lidércnyomás („night terror”)	Lidérces álom
Alvásfázis	lassú hullámú alvás	REM
Éjszakai jelentkezési idő	éjszaka első felében	éjszaka második felében
Mentális állapot ébredéskor	zavart	tiszta
Vegetatív izgalmi tünetek	++++	+/-
Amnesia az eseményre	vagy	nincs
Álomtartalom	+/-	++++
Előfordulási nemek szerint	inkább fiúknál és férfiaknál	inkább nőknél
Előfordulás életkor szerint		gyakrabban gyermekeknél

Újabban ugyanis a gyermekek éjszakai felriadását (pavor nocturnus) illetőleg felnőttek lidércnyomását, valamint az enuresis nocturnat és somnambulizmust hátterükben közös patomechanizmussal tételezik fel. Ezek a jelenségek ugyanis valamennyien olyan patológiás éjszakai történést képviselnek, amelyben vegetatív és/vagy automatikus szomatikus tünetekkel kísért hirtelen részleges felébredés következik be.

Korábban mindenki számára természetesnek látszott az a magyarázat, hogy a somnambul saját álomszínpadának szeplőjeként cselekszik. Az éjszakai poligráfias alvászvizsgálatok ezt a

hiedelmet teljesen megcáfolták. Az alvajáró nem álmodik. Kiderült, hogy somnambul epizódok meglepő módon nem az álmofázisban, hanem rendszerint a legmélyebb alvás időszakában, a 3-as, 4-es lassú hullámú alvászakaszban és leggyakrabban az alvás első ciklusában jelentkeznek, tehát éppen akkor, amikor az egész éjszaka folyamán a legmélyebb alvásba merülünk. Sajátos disszociáció észlelhető a részlegesen éber magatartás és az EEG tevékenység között, amelyben az alvajárási periódusok kezdetén magas delta szinkronizáció jelenik meg (7). Ez az EEG jelenség azonosítható a mély lassú hullámú alvásból történő hirtelen ébresztésre bekövetkezett EEG reakcióval. Ezek a betegek rendszerint nagyon nehezen ébreszthetők a mély lassú hullámú alvásukból és egy részüknél (a betegek kb. felénél), ha mély alvásban óvatosan talpra emelték őket, az alvajárási epizódot mesterségesen elő tudták idézni. (11. ábra)

A gyermekeknél előforduló éjszakai felrettenést pavor nocturnusnak nevezzük, a felnőtteknél előforduló éjszakai felriadást pedig lidércnyomásnak. A lidércnyomásnak két formája van, az egyik a mély lassú hullámú alvásban jelentkezik, a másik az álmofázisban. Tehát csak az utóbbi tekinthető „lidérces álom”-nak (26, 67, 122, 139).

Ezekben az epizódokban olyan hirtelen felébredések következnek be, amelyhez pánikszerű félelem, rettegés, testi és vegetatív tünetei társulnak. A felrettenő alvó ilyenkor hirtelen felsikolt: ez gyakran igen magas hangon történik és valóban „vérfagyasztó”, sokszor artikulátlan, állatias hang, máskor kivehető értelmes szöveg hangzik, amely menekülés vagy küzdelem kontextusának megfelelő, segítségkérés, halálfélelem kifejezése, nem ritkán káromkodás, de sokszor csak sikítás, nyögés. A légzés hirtelen felgyorsul, extrém fokú, 120–150/m-os tachycardia alakul ki; az epizód kezdetén a tachypnoet sokszor a légzés hirtelen elakadása vezeti be. A bőrellenállás hirtelen csökken. Egyidejűleg menekülő mozgások indulnak, amelyek sokszor somnambul epizóddal azonos intenzitásúak. Az elektroencephalogrammon szintén ébredésnek megfelelő jelenségeket látunk: mély lassú hullámú alvásból hirtelen éber alfa EEG alakul ki. Az egész epizód pániszerű félelmi reakció képét nyújtja. Ennek ellenére az epizódot követően pár percen belül a mély alvás visszaáll. Az epizódok tartama 1–3 perc. Amennyiben az epizód után felébredtik az alvót, különböző mértékben képesek beszámolni a felrettenés élménytartalmáról. Amikor az epizód az álmofázisban következik be, az alvó szinte mindig be tud számolni a félelmes álomtartalomról, noha az álmofázisban bekövetkező epizódok elsősorban a vegetatív összetevők vonatkozásában lényegesen enyhébbek, mint a lassú hullámú alvásban

jelentkezők. A lassú hullámú alvásban jelentkező epizódok döntő többségében a betegek a történetekre amnéziások vagy csak töredékesen emlékeznek, illetőleg, ha van képi élményük, az leggyakrabban statikus természetű.

Olyan személyeknél, akiknek vannak spontán felrettenései, hirtelen ébresztő ingerekkel (pl. csengővel) a mély lassú hullámú alvásban ezek az epizódok mesterségesen is előidézhetők voltak.

A polisomnográfias vizsgálatok tanúsága szerint az enuretikus epizód is mély alvásban következik be és igen gyakran az éjszaka első felében, leggyakrabban az első ciklus fordulópontjának megfelelően, vagyis azon a helyen, ahol a mély alvásból hirtelen ébredési reakció nyomán megindul a ciklus befejezéséhez vezető felébredési folyamat. Tehát ennél a jelenségnél is bebizonyosodott, hogy a korábbi hiedelemmel szemben nem álomban történik a bevizelés, hanem a lassú hullámú mély alvásban (25, 76).

Az a tapasztalat, mely szerint az ágyba vizelő gyermekek vizelésről álmodnak és felébredve, bevizelve találják magukat, inkább úgy magyarázható, hogy a mély alvásban bekövetkezett bevizeléstartól nedves ágyból származó érzékszervi beáramlás formája következő álomfázis álomtartalmait. Gastaut és munkatársai (76), valamint Broughton (25) vizsgálatai nyomán világossá vált, hogy az éjszakai enuresis mind gyermek, mind serdülőkorban mindig a lassú hullámú mély alvásból történő részleges vagy teljes ébredés során jön létre. Az „enuretikus epizód” jellegzetes, ismétlődő jelenségsorozat. Rendszerint az izomtónus hirtelen megnövekedése és valamilyen testmozgás vezet be, majd párhuzamosan a tachycardia, tachypnoe vagy ellenkezőleg apnoe alakul ki, a bőr ellenállás lecsökken illetőleg egyéb ébredési jelenségek is jelentkezhetnek. A vizelés maga akkor indul meg, mikor az ébredés felé történő EEG változás már bekövetkezett.

A jelenségek közös mechanizmusa ezek szerint a mély alvásból való részleges felébredés, amely részben disszociatív mentális jelenségekhez, részben vegetatív automatizmusok átmeneti önállósodásához vezet. Valószínű ugyanis, hogy az alvásfolyamatban egyébként is időről időre bekövetkező ébredési reakciók abban az esetben, ha az alvás- és ébresztőrendszer együttműködése valamilyen okból (pl. túl erős alvásrendszeri befolyás vagy épp ellenkezőleg, ébresztőrendszeri gyengeség következtében) nem kellően összerendezett, ilyen kóros disszociter ébredéshez vezetnek. Valószínű, hogy ez genetikai adottságokra vezethető vissza. Azt, hogy a négy forma közül melyik valósul meg, a vegetatív idegrendszer akkori adottságai

szabhatják meg. Ezt támogatja az az észlelés, hogy a különböző formáknál az átmeneti éjszakai éberség ingadozások kapcsán különböző hangsúlyú vegetatív illetőleg motoros kísérő jelenségek mutatkoznak: pl. a somnambulok több motoros akciót, a pavoros több tachycardiás reakciót produkálnak. A patológiás konstelláció pszichogén komponense is jól beépíthető ebbe az elképzelésbe, ez szolgáltathatja a gyakori éjszakai ébredéseket mobilizáló akvitációs szintet, de lehetséges az is, hogy az intrapszichés feszültségek az ébredések nyomán megjelenő pszichés tartalmak meghatározásában játszanak szerepet.

Hiperszomniák. A hiperszomniák nappali vigilitás kóros mértékű csökkenése, hosszabb vagy rövidebb időre történő kisebb vagy nagyobb mértékű nappali alvásepizód illetőleg álmoságérzés, az ébrenlét fenntartásának nehézsége fogalmaiban határozható meg, hogy az inszomniák tárgyalásánál már elmondtuk, inszomnia és hiperszomnia többször ugyanazon alvás–ébrenlét regulációs zavar éjjeli (inszomnia), illetőleg nappali (hiperszomnia) tünete.

Az EEG vizsgálat alkalmával várható észlelések szemszögéből a hiperszomniás epizódokat két csoportra oszthatjuk: a lassú hullámú alvás jellegű és a REM fázis jellegű epizódokra. Amennyiben hiperszomniás panaszokkal jelentkező beteg nappali alvásepizódjait regisztráljuk és az átmeneti alvászakaszok REM-nek bizonyulnak, biztosak lehetünk abban, hogy narcolepsiáról van szó. A narcolepsiánál azonban éjszakai alvásvizsgálattal további bizonyítékokat gyűjthetünk a betegség fennállása mellett. Az egyik legjellegzetesebb jelenség az, hogy már elalváskor, tehát az első alvásciklus leszálló szárán is REM fázist észlelhetünk. (Ez az ún. „Sleep Onset REM” vagy SOREM.) Az éjszakai alvás egyébként felületes, kevés a mély alvás, igen gyakori felébredések jelentkeznek. Annak ellenére tehát, hogy a narcolepsiát sokáig mint a hiperszomnia prototípusát tartottuk nyilván, a 24 órás alvás–ébrenlét elemzések azt mutatják, hogy egyáltalán nincsen szó az alvás „túltengéséről”. Eltérő azonban a REM–NREM arány és a REM fázis valóban a fiziológiához képest a 24 órában nagyobb részt foglal el, ismételten „betör” az ébrenlétbe sőt a narcolepsia nem mindig jelentkező egyéb kiegészítő tünetei, mint a hipnagog hallucinációk, az alvási paralízis, illetőleg az affektív tónusvesztések szintén úgy értelmezhetők, mint a REM fázis részleges disszociált tünetei (51, 179). Ma még nem tekinthető eldöntöttnek, hogy azok a narcolepsiás jellegű nappali alvásrohamok, amelyek lassú hullámú alvás jellegűek, tekinthetők-e narcolepsiás betegség tünetének. Sor érv szól a mellett, hogy ezek a betegek leválaszthatók a narcolepsia csoportjáról, és egyre kevésbé valószínű, hogy háromféle narcolepsia van: REM narcolepsia, NREM narcolepsi és kevert narcolepsia.

A lassú hullámú alvásnak bizonyuló nappali alvásepizódokkal jellemzett szakaszok észlelése esetén többféle lehetőséggel állunk szemben. Ebből a szempontból a betegeket alapvetően két csoportra kell osztani, olyanokra, akiknél a hiperszomniás tünetek idegrendszeri strukturális vagy más eredetű (pl. hormonális vagy anyagcsere) károsodással társulnak és olyanokra, akiknél ilyen nem mutatható ki.

A strukturális károsodás eredetű hiperszomnia várható mindazokban az agytörzsi régiókban, amelyet a mesencephalon és diencephalon mediális struktúráit érintik, különösen a hypothalamus hátsó részét. Ilyen tünetek előállhatnak tumoros encephalitiszes, vasularis vagy posttraumás eredettel. Egyes metabolikus encephalopathiákban és hormonális diszfunkciókban is számolhatunk hiperszomniával (17).

A strukturális károsodásra vissza nem vezethető hiperszomniák kisebb része az, amelyben sejthető az a biokémiai mechanizmus, mely az aluszékonyságot előidézi. Mouret és munkatársai 1972-ben (163) 6 olyan beteget ismertettek, akikről úgy vélték, hogy emberi megfelelői az 1970-ben Petitjean és Jouvet (186) által macskán az agytörzsi hátsó noradrenerg köteg stereotaktikus laesiójával előállított „csökkent éberségi szint” szindrómának. Az állatokban a noradrenalis agyi szintje csökkent, míg a szerotonin anyagcsere fokozódott. A betegek nappal állandóan álmosak voltak, gyakran elaludtak, de ilyenkor mindig csak szenderegtek; éjszaka viszont normális mennyiségű deltaalvást mutattak. A liquor 5HIAA és HVA szint vizsgálatok a katekolamin csere zavarára mutattak. Hasonló észlelésről számoltak be Jouvet és Pujol is (117).

Az alább ismertetendő többi eddig leírt hiperszomnia formában biokémiai működészavart nem tudtak kimutatni. Gilleminault és munkatársai 1975-ben (87) olyan betegekről számoltak be, akiknél napközben **paroxizmális hiperszomniás epizódok** voltak s ennek során automatikus cselekedeteket végeztek, amelyről nem volt tudatos emléküik. Neuropszichiátriai vagy endokrinológiai eredetű zavar nem volt kimutatható, epilepszia kizárható volt. Ezek a betegek feltűnően gyakran okoztak balesetet vagy váltak baleset áldozataivá. (Pl. vezetés közben elaludtak vagy például egy borbély munka közben elaludván kliense fülé vágott.) Így betegségük miatt jelentős életviteli nehézségekben szenvedtek. Állandóan álmosnak érezték magukat. A poligráfias vizsgálatok azt mutatták, hogy éjszakai alvásukban az össz alvásidő nem növekedett meg, sőt bizonyos „inszomniás” sajátságok jelentkeztek: a 3-as, 4-es stádium

aránya csökkent volt. Napközi regisztrálással ismételt „microsleep” epizódokat regisztráltak és performancia vizsgálatokkal nagyfokú fáradékonyságot, koncentrációzavart találtak. Ők is kapcsolatba hozták betegcsoportjukat a Mouret által leírt „alacsony éberségi szint” szindrómával és úgy vélték, hogy inkább az éberséget fenntartó rendszer zavaráról van szó, mint az alvást elősegítő rendszer túlműködéséről.

Régóta ismeretes az ún. **Klein–Lewin–Critchley szindróma** (41, 135, 145). Erről sem tudjuk pontosan, hogy az ébresztőrendszer működészavaráról vagy az alvásrendszer túlműködéséről van-e szó. A szindróma lényege a periodikus hiperszomniás és megaphagia serülő férfiaknál. Később nőknél is leírtak hasonló tüneteket a menstruációval egybeeső periódusokkal. A hiperszomniás időszakok 1–3 hétig tartanak, tehát lényegesen tartósabbak, mint az előző formáknál és évente egyszer vagy többször jelentkezhetnek. A megaphagiás tünetek, illetőleg delirózus pszichomotoros nyugtalanság egyaránt előfordulhatnak. A kóros periódusokban végzett EEG vizsgálatok egyes esetekben bifrontális meglágyulást mutattak ki éber állapotban, a hiperszomniás periódusokban pedig fiziológiás lassú hullámú alvásnak megfelelő képet kaptak. Az éjszakai alvás szerkezete lényegében megtartott volt, a nappali alvásokban korai REM periódusokat írtak le. Miután, ahogy erre Critchley rámutatott, excessiv evés és alvás fordul elő különböző eredetű diencephalis működészavaroknál, feltehető, hogy a szindrómáért átmeneti diencephalis működészavar tehető felelőssé.

Roth egy olyan hiperszomniás betegcsoportot különített el, mely valószínűsíthetően alvásrendszeri túlműködésből ered. 1978-ban 187 betegéről számolt be, akiket 27 év alatt gyűjtött össze (196). Ezeket az jellemezte, hogy nappal gyakran 15 perctől több órai tartammal alvási epizódjaik voltak és az éber állapotban is állandó aluszékonyságot éreztek. Este gyorsan elalszanak, alvásuk mély és hosszantartó, a betegek egy részénél reggel szokatlanul nagyfokú „álmittasság” észlelhető, amely sokszor a ködös állapot szintjét is eléri. A megbetegedés családi halmozódást mutat. A nappali poligráfias EEG regisztrálás lassú hullámú alvásepizódokat mutatott, gyakrabban fordult elő férfiaknál, mint nőknél, sokszor már tizenéves korban, máskor fiatal felnőtt korban jelentkeztek először a tünetek.

Az alvászavarok, különösen a különböző hiperszomniák feltérképezése még kezdeti stádiumban van. Nincsenek még olyan eléggé közismert betegség-szindrómák, melyek a különböző aluszékonyság, illetőleg éberség fenntartási nehézségekre utaló panaszokkal orvoshoz forduló betegek megfelelő felismerését lehetővé tenné. Ugyanakkor egyes

foglalkozásokra való alkalmasság szempontjából az éberségi szint különböző fiziológias variánsai illetőleg kóros változatai is rendkívül nagy jelentőségűek. Hasonló és idetartozó sajátosság az alvásdeficit toleranciája, mely elsősorban több műszakban dolgozó illetőleg nyújtott munkaidő vállalására kényszerülő embereket, illetőleg ilyen jellegű foglalkozásokat (pl. kamion sofőr) érint. A fenti leírásokból nyilvánvaló, hogy aluszékonyság, fokozott alvási igény, éberség fenntartásának nehézségére vonatkozó panaszok esetén elsősorban nappali, optimális esetben 24 órás poligráfias megfigyelés szükséges. Mindig figyelemmel kell lennünk arra, hogy betegünk milyen alvászélményekkel rendelkezik, hiszen alvásdeficitben hasonló éberségi szint állandó vagy epizodikus csökkenésére utaló leletet kaphatunk, mint különböző hiperszomniás megbetegedések közepette. Fontos ezekben az esetekben, a különböző szenzoros ingerek alkalmazásával az ébredési reakciókészség vizsgálata. Enyhe esetben a paradox alfa reakció, illetőleg az ún. (deszinkronizációs helyett) szinkronizációs EEG reakciók jól mutathatják az alvás-ébrenlét egyensúly alvásrendszeri túlműködés irányába történő pillanatnyi vagy állandó eltolódását.

A lassú hullámú alvástípusú nappali hiperszomniák egyre bővülő csoportjába az éjszakai alvásvizsgálat apnoes periódusokra deríthet fényt. Az első ilyen „**alvási apnoe-hiperszomnia**” szindróma melyet felfedeztek, 1986-ban a Pickwick szindróma volt (29). Ebben a szindrómában, amely a Dickens regényben szereplő kövér, lépten-nyomon elalvó Joe-ról kapta a nevét, a nappali aluszékonyság és éjszakai periodikus légzés tünetéhez még elhízás, kisvérköri keringészavar és polycythaemia is társul. Ma azonban már tudjuk, hogy légzészavar-alvászavar együttes nagyobb csoportot képvisel, melynek a Pickwick szindróma csak egy alelete.

Az éjszakai periodikus légzéssel társuló hiperszomnia szindrómáknál az éjszakai légzészavar részben perifériás, részben centrális tényezőkre vezethető vissza, illetőleg valószínű, hogy a perifériás túlsúlyú esetekben centrális tényezők is szerepet játszhatnak (83). Egyes betegcsoportoknál különböző craniocervicalis, bulbospinális károsodások (platybasia, basillaris impresszió, cervicalis ill. agytörzsi műtéti beavatkozások, felső lokalizációjú poliomyelitisek) nyomán alakul ki ez a helyzet, hogy a nappali légzés kielégítő volta mellett éjszaka periodikus légzés jelentkezik, nyilvánvalóan a centrális szabályozás esékenységéből eredően. A betegek más csoportjaiban felső légúti akadályok, mint megnagyobbodott tonsillák, strúma mikrognathia szerepelnek, de észlelnek gyakran poligráfias módszerrel felső légúti típusú légzészavart olyan betegeknél is, akiknél anatómiai defektusok felső légúti

szakaszon nincsenek. Ezzel kapcsolatban azt tételezik fel, hogy ilyen esetekben a garatfal és lágyszájpad alvás közben oly mértékben ellazul, a nyelvgyök hátracsúszik, hogy légzési akadályként szerepelhet. Az a körülmény, hogy súlyos felső légúti akadályok sem okoznak minden esetben alvási apnoet arra utal, hogy centrális tényezők is szerepet játszanak. Külön probléma a légzészavar és alvászavar összefüggésének értelmezése is. Sokat érveltek a mellett, hogy a nappali hypersomnia az éjszakai alvásdeficit következménye. Emellett szól, hogy a felső légúti akadályok tracheostomiás áthidalása a nappali hiperszomniát is megszüntette. Másrészt viszont az a körülmény, hogy az alvási apnoek hol hiperszomniával, hol inkább csak inszomniás panaszokkal társulnak nappali aluszékonyság nélkül, arra utal, hogy a hiperszomnia semmiképp se tekinthető arányosnak az éjszakai alvásdeficit mértékével. Az alvási apnoek kialakulásában valószínűsíthető agytörzsi centrális beidegzési zavar ugyanakkor kapcsolatba hozható közös okként az alvászavarral is.

Mindezekért minden hiperszomniás, ugyanakkor éjszaka periodikus légzést mutató betegnél gondosan és egyedileg kell elemeznünk a különböző tényezők együttállását. Ez természetesen sokszor csak speciális poligráfias vizsgálatok segítségével sikerülhet. Ebben a betegcsoportban is az élettani variációk közel állnak a kóros variánsokhoz, hiszen mint előzőleg már említést tettünk róla, a horkolás (amely apnoe analóg) illetőleg idős emberek időszakos légzéselakadásai alvás közben mindenféle „alvászavarra” utaló panasz nélkül is gyakran előfordulnak.

Alvászvizsgálatok pszichiátriai megbetegedésekben

Az alvászvizsgálatok alkalmazása a pszichiátriai diagnosztikában egyelőre két területen tekinthető többé-kevésbé kidolgozottak: depresszióban és impotenciában.

Az alváskutatás **depresszióban** a meglepő eredmények egész sorozatát produkálta. A REM fázis farmakológiai deprivációjának felfedezésével együtt rögtön kiderült, hogy a REM-et gátló MAO-gátló szerek egyúttal antidepresszív gyógyszerek. Az is kimutatható volt, hogy ezen szerek depresszió elleni gyógyhatása kvantitatív is párhuzamos volt MAO-gátló képességükkel (218). Már előzőleg megfigyelték az alvásmegvonás és a REM-megvonás is átmeneti javulást eredményez depressziós betegeknél (217). Mindez arra utalna, hogy a REM-nyomás emelkedésével együtt járó biokémiai konstelláció a depresszió ellen hat. Most azonban következett egy nem várt meglepő, előzőekhez kevésbé illeszthető felismerés.

Kimutatták, hogy depressziós betegeknél a REM latencia jellegzetesen csökkent. Míg egészséges felnőtteknél a REM latencia szinte kivétel nélkül mindig több mint 60 perc, depressziós betegeknél átlagosan 40 percnél kisebbnek találták. Ez a jelenség csak endogén depresszióban mutatkozott, szekunder depresszióban nem, és a depresszió javulásával párhuzamosan megszűnt, a depresszió tartama alatt viszont következetesen észlelhető volt. Ezért Kupfer a REM latenciát a primér depresszív megbetegedések „pszichobiológiai markerjének” tekinti (143). Tovább vizsgálva ezt a jelenséget ismét rendkívül érdekes felismeréshez jutottak. Kitént, hogy a rövidült REM látenciájú depressziós betegek látencia-ideje kétcsúcsú hisztogramot adott, vagyis bimodális volt. Az egyik csúcs 40–60 perc között volt, ami alig kisebb, mint az egészséges populációé, viszont a másik csúcs (és ebbe tartozott a betegek többsége) 20 perc alatti, tehát rendkívül rövid volt. Ez azt jelenti, hogy ezeknél a betegeknél az elalvás REM fázissal kezdődött, vagyis ezek a REM fázisok ún. SOREM-ek (sleep onset REM) voltak. Más szóval a primér depressziósok REM látencia idejének megrövidülése abból ered, hogy ezeknél a betegeknél SOREM-ek lépnek fel (53). Tudjuk, hogy csak az első lassú hullámú alvásciklus után keletkezik, mégis néha ilyenek megfigyelhetők egészséges egyéneknél is. Narcolepsiában, mint láttuk, a megbetegedés egyik tünete éppen ez. Egészséges egyéneknél SOREM periódusok keletkeztek akkor, ha szokatlan alvás–ébredés rezsime (pl. 90 percenként váltakozó nyugalom-aktivitás) kényszerítették őket (86) vagy éppen megfosztották őket az időtagoló külső befolyásoktól („time free environment”) (36). Ez azt jelenti, hogy akár egészséges egyéneknél, akár patológiás esetben a SOREM jelenség akkor észlelhető, ha a circadian ritmus megváltozik.

Mindeddig a REM alvás és depresszió összefüggését az egész alvásmechanizmusból kiszakítva szemléltük, holott depresszióban a lassú hullámú alvás zavara is nyilvánvaló.

Az alvásreguláció egyik legújabb és egyre inkább elfogadottá váló modellje Borbélytól származik (19). A modell alapvető kiinduló feltétele, hogy két egymástól különálló folyamat játszik szerepet az alvásregulációban. Az egyik folyamat magához az alvás–ébredéshez kötött, míg a másikat egy circadian ritmus szabályozza. Az alvás alakulása a két folyamat összjátékából ered. Az alvásfüggő folyamat (S folyamat) feltételezi, hogy az ébredés alatt az alvaskészséget döntően befolyásoló kémiai anyag (Serotonin? Alváspeptid?) akkumulációja történik, amely aztán az alvás alatt exponenciálisan csökkenve kiürül. Ezt a folyamatot képviseli az alvási EEG teljesítményspektrumának alakulása, amelyben a lassú hullámok mennyisége exponenciálisan csökken az éjszaka folyamán. A másik folyamatot (C-folyamat)

az alvásküszöb cirkadián ingadozása képviseli, amit egy szinuszgörbe formájában lehet ábrázolni. A 12. ábrán látható együtt a két folyamat, ahol a kihúzott exponenciális görbét 8 személy alvás alatti EEG teljesítménysűrűség értékeiből nyerték, a pontozott vonal pedig két alvásperiódus között, az ébrenlét előrehaladásával emelkedő alváskészség alakulását reprezentálja. A vastag szaggatott exponenciális görbe 40,5 órás alvásdeprivációt követően bekövetkező alvási EEG-ok teljesítménysűrűség spektrumából számított értékeken alapszik és bár a kezdeti értékek 40%-os emelkedést mutatnak, szintén exponenciálisan csökken, csak meredekebb eséssel. A vékony pontozott vonal folytatása az alvásdepriváció során emelkedő alváskészséget jelöli. Az ábra alsó részében a fenti módon nyert S folyamat alá rajzolt szinusz görbe a C-folyamatot ábrázolja a jobb vizualizáció kedvéért tükörkép (negatív funkció) formájában globális alváskészség az S és C folyamat összeadódásából ered és ezért ebben az ábrázolásban az S és C görbe különbsége képviseli. Így a C görbét az alvásküszöb cirkadián ingadozásának foghatjuk fel, amely a legmagasabb akkor, amikor a cirkadián alváskészség a legalacsonyabb, vagyis délután. A szinuszgörbe egyúttal a cirkadián testhőmérséklet ritmust is képviseli, amely fordítottan arányos a cirkadián alváskészséggel. A két görbe között egyre szélesedő sáv az esti órákban mutatja a teljes alváskészség növekedését. Az alvás 23 órakor bekövetkező indulása után ez a különbség egyre csökken és a felébredéskor éri el a nullát. Amennyiben az éber periódust 24 órára növeljük, a két görbe eltérése a nap első részében csökken, majd az esti órákban ismét növekszik. Az alvásdepriváció után az alváskészség és a lassú hullámú alvás aktivitása nagyobb mértékű, mint a megszokott éber periódus után, de az S-folyamat exponenciális csökkenésének köszönhetően az alvástartam nem sokkal hosszabb.

Ennek az alvásmodellnek az egyik előnye, hogy keretein belül magyarázhatók a depresszióban észlelhető alváseltérések is (20). A különbség azonban az eddig REM centrikus magyarázatokkal szemben az, hogy nem a REM-ből származtatja a zavart, hanem a zavart, hanem az LHA-ból amelyből a REM eltérések másodlagosan következhetnek. Abból a már említett tapasztalatból indul ki, hogy a depresszióban észlelhető alvászavar egyik legalapvetőbb jelensége az LHA redukciója, míg a REM mennyiség nem tér el, csupán a REM mintázatban mutatkoznak eltérések: A REM látencia csökken és az első REM periódus a szokásosnál hosszabb. Ennek megfelelően a modellben az S-folyamat deficitjét tételezik fel, ami azt eredményezi, hogy az ébrenlét során nem emelkedik kellő szintre. Ennek következményeként a két alvásreguláló folyamat együttes értéke az elalvás idején alacsonyabb lesz (13. ábra). Ennek következtében az S és C görbe közötti különbség depressziós betegeknél kisebb lesz, mint egészségeseknél. Miután a modellben az egyúttal az

alváskészség csökkenését is jelenti, feltételezhető, hogy az alváskészség csökkenését is jelenti, feltételezhető, hogy az alváslátencia meg fog növekedni, maga az alvás felületesebb lesz és külső ingerek jobban megzavarhatják. Miután a két görbe összjátéka meghatározza a felébredés idejét is, az alvásperiódus ideje is csökkenni fog. Ez jól megegyezik a depresszióban észlelt tünetekkel. Továbbá, miután a REM és NREM alvás szabályozásában reciprok interakció tételhető fel, a LHA csökkenése a REM alvás megváltozását is eredményezi. Miután a csökkent S-folyamat kevésbé fogja gátolni a REM reguláló folyamatot ez a depresszióban tapasztaltnak megfelelően csökkenti fogja az első REM fázis látenciáját és növelni fogja az időtartamát. A modell egyúttal magyarázni képes az alvásdepriváció terápiás hatását is, amennyiben a depriváció az S-folyamat restaurációjához vezet. Miután az alvásfolyamat korrekciójával egyúttal a depresszió tünetei is átmenetileg csökkennek vagy megszűnnek, ez arra utal, hogy az alvásrendellenességek nemcsak kísérőjelenségeként foghatók fel, hanem ugyanannak a biokémiai folyamatnak a tükrözői, mely a tüneteket is okozza. Most folynak világszerte a vizsgálatok, melyekben normál személyek és depressziós betegek alvásmintázatát és alvás alatti EEG teljesítménysűrűség spektrumát vizsgálva fiziológiás alvásviszonyok között és 24 órás alvásdepriváció után kísérlik meg a modell predikcióinak ellenőrzését. A kezdeti eredmények biztatóak, bár nem teljesen ellentmondásmentesek.

További újabb területe az éjszakai poligráfias alvásvizsgálatok diagnosztikai vizsgálatának a **pszichés és organikus impotencia differenciáldiagnosztikája**. Erre a REM fázisokkal összefüggésbe hozható penis erekció jelensége ad lehetőséget. Kimutatták, hogy férfiaknál 3–79 éves korig éjszakánként nagyobb részben a REM fázisok tartama alatt, kisebb részben ettől függetlenül is, periodikus erekciók jelentkeznek. Azt tapasztalták, hogy az újszülöttnél és kora gyermekkorban a REM periódusok 80%-a erekcióval társul; 3–15 éves korban 32, 20–26 éves korban 30, 30–37 éves korban 31, 41–46 éves korban 28, 51–59 éves korban 24 és 60–69 éves korban 20%-a az alvásnak erekcióval kapcsolódik. Az erekció mértéke – éppúgy, ahogy időtartam is – serdülő és fiatal felnőtt korban nagyobb mérvű, mint később, de a 71–80 éves életkorban is az erekciós idő negyed részében teljes fokú erekciót észleltek (130).

Továbbiakban megvizsgálták, hogy az éjszakai penis erekció konstans jelensége alkalmas indikátor-e impotencia esetén. Természetesen ezek a vizsgálatok speciális érzékelőt: a módszertani részben leírt erekto méter használatát igénylik, de lényegében igen egyszerűen keresztül vihetők. Több, részben amerikai, részben nyugatnémet munkacsoport vizsgálati

eredményei azt mutatják, hogy míg az éjszakai penis erekció organikus impotencia esetében valóban különböző mértékben csökken vagy hiányzik, addig pszichés impotencia esetében teljes marad (68, 130). Ennek a két csoportnak az elkülönítése terápiás szempontból rendkívül nagy jelentőségű lehet. Tudjuk, hogy a pszichés impotencia magatartásterápiás és pszichoterápiás módszerekkel jól gyógyítható állapot. Ezek a módszerek viszont természetesen az organikus eredetű impotenciát nem befolyásolják. Ezzel szemben organikus eredetű impotencia esetén külföldön, elsősorban az Egyesült Államokban, már rutinszerűen alkalmaznak penis-protézis implantációs műtéti megoldásokat (208). Ilyen körülmények között nem mindegy, hogy feleslegesen súlyos operációnak tesznek-e ki olyan embereket, akiknek erre nincs szükségük, másrészt viszont, ha organikus eredetű impotenciának véljük a pszichés eredetű, könnyen gyógyítható impotenciát, akkor egyrészt elmulasztjuk a megfelelő terápia alkalmazását, másrészt még súlyosbítjuk is a beteg állapotát.

Természetesen a legtöbb impotencia esetében eldönthető, hogy banális pszichés impotenciáról van szó. (Ez is fordul elő sokkal nagyobb arányban.) Vannak azonban olyan esetek, ahol pl. a neurotikus tünetek együtt járnak olyan megbetegedéssel, amely elvileg okozhat impotenciát is, mint pl. cukorbetegségben. Mivel a neurózis és a cukorbetegség is meglehetősen nagy populációt érint, átfedések nagyon is lehetségesek.

Alvásvizsgálatok epilepsziában és más neurológiai megbetegedéseknél

Az epilepszia egyike azoknak a neuropszichiátriai megbetegedéseknek, amelyekben a megbetegedés alvás alatti tüneteinek megismerése egyrészt jelentős fejlődést hozott a megbetegedés mechanizmusának megismerésében és tünettani spektrumának gazdagításában, másrészt az alvásvizsgálatok olyan gyakorlati módszert nyújtanak melynek segítségével az epilepsziás betegek differenciáldiagnosztikájában is előrelépés történt. A következőkben csak az epilepsziával kapcsolódó alvásvizsgálatok elvi szempontjait igyekszünk röviden összefoglalni, a gyakorlati vonatkozások főleg az epilepszia elektroencefalográfiája c. fejezetben találhatóak.

Régtől fogva ismert volt, hogy az epilepsziás rohamok egy része alvásban keletkezik és az is, hogy az alvásban is különböző rohamok lehetségesek és az is, hogy egyes epilepsziaféleségekben speciális kapcsolat van az alvás-ébrenlét ciklussal (123). Vannak olyan epilepszia-osztályozási törekvések is, amelyek annyira jellegzetesnek tartják az alvás-

ébredés ciklus és az epilepsziás mechanizmus kapcsolatát, hogy fő szempontjuknak éppen ezt tekintik (105). Így pl. a német epilepszia-iskola alvási, ébredési, valamint diffúz (alvásban és ébredésben egyaránt jelentkező) epilepsziás mechanizmusokat különböztet meg. Ez az osztályozás a rohamok jellege és az EEG sajátságok szempontjából viszonylagosan homogén csoportok képzésére alkalmas és a német kutatók szerint az egyes csoportokban az epilepsziás tünetek következményeként (kezeléssel befolyásolhatóan) jellegzetes alvás organizációs változások is kimutathatók.

A tüske-hullám mintával járó generalizált epilepsziás mechanizmusokban kiderült, hogy a rohamjelenségek rendkívül szorosan összefonódnak az alvás-ébredés ingadozásokkal: a petit mal rohamok éjszakai alvásban elalváskor a szendergésben, az éjszakai ébredések és ébredések során, valamint a REM–NREM átmenetek idején és felébredéskor mutatkoznak (90). Ez arra utal, hogy elsősorban a labilis alvás-ébredés határmezsgye területeken jelentkeznek rohamok. Hasonlóképpen a nappali ébredésben is kimutatták, hogy a rohamok jelentkezése az éberségi szint átmeneti csökkenésével hozható összefüggésbe. Ezen epilepsziás mechanizmus kutatásának újabb eredményei arra utalnak, hogy az alvás EEG jelenségeinek kialakulásában jelentős szerepet játszó nem specifikus thalamocortikális rendszer izgalma és az ébresztőrendszer csökkent tónusa azok az egymással összefonódó tényezők, amelyek ezt a genetikusan determinált elsősorban biológiailag megalapozott megbetegedést az agyműködés funkcionális patológiája szempontjából meghatározzák (90).

Míg a generalizált epilepsziás mechanizmusok elsősorban a lassú hullámú alvásban képeznek tüneteket, a parciális epilepsziás mechanizmusok, főleg a temporális epilepszia elektroklínikai tünetei gyakran jelentkeznek REM alvásban is (180). Ennek az érdekes különbségnek a neurofiziológiai háttere éppen az alvásfiziológia fejlődésével kapott magyarázatot. Tudjuk, hogy a lassú hullámú alvásban thalamocortikális nem specifikus rendszer működése áll előtérben, míg REM-ben ez a rendszer tónusos gátlást szenved. Ez a körülmény a generalizált szinkronizált kisülések hiányát REM-ben és jelenlétét NREM-ben jól magyarázzák. A fokális kisülések jelenléte mind a szinkronizált, mind a deszinkronizált alvásban azt jelentheti, hogy ezek bizonyos mértékig függetlenek a szinkronizáló rendszerek működésétől. Ugyanakkor tudjuk, hogy az ilyen kisülések kialakulásához fokozott kortikális tevékenység szükséges. Ez a körülmény biztosítja mind a REM, mind a NREM folyamán, mivel a kisüléseket akadályozó kortikális neuronális gátlás mind a REM, mind a NREM fázisban csökken. Az interhemisphaerális transcallogikus összeköttetések a REM fázisban gátlást szenvednek és ez

is a kisülések lokalizációja irányába hat. Szemben a nem specifikus thalamikus rendszer gátoltságával a specifikus thalamocorticális rendszer a lassú hullámú alváshoz képest az éberséghez hasonló módon viszonylag facilitált állapotban van, ami szintén a körülírtabb szektorális kortikális epilepsziás kisülések kialakulásának kedvez.

A gyakorlat számára igen fontos felismerés volt az alvásidepriváció epilepsziás görcskészséget fokozó hatása. Ehhez a jelenséghez az epilepszián belül két problémakör is csatlakozik és mindkettőt az alvással kapcsolatos új megismerések fényében világosabban látjuk.

Ma már tudjuk, hogy vannak olyan egyébként epilepsziás megbetegedésben nem szenvedő egyének, akik speciálisan érzékenyek alvásmegvonásra és az alvásdeficitre görcskészségük olyan mértékben megnövekszik, hogy alkalmi epilepsziás rohamaik jelentkezhetnek (89). Másrészt kiderült, hogy az alvásmegvonás epilepsziás betegeknél éppen a görcskészség fokozódása alapján, diagnosztikai eszközként is használható, elsősorban a generalizált epilepsziás mechanizmusok formakörében de más epilepszia-típusoknál is. Gyakorlatilag bevált módszerré vált, a részleges vagy teljes éjszakai alvásmegvonást követően végzett, a szokásosnál hosszabb tartamú EEG vizsgálat (165). Nem teljesen eldöntött kérdés, hogy ilyenkor a rendszerint kialakuló szendergés vagy felületes alvás hozza elő az epilepsziás EEG jelenségeket, vagy az alvásmegvonás következtében előállott megnövekedett „alvásnyomás” illetve az ezzel kapcsolatos biokémiai tényezők okozzák ezt. Mindenesetre kétségtelen, hogy nagyobb mértékben alvásban, de sokszor „éberen” is látunk alvásmegvonást követően epilepsziás EEG aktivációt. Az elalvástól független görcskészség fokozódás bizonyítékának látszik Scollo–Lavisari észlelése, aki azt tapasztalta, hogy fotokonvulzív reakció jelentkezett alvásidepriváció után olyan egyéneken is, akiknél ezt megelőzően ezt nem találták (207). Nem egészen világos, hogy az alvásmegvonást követő epilepsziás aktiváció mennyiben, illetőleg milyen mechanizmusokban tulajdonítható a specifikus görcskészség fokozódásának (görcsküszöb-csökkenésnek) és mennyiben illetőleg mikor az epilepsziás mechanizmus és az alvásbeavatkozás speciális kapcsolatának. Az előbbi mellett szól az a tény, hogy a REM depriváció jellegzetesen csökkenti az elektrosokk küszöböt (40, 50). A másik lehetőség irányában elsősorban a túske-hullám mintával járó generalizált epilepsziás mechanizmusokra vonatkozólag rendelkezünk támogató adatokkal. Ebben a mechanizmusban ugyanis feltételezhető, hogy az epilepsziás működészavar éppen az alvást indukáló működések epilepsziás működészavara, és így az alvásnyomás növekedése és maga az alvás is ebben a facilitált rendszerben hoz létre változást (90).

Az alvásdeprivációs módszer gyakorlati alkalmazása szempontjából rendkívül fontos a kivitelezés mikéntje. Kimutatták, hogy az AD aktiváló hatása lényegesen javul, ha az AD-t követő alvást is regisztráljuk. Ezért arra kell törekedni, hogy az egész éjszakai (így tehát a nappali éberséggel együtt 24 órás) AD után alváskörülményeket teremtsünk, hálóruhában, kényelmes ágyban elsötétített és zajtól izolált szobában, a mozgást nem korlátozó hosszú, flexibilis, ugyanakkor nyomást vagy egyéb kellemetlenséget nem okozó elektródákkal kell vizsgálnunk. Fontos még a regisztrálás ideje, amely megfelelően kiadó kell legyen, egyrészt azért, hogy kellő mennyiségű és mélységű alvást kapjunk, másrészt, hogy legalább egy teljes alvásciklust regisztrálhassunk REM fázist is beleértve. Ez kb. másfél-2 órás felvételt jelent. Az ilyen módon készült felvételeken sokkal nagyobb arányban remélhetünk epileptiform aktivációt, mint a szokásos EEG vizsgálat feltételei között vizsgálva.

A különböző kiterjedt cerebrális alterációval járó idegrendszeri megbetegedések rendszerint az alvásorganizáció zavarát is eredményezik. Ez könnyen belátható, ha a megbetegedés olyan struktúrákat érint, amelyek az alvás-ébrenlét szabályozásban szerepet játszanak, olyan igerendszeri megbetegedésnél fordul elő leginkább ahol vagy az agyvelő nagy része diffuze bevont, vagy súlyosan érintett az agytörzs. Ilyenek az arteriosclerosis az agydaganatok egy része, a gyulladások, a toxikus és metabolikus encephalopathiák, a Parkinson kór, egyes heredegeneratív megbetegedések.

Ezek az alvászavarok tulajdonképpen nem specifikus jellegűek, az érintett struktúrák szerint különböző betegségekben azonos vagy azonos megbetegedésekben is különböző jellegűek lehetnek (177). Azt találták, hogy az intellektuális deficittünetekkel járó infantilis encephalopathiák (szülési anoxia, phenylketonuria, mongoloid idiotizmus) a REM-% és azon belül a szemmozgások számának csökkenésével a 4-es alvásfázis majdnem teljes eltűnésével és gyakori felébredésekkel jár. Hasonló elváltozásokat írtak le arteriosclerosisos dementiáknál idős embereknél. Parkinsonos megbetegedésnél az alvási orsók számának csökkenését és szintén a REM fázis csökkenését észlelték. Különböző vasculáris hypoxiás károsodások, daganatok, gyulladásos elváltozások az alvás-ébrenlét ciklus felborulását, különböző inszomniás, illetőleg hiperszomniás tüneteket idézhetnek elő. Egyes oliváris degenerációkban a REM fázis teljes hiányát észlelték és hasonlót írtak le dyssynergia cerebelláris myoclonica esetekben is.

Alvásvizsgálatok belgyógyászati megbetegedésekben

A belgyógyászati megbetegedéseknél észlelhető alvászavarok két csoportra oszthatók. Az endokrin megbetegedések érintik leginkább az alvás-ébrenlét ciklus lefolyását különböző humorális mechanizmusokon keresztül (179). (Lásd még a biokémiai részben.) A belszervi megbetegedések másik csoportjában olyan éjszakai eseményekkel kell számolni, amelyek átmenetileg vagy visszatérően megzavarhatják az alvást.

Az endokrin megbetegedések közül a pajzsmirigy anyagcsere zavarok jellegzetes alvástünetekkel járnak. Túlműködés esetén a 3-as, 4-es fázis aránya nagymértékben nő, mégis igen sok felébredés jelentkezik. Ezzel ellentétesen pajzsmirigy alulműködésnél a delta lassú alvászakaszok aránya nagymértékben csökken. Különböző hypothalamikus eredetű polygranduláris insuffitentiákban, de egyes vérzészavarokban is elsősorban hiperszomniás tüneteket írtak le.

Azok a megbetegedések, amelyek patológiás éjszakai alvaseseményeket hoznak létre, az ún. pszichoszomatikus megbetegedések körébe tartoznak és az éjszaka jelentkező tünetek többnyire a vegetatív beidegzés területén jelennek meg.

Gyomorfekélynél az egyébként alvásban csökkenő gyomorsav elválasztás kóros kiugrásokat mutat, amelyek nagyobb részét a REM fázis idején észlelhetők. Coronária sclerosis esetén az anginás rohamok ill. infarktuszok megjelenését a REM fázisban leírt jelentős fokú vegetatív ingadozások elősegíthetik. Korántsem mondhatjuk azonban, hogy minden éjszakai anginás roham REM fázisban keletkezik, egy részük ugyanis lassú hullámú alvásban jelenik meg. Az éjszakai asztmás rohamok egyes szerzők szerint szintén a REM fázisban keletkeznek. Gyermekeknél ezek a rohamok az alvás során bármelyik fázisban megjelenhetnek, de az alvás első harmadában, amely 4-es fázisokban gazdag, a legritkábban fordulnak elő.

Irodalomjegyzék

1. Aghajanian, G. K., Sheard, M. H.: Behavioral effects of midbrain raphe stimulation – dependence on serotonin. *Comm. Behav. Biol.* 1 part A. 37–41, 1968.
2. Andén, N. E., Carlsson, A., Hillarp, N. A., Magnusson T.: Mapping out of catecholamine and 5hydroxy-tryptamine neurons innervating the telencephalon and diencephalon.
3. Andersen, P., Andersson, S. A., Lomo, T.: Nature of thalamocortical relation during spontaneous barbiturate spindle activity. *J. Physiol. (London)*, 192: 283–307, 1967.
4. Aserinsky, E., Kleitman, M.: Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118: 273–274, 1953.
5. Azumi, K., Shirakawa, S., Takahashi S.: Periodicity of sleep spindle appearance in normal adults. In: M. H. Shase et al (Eds.), *Sleep Res.*, 4: 262, 1975.
6. Balzamo, E., Jeannerod, M.: Activité multi-unitaire de structures sous-corticales pendant le cycle veille-sommeil chez le chat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 28: 136–143, 1970.
7. Barros-Ferreira, M., Chodkiewicz, J., Lairy, G. C. et al: Disorganized relations of tonic and phasic events of REM sleep in a case of brain-stem tumor. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 38: 203–207, 1975.
8. Baust, W.: Die Phänomenologie des Schlafes. Ermüdung, Schlaf und Traum. Wissenschaftliche Verlags G.m.b.H., Stuttgart, pp. 99–144, 1970.
9. Benoit, O., Parot, S., Garma, L.: Evolution during the night of REM sleep in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 36: 245–251, 1974.
10. Berlucchi, G.: Callosal activity in Unrestrained, Unanesthetized cats. *Arch, ital. Biol.*, 103, pp 623–634, 1965.
11. Besset, A.: Effect of Antidepressants of Humans Sleep. Eds.: Passouant P., Oswald I., Pergamon Press Oxford and New York, pp. 141–148, 1979.
12. Bizzi, E.: Discharge patterns of single geniculate neurons during the rapid eye movements of sleep. *J. Neurophysiol.*, 29: 1087–1095, 1966.
13. Bizzi, E., Brooks, D. C.: Functional connection between pontine reticular formation and lateral geniculate nucleus during deep sleep. *Arch. Ital. Bio.*, 101: 666–680, 1963.
14. Billiard, M.: Influence des hormones ovariques et de gonadotrophines hypophysaires sur le sommeil chez la femme. *These Médecine, Montpellier*, 129. p., 1972.
15. Billard, M., Besset, A., Renaud, B., Baldy-Moulinier, M., Passouant, P.: Complete insomnia following oral bismuth salt ingestion: polygraphic sleep features and evolution. In: *Sleep 1976. 3rd Europ. Congr. Sleep Res., Montpellier, 1976*, pp. 451–454, (Karger, Basel, 1977).

16. Block, A. J., Boysen, P. G., Wynne, J. W., Hunt, L. A.: Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. *New England, J. of. Med.*, 300: 513–517, 1979.
17. Bonduelle, M., Degos, C. F.: Les hypersomnies non paroxystiques. *Les troubles du sommeil.*, R. P., 26: 27, 1976.
18. Bonvallet, M., Dell, R., Hiebel, G.: Sinus carotidien et activité électrique cérébrale. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 147: 1166, 1953.
19. Borbély, A. A.: Sleep/Wake – dependent and circadian aspects of sleep regulation. *Sixth European Congress of Sleep Reserch. Abstracts*: p. 284, 1982.
20. Borbély, A. A.: Sleep regulation Outline of a model and implication for depression. *Experimental Brain Research, suppl. 8. Sleep mechanisms* (Eds.: A. Borbély and J. L. Valatx) 272–284, Springer, Heidelberg, 1984.
21. Bremer, F.: Cerveau isolé et physiologie du semmeil. *C. L. Soc. Bio. (Paris)*, 118: 1235–1241, 1935.
22. Bremer, F.: Existence of a mutual tonic inhibitory interacion between the preoptic hypnogenic structure and the mindbrain reticular formation. *Brain Res.*, 96: 71, 1975.
23. Brezinová, V.: Sleep cycle content and sleep cycle duration. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 36: 275–282, 1974.
24. Brezinová, V., Oswald I., Loudon, J.: Two types of insomnia: too much waking or not enough sleep. *Brit. J. of Psichiat.*, Vol. 126. pp. 439–445., 1975.
25. Broughton, R. J.: Sleep disorders: Disorders of arousal? *Science*, 159: 1070–1078, 1968.
26. Broughton, R. J.: The incubus attack. *International Psychiatry Clinics*, 7: 188–192, 1970.
27. Broughton, R. J.: Confusional sleep disorders: Interrelationship with memory consolidation and retrieval is sleep. In: *A triune concept of the brain and behaviour.* (Eds.: Boag, T. J., Campbell D.) Univ. Of Press, pp. 115–127, 1973.
28. Buguet, A., Petitjean F., Jouvét, M.: Supression des pointes PGO du sommeil par lésion ou injection in situ de 6-hydroxy-dopamine au niveau du tegmentum pontique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 164: 2293–2298, 1970.
29. Burwell, C., Robin, E., Whaley, R., Bikelman, A.: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: A Pickwick syndrome. *Amer. J. Med.*, 21: 811–818, 1956.
30. Cadilhac, J.: Ontogenesis and phylogenesis of sleep. In: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* (ed. A. Remond) Vol. 7. Part A: EEG and Sleep (ed. P. Passouant), pp. 18–25, 1975.
31. Cadilhac, J.: EEG and Sleep, *Physiology and Biochemistry of Sleep, Handbook of Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, Vol. 7., Part A, pp. 26–24, 1975.

32. Carli, G., Zanchetti, A.: A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat. *Arch. Ital. Biol.*, 103: 751–788, 1965.
33. Carroll, D.: Sleep, periodic breathing and snoring in the aged: control of ventilation in the aging and diseased respiratory system. *J. of Amer. Geriatrics Soc.*, Vol. 22. No. 7. pp. 307–315, 1974.
34. Carskadon, M. A., Dement, W. C.: Sleep studies on a 90-minute day. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 39: 145, 1975.
35. Caspers, H.: Changes of cortical D. C. potentials in the sleep-wakefulness cycle. *The Nature of Sleep*. Churchill (London), pp. 237–253, 1961.
36. Chouvet, G., Mouret, J., Coindet, J., Siffre, M., Jouvet, M.: Périodicité bicircadienne du cycle veille-sommeil dans des conditions hors du temps. Étude polygraphique. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 37: 367, 1974.
37. Church, M. W., March, J. D., Hibi, S., Benson, K., Cavness, C., Feinberg, I.: Changes in frequency and amplitude of delta activity during sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 39: 1–7, 1975.
38. Celesia, G. G., Jasper, H. H.: Acetylcholine released from cerebral cortex in relation to state of activation. *Neurology (Minneapolis)*, 16: 1053–1064, 1966.
39. Coates, T. J., Thoresen, C. E.: *How to sleep better*. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, New Jersey, 1977.
40. Cohen, D. B., Dement, W. C.: Sleep: changes in threshold to electroconvulsive shock in rats after deprivation of „paradoxical” phase. *Science*, 150: 1318, 1965.
41. Critchley, M.: Periodic hypersomnia and megaphagia in adolescent males. *Brain*, 85: 627–657, 1962.
42. Curzi-Dascalova, L., Pajot, N., Dreyfus-Brisac, C.: Activité EDG spontanée et stades de sommeil chez les enfants prématurés. *Rev. Neurologique*, 4: 231, 1970.
43. Curzi-Dascalova, L., Pajot, N., Morel-Kahn, F.: Répartition de l’activité électrodermale spontanée (EDG) au cours du sommeil du nouveau-né et du nourrisson. Extrait de la *Revue EEG*, 4: 434, 1974.
44. Dahlström, A., Fuxe, K.: Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta physiol. scand.*, 62. Suppl. 232, 1964.
45. Dell, P., Bonvallet, M., Hugelin, A.: Mechanisms of reticular deactivation. In: J. A. Wolstenholme and M. O’Connor (Eds.), *The nature of sleep*. Ciba Foundation Symposium. Churchill, London, pp. 86–107, 1961.

46. Delorme, F.: Monoamines et sommeils. Étude polygraphique neuropharmacologique et histochimique de états de sommeil chez le chat. These Université de Lyon. Imprimerie L. M. D., p. 168, 1966.
47. Delorme, F., Froment, J. L., Jouvet, M.: suppression du sommeil par le p-chlorométhamphétamine et p-chlorophénylalanine. C. R. Soc. Biol. (Paris), 160: 2347–2351, 1966.
48. Dement, W. C., Guilleminault, C.: Sleep disorders: The state of the art. Hosp. Practice, 8: 57–71, 1973.
49. Dement, W. C., Kleitman, N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 9: 673–690, 1957.
50. Dement, W. C., Henry, P., Cohen, H., Ferguson, J.: Studies on the effect of REM deprivation in humans and in animals. Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis., 45: 456, 1967.
51. Dement, W. C., Rechtschaffen, A., Gulevitch, G.: The nature of the narcoleptic sleep attack. Neurology, 16: 18–33, 1966.
52. Dement, W. C., Zarcone, V., Ferguson, J., Cohen, H., Pivik, T., Barchas, J.: Some parallel findings in schizophrenic patients and serotonin depleted cats. D. V. Sankar (ed.), Schizophrenia: Current Concepts and Research P. J. P. Publications, Hicksville, New York, pp. 775–811, 1969.
53. Dirlich, G., Schulz, H., Lund, R.: Increase of REM frequency in endogenous depression, Poster Presented at the 18th Annual Meeting Association for the Psychophysiol. Study of Sleep, California, 1978.
54. Dreyfus-Brisac, C.: Ontogénese du sommeil chez le prématuré humain. Etude Polygraphique. In: A. Minkowsky (ed.), regional development of the brain in early life. Blackwell, Oxford, pp. 437–457, 1967.
55. Dreyfus-Brisac, C.: Neurophysiological studies in human premature and full-term newborns. Biol. Psychiat. Vol. 10. No. 5. pp. 485–496, 1975.
56. Dunleavy, D. L. F., Oswald, I.: Sleep and thyrotoxicosis. In the association for the psychophysiological study of sleep. 11th annual meeting, New York, p. 93, 1972.
57. Dusan-Peyrethon, D., Froment, J. L.: Effects du disulfiram sur les états de sommeil chez chat. C. R. Soc. Biol. (Paris), 162: 2142–2145, 1968.
58. Economo, C. von: Sleep as a problem of localisation. Nerv. Ment. Dis., 71: 249–259, 1930.
59. Ehrhart, J., Muzet, A.: Fréquence et durée des phases d'activation transitoire au cours du sommeil normal ou perturbé chez l'homme. Arch. Science Physiol. 28: 213–260, 1974.

60. Ekblom, K. A.: Restless legs syndrome. *Neurology*, 10: 868–873, 1960.
61. Ellingson, R. J.: Ontogenesis of sleep in the human. *Exp. Study of human sleep: Methodological probl.* Eds.: Drs. C. C. Lairy and P. Salzarulo, Elsevier Amst., 1975.
62. Fara, J. W.: Visceral and behavioral responses to intraduodenal fat. *Science*, 1966: 110–111, 1969.
63. Faure, J.: Le sommeil „paradoxal” du lapin dans ses aspect anatomo-fonctionnels et hormonaux. *Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil*, C. N. R. S., Paris, pp. 239–248, 1965.
64. Feinberg, I., Floyd, T. C.: Systematic trends across the night in human sleep cycles. *Psychophysiology*, Vol. 16. No. 3., p. 283–291, 1979.
65. Feldman, M. H.: Physiological observations in a chronic case of „locked-in” syndrome. *Neurology (Minneap.)*, 21: 459–478, 1971.
66. Fencl, V., Koski, G., Pappenheimer, J. R.: Factors in cerebrospinal fluid from goats that effect sleep and activity in rat. *J. Physiol. (Lond.)*, 216: 565–589, 1971.
67. Fisher, C., Kahn, E., Edwards, A., Davis, D. M.: A psychophysiological study of nightmares and night terrors. *J. Nerv. Ment. Disease*, 157: 75–98, 1973.
68. Fisher, C., Schiavi, R., Lear, H., Edwards, A., Davis, D. M., Witkin, A. P.: The assessment of nocturnal REM erection in the differential diagnosis of sexual impotence. *J. of Sex and Marital Therapy*, Vol. I. No. 4. pp. 277–289, 1975.
69. Fisher-Perroudon, C.: *Insomnie totale pendant plusieurs mois et Métabolisme de la Sérotonine*. Imprimerie de Beaux-Arts, J. Tixier et Fils, Lion, 1973.
70. Flanigan, W. F. jr.: Sleep and wakefulness in chelonian reptiles. *Arch. Ital. Biol.*, 112: 253–277, 1974.
71. Flanigan, W. F., Wilcox, R. H., Rechtschaffen, A.: The EEG and behavioral continuum of the crocodilian. *Caiman Sclerops*. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 34: 521–538, 1973.
72. Freemon, F. R., Salinas-Garcia, R. F., Ward, J. W.: Sleep patterns in a patient with a brain stem infarction involving the raphe nucleus. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 36: 657–660, 1974.
73. French, J. D., Magoun, H. W.: Effects of chronic lesions in central cephalic brain stem of monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 68: 591–604, 1952.
74. Gastaut, H., Bert, J.: Electroencephalographic detection of sleep induced by repetitive sensory stimuli. In: G. E. W., Wolstehnome, M. O’Connor (Eds.), *The nature of sleep*. London: J. and A. Churchill, p. 260–271, 1961.

75. Gastaut, H., Broughton R.: Paroxysmal psychological events and certain phases of sleep. *Percept. mot. Skills*, 17: 362, 1963.
76. Gastaut, H., Broughton, R.: A clinical and polygraphic study of episodic phenomena during sleep. In: J. Wortis (Ed.), *recent Advances in Biological Psychiatry*, Vol. 7. New York: Plenum, pp. 197–221, 1965.
77. Gastaut, H., Duron, B., Tassinari, C., Lyagoubi, S., Saier, J.: Mechanism of the respiratory pauses accompanying slumber in the Pickwickian syndrome. *Act. Nerv. Super.*, 11: 20–215, 1969.
78. Gillin, J. C., Sitaram, N., Janowsky, D., Risch, C., Hney, L., Storch, F. I.: Cholinergic Mechanisms in REM Sleep. *Sleep: Neurotransmitter and Neuromodulators* by Wanquier, 1985. 153–158.
79. Gondeck, A. R., Smith, J. R.: Dynamics of human sleep sigma spindles. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 37: 293–297, 1974.
80. Greenberg, R.: Dream interruption insomnia. *J. Nerv. Ment. Disc.*, 144: 18–21, 1967.
81. Guilbaud, G.: Éssai de classification des structures centrales au moyen des variations d'amplitude de leurs réponses évoquées somatiques au cours de cycles veille-sommeil. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 28: 340–350, 1970.
82. Guilleminault, C., Dement, W.: Pathologies of excessive sleep. *Advances in sleep Res.*, Vol. 1. ed. Witzman, E. D. Spectrum Publ. Inc. P. 345–390, 1974.
83. Guilleminault, C., Dement, W. C.: Sleep apnea syndromes and related sleep disorders. In: *sleep Disorders* (ed. Williams, R. L.) A Wiley Medical Publ., pp. 9–26, 1978.
84. Guilleminault, C., Cathala, H. P., Castaigne, P.: Effect of 5hydroxytryptophane on sleep of a patient with a brain stem lesion. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 34: 177–184, 1973.
85. Guilleminault, C., Dement, W., Monod, N.: Nouvelle hypothese a propos du syndrome „mort subite du nourrisson”: Apness au cours du sommeil. *Nouv. Press. Med.*, May 1973.
86. Guilleminault, C., Montplaisir, D., Dement, W. C.: Nocturnal myoclonus and 5HTP. *Proc. Soc. Neurosci. 4th ann. Meeting*, p. 239, 1974.
87. Guilleminault, C., Phillips, R., Dement, W. C.: A syndrome of hypersomnia with automatic behaviour. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 38: 403–413, 1975.
88. Gubulka, W., Samanin, R., Valzelli, L., Consolo, S.: Behavioural and biochemical effects following the stimulation of the nucleus raphe dorsalis in rats. *J. Neurochem.*, 18: 533–535, 1971
89. Gunderson, C., Dunne, P. B., Feher, T. L.: Sleep deprivation seizures. *Neurology*, Vol. 23. No. 7. pp. 678–686, 1973.

90. Halász, P.: A túske-hullám mintával járó generalizált epilepsziás mechanizmus (T-H GEP), mint az alvás indukció epilepsziás működészavara. *Ideggyógy. Szle.* 33: 13–33, 1980.
91. Halász, P., Pál, I., Rajna, P.: K-komplex formation of the EEG in sleep. A survey and new examinations. *Acta Physiologica Hungarica.* 65: 3–35, 1985.
92. Halász, P., Rajna, P., Kundra, O., Balogh, A., Pál, I.: Sydnocarb hatása az éjszakai alvásra. Beszámoló jelentés, Kőbányai Gyógyszergyár, 1977.
93. Halász, P., Kundra, O., Rajna, P., Pál, I., Varga, M.: Microarousals during nocturnal sleep. *Acta Physiol. Acad. Scien. Hung.*, 54: 1–12, 1979.
94. Halász P., Rajna, P., Pál, I., Vargha, M., Kundra, O., Balogh, A., Kemény, A., L'Auné, Gy., Marian, É., Czenner, Zs.: Az éjszakai alvás egyes elektrográfias paramétereit, mint az alvás- és
95. Hartmann, E. L.: Reserpine: its effect on the sleep-dream cycle in man. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 9: 242–247, 1966.
96. Hartse, K. M., Eisenhart, S. F., Bergmann, B. M., Rechtschaffen, A.: Ventral hippocampus spikes during sleep, wakefulness, and arousal in the cat. *Sleep*, Vol. 1. pp. 231–246, 1979.
97. Hernández-Peón, R., Chávez-Ibarra, G., Morgane, P. J., Timoiaria, C.: Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behaviour. *Experimental Neurology*, 8: 93–111, 1963.
98. Hess, W. R.: Stammganglien Reizversuche. *Ber. ges. Physiol.*, 42: 554–555, 1927.
99. Hess, W. R.: Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. B. Schwabe, Basel, 1948.
100. Hobson, J. A., McCarley, R. W., Wyzinsky, P. W.: Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science.* 189: 55–58, 1975.
101. Horne, J. A.: Restitution and human sleep: a critical review. *Physiol. Psychol.*, Vol. 7. pp. 115–125, 1979.
102. Huttenlicher, P. R.: Evoked and spontaneous activity in single units of medial brain stem during natural sleep and waking. *J. Neurophysiol.*, 24: 451–468, 1961.
103. Itil, T., Shapiro, W.: computer classification of all-night sleep EEG (Sleep Prints). In: H. Gastaut et al (eds.) *The abnormalities of sleep in man*: Aulo, Gaggi, Bologna, pp. 45–53, 1968.
104. Jacobs, B., Asher, R., Dement, W. C.: Electrophysiological and behavioral effects of electrical stimulation of the raphe nuclei in cats. *Physiol. Behav.*, 11: 489–495, 1973.
105. Janz, D.: Epilepsy and the sleeping-waking cycle. In: P. I. Vinken, G. W. Bruyn (eds.) *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 15. The epilepsies. Pp. 457–497. North Holland and Elsevier Publ. Co. Amsterdam–New York, 1974.

106. Jeannerod, M.: Organisation de l'activité électrique phasique du sommeil paradoxal. Étude électrophysiologique et neuropharmacologique. These de Medicine Lyon, L. M. D. ed. 1965.
107. Joel-Cohen, S. J., Schoenfeld, A.: Fetal response to periodic sleep apnea: a new syndrome in obstetrics. *Europ. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol.* 82: 77–81, 1978.
108. Jones, H. S., Oswald, I.: Two cases of healthy insomnia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 24: 378–380, 1968.
109. Jouvét, M.: Telencephalic and rhombencephalic sleep in the cat. In: *CIBA Found. Symp. on the Nature of Sleep (4270)*, pp. 188–206, 1961.
110. Jouvét, M.: Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arch. ital. Biol.*, 100: 125–206, 1962.
111. Jouvét M.: Études électrophysiologique et neuropharmacologique des états de sommeil. *Actualités Pharmacol.*, 18: 109–173, 1965.
112. Jouvét, M.: Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol. Rev.*, 47: 117–177, 1967.
113. Jouvét, M.: Neurophysiologische Mechanismen im Schlaf. In *Der Schlaf: Neurophysiologische Aspekte*, J. Ambrosius Barth, München, pp. 103–135, 1969.
114. Jouvét, M.: Neurophysiology and neurochemistry of sleep and wakefulness. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie*, 64: 160–307, 1972.
115. Jouvét, M.: Does a genetic programming of the brain occur during paradoxical sleep? *Cerebral Correlates of Conscious Experience INSERM Symp. No. 6.* (eds.) Buser and Rougeul–Buser, Elsevier Press, 1978.
116. Jouvét, M., Renault, J.: Insomnie persistante après lésions des noyaux du raphé chez le chat. *R. C. Szoc. Biol. (Paris)*, 160: 1461–1465, 1966.
117. Jouvét, M., Pujol, J. F.: Role des monoamines dans la régulation de la vigilance. Étude neurophysiologique et biochimique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 127: 115–138, 1972.
118. Jouvét, M., Sallanon, M., Petitjean, F., Bobillier, P.: Serotonergic and Nonserotonergic Mechanisms in Sleep. *Sleep Disorders: Basic and Clinical Research* 557–571, 1983.
119. Jovanovich, U. J.: Normal sleep in man. Hippokrates Verlag, Stuttgart, p. 86, 1971.
120. Juvancz, P.: Az alvás-ébrenlét ciklus szabályozása újszülött és felnőtt patkányokon. Kandidátusi értekezés, 1978.
121. Jurkó, M. F., Andy, O. J.: The K-complex in thalamic depth recordings, *Clin. Electroenceph.*, 9: 80–89, 1978.

122. Kahn, E., Fisher, C., Edwards, A.: Night terrors and anxiety dreams. *The Mind in Sleep*. (eds. Arkin, A. M., Antrobus, J. S., Ellman, S. J., Hillsdale, N. J.: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, pp. 533–550, 1978.
123. Kajtor, F.: Some anatomic-functional factors which may predispose to epileptic seizures occurring during sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 13: 400, 1961.
124. Kales, A., Kales, J. D.: Recent advances in the diagnosis and treatment of sleep disorders. In: G. Usdin (ed.) *The relevance of sleep research to Clinical Practice*. New York: Brunner/Mazel, 1972.
125. Kales, A., Kales, J. D.: Sleep disorders: Recent findings in the diagnosis and treatment of disturbed sleep. *New England Journal of Medicine*, 290: 487–499, 1974.
126. Kales, A., Scharf, M. B.: Sleep laboratory and clinical studies of the effects of benzodiazepines on sleep: flurazepam, diazepam, chlorthalidone, and RO 5–4200. In the *Benzodiazepines*. Edited by S. Garattini, E. Mussini, L. O. Randall, New York, Raven Press, pp. 577–598, 1973.
127. Kales, A., Heuser, G., Jacobson, A., Kales, J. D., Hanley J., Zweizig, J. R., Paulson, M. J.: All night sleep studies in hypothyroid patients before and after treatment. *J. clin. Endocrin.*, 27: 1593–1599, 1967.
128. Kales, A., Kales, J. D., Bixler, E. O., Martin, E.: Common shortcomings in the evaluation and treatment of insomnia. In *Hypnotics: Methods of Development and Evaluation*. Ed. F. Kagan, T. Harwood, K. Rickels, A. Rudzik, H. Sorer, pp. 29–40, New York: Spectrum 432. pp., 1975.
129. Kales, A., Malmstrom, E. J., Scharf, M. B., Rubin, R. T.: Psychophysiological and biochemical changes following use and withdrawal of hypnotics. In A. Kales (Ed.), *Sleep: physiology and pathology*, Lippincott, Philadelphia, pp. 33–343, 1969.
130. Karacan, I., Salis, P. J., Williams, R. L.: The role of the sleep laboratory in diagnosis and treatment of impotence. In: *Sleep Disorders* (Eds. R. L. Williams, I. Karacan), pp. 353–382, 1978.
131. Kendel, K.: Analyses of sleep stage sequence, waking and sleeping, 2: 181–185, 1978.
132. Kendel, K., Beck, U., Kruschke-Dubous, H.: Die chronische neurasthenische Schlafstörung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 216: 201–218, 1972.
133. Kevanishvili, Z., Sprecht, von H.: Human slow auditory evoked potentials during natural and drug-induced sleep. *EEG. clin. Neurophysiol.*, 47: 280, 1979.
134. King, C. D.: The pharmacology of rapid eye movement sleep. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, 9: 1–91, 1971.

135. Klein W.: Periodische Schlafsucht. Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie, 57: 285–320, 1925.
136. Kleitman, N.: Sleep and wakefulness. University Chicago Press, 1963.
137. Koella, G. B.: The histochemical localizations of cholinesterase in the central nervous system of the rat. J. comp. Neurol., 100: 211–235, 1954.
138. Koella, W. P.: Serotonin – A hypnogenic transmitter and an antiwaking agent. Advances in Biochemical Psychopharmacology, Vol. 11. pp. 181–185, Raven Press, N. Y., 1974.
139. Kramer, M.: Dream disturbances. Psychiatric Annals 9/7, July, 1979.
140. Krueger, J. M.: Endogenous Sleep Factors. Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators. by A. Wauquier, 1985, 319–329.
141. Kubicki, S. T., Herrmann W. M., Höller L.: Critical comments on the rules by Rechtschaffen and Kales concerning the visual evaluation of EEG sleep records. Herrmann: EEG in Drug Research, 387–403, 1982.
142. Kukorelli, T.: Az interocepció és az alvás kapcsolatáról. Kandidátusi értekezés, 1974.
143. Kupfer, D. J.: REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease. Biol. Psychiatry. Vol. 11. No. 2. pp. 159–174, 1976.
144. Lairy, G. C., Barros-Ferreira, M. de, Coldsteinas, L.: Les phases intermediaires du sommeil. In: H. Gastaut et al (eds.) The abnormalities of sleep in man. Proc. XVth Europ. meeting on Electroenceph. Aulo Gaggi, Bologna, pp. 275–283, 1967.
145. Levin, M.: Narcolepsy (Gélineau's syndrome) and other varieties of morbid somnolence. Arch. Neurology and Psychiatry, 22: 1172–1200, 1929.
146. Loomis, A. L., Harvey, E. N., Hobart, G. A.: Cerebral states during sleep as studied by human potentials. J. Exp. Psychol., 21: 127–144, 1937.
147. Loomis, A. L., Harvey, E. N., Hobart, G. A.: Distribution of disturbance-patterns in the human electroencephalogram, with special reference to sleep. J. Neurophysiol., 1: 413–430, 1938.
148. Lugaresi, E., Coccagna, G., Gambi, D., Berti-Ceroni, G., Poppi, M.: A propos de quelques manifestations nocturnes myocloniques. Rev. Neurol., 115: 547–555, 1966.
149. Lugaresi, E., Coccagna, G., Farneti, P., Mantovani, M., Cirignotta, F.: Snoring. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 39: 59–64, 1975.
150. Mancina, G., Bacelli, G., Adams, D. B., Zanchetti, A.: Vasomotor regulation during sleep in the cat. Amer. J. Physiol., 220: 1086–1093, 1971.
151. Markand, O. N., Dyken, M. L.: Sleep abnormalities in patients with brain stem lesions. Neurology, Vol. 26. pp. 769–776, 1976.

152. Maxion, H., Schneider, E.: Alkoholdelir und traumschlaf, *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 214: 116–126, 1971.
153. McGinty, D. J., Serman, M. B.: Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. *Science*, 160: 1253–1255, 1968.
154. Meddis, R., Pearson, A. J. D., Langford, B.: An extreme case of healthy insomnia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 35: 213–214, 1973.
155. Monnier, M.: Le sommeil experimental et sa transmission humorale, *Actualites neurophysiol.*, 5: 203–237, 1964.
156. Monod, N., Curzi-Dascalova, L.: Les états transitionnels de sommeil chez le nouveau-né à terme. *Rev. D'EEG Neurophysiol. (Paris)*, 3: 87–96, 1973.
157. Morgane, P. J., Stern, W. C.: Chemical anatomy of brain circuit in relation to sleep and wakefulness. In *Advances in Sleep Res. (E. Weitzman Ed.)* vol. 1., New York, 1974.
158. Moruzzi, G.: Synchronizing influences of the brain-stem and the inhibitory mechanisms underlying the production of sleep by sensory stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol., Suppl.* 13: 231–253, 1960.
159. Moruzzi, G.: The historical development of the deafferentation hypothesis of sleep. *Proc. Amer. Philos. Soc.*, 108: 19–28, 1964.
160. Moruzzi, G.: The sleep-waking cycle. *Ergeb. Physiol.*, 64: 1–165, pp. 25–36, 1972.
161. Moruzzi, G., Magoun, H. W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1: 455–473, 1949.
162. Mouret, J., Froment, J. L., Bobillier, P., Jouvet, M.: Etude neuropharmacologique et biochimique des insomnies provoquées par la parachlorophénylalanine. *J. Physiol. (Paris)*, 59: 463–464, 1967.
163. Mouret, J. R., Renaud, B., Quenin P., Michel, D., Schott, B.: Monoamines et régulation de la vigilance. I. Apport et interprétation biochimique des données polygraphiques. *Rev. Neurol.*, 127: 139 Bobillier, P., Jouvet, M.: Etude neuropharmacologique et biochimique des 155, 1972.
164. Muzet, A., Naitoh P., Johnson, L. C., Townsend, R. E.: Body movements in sleep during 30-day exposure to tone pulse. *Psychophysiology*, Vol. 11. No. 1. p. 27 Bobillier, P., Jouvet, M.: Etude neuropharmacologique et biochimique des 34, 1974.
165. Naitoh, P., Dement, W.: Sleep deprivation in humans. In: *Handbook of Electroenceph. and Clin. Neurophysiol. (ed.): A. Remond (Vol. 7. Part A, EEG and Sleep) ed. P. Passouant*, pp. 46–50, 1975.

166. Naquet, R., Denavit, M., Albe-Fessard, D.: Comparasion entre le role du subthalamus et celui des différentes structures bulbo-mésencéphaliques dans le maintien de la vigilance. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 20: 149–164, 1966.
167. Nauta, W. J. H.: Hypothalamic regulation of sleep in rat. *Experimental Study*, *J. Neurophysiol.*, 9: 285–316, 1946.
168. Ornitz, E. M., Ritvo, E. R., Ranman, L. M., Lee, Y. H., Carr, E. M., Walter, R. D.: The auditory evoked response in normal and autistic children during sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 25: 221, 1968.
169. Oswald, I.: Falling a sleep open-eyed during intense rhythmic stimulation. *British Med. J.*, 1: 1450–1455, 1960.
170. Oswald, I.: *Sleeping and Waking*. Elsevier, 1962.
171. Oswald, I.: Pharmacology of sleep. In: *Handbook of Electroenceph. and clin. Neurophysiol.* Vol. 7. Part A, EEG and Sleep (ed. P. Passouant), pp. 90–93, 1975.
172. Oswald, I., Taylor, A. M., Triesman, M.: Discriminative Responses to stimulation during human sleep. *Brain*, vol. 83. part III., pp. 440–453, St. Martin's Press, Inc. N. Y., 1960.
173. Paillard, J.: *Réflexes et régulations d'origine proprioceptive chez l'homme*. These, Arnette, Paris, 1955.
174. Pappenheimer, J. R., Miller, T. B., Goodrich C. A.: Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleepdeprived goats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 58: 513–518.
175. Parmeles, A. H. jr.: Ontogeny of sleep patterns and associated periodicities in infants. Pre- and postnatal Development of the Human Brain. *Mod. Probl. Paediat.* Vol. 13., pp. 298–311, Karger, Basel, 1974.
176. Passouant, P.: EEG and sleep. *Electro-Clinical Semiology. Handbook of Electroenceph. and Clin. Neurophysiology*, Vol. 7. Part A, pp. 4–11, 1975.
177. Passouant, P.: EEG and Sleep. *Neurological Diseases and Sleep. Handbook of Electroenceph. and Clin. Neurophysiology*, Vol. 7. Part A, pp. 66–73, 1975.
178. Passouant, P., Cadilhac, J.: Les rythmes theta hippocampiques au course du sommeil. In: P. Passouant (Ed.) *Physiol. de l'hippocampe*. C. N. R. S., Paris, pp. 331–350, 1962.
179. Passouant, P., Candilhac, J., Baldy-Moulinier, M.: *Physiopathologie des hypersomnies*. *Rev. Neurol.*, Paris, Tome, 116: 585–629, 1967.
180. Passouant, P., Cadilhac, J., Delange, M.: Indications apportées par l'étude du sommeil de nuit sur le physiopathologie de épilepsies. *Int. J. Neurol.*, 5: 207, 1965.
181. Passouant, P., Passouant-Fontaine, Th., Cadilhac, J.: L'influence de l'hyperthyroïdie sur le sommeil; Étude clinique et expérimentale. *Rev. Neurol.*, 115, 353–366, 1966.

182. Passouant, P., Ribstein, M., Cadilhac, J.: Les privations de sommeil avec mouvements oculaires par les antidepresseurs. 24e Réunion Neurologique Internationale, Paris, 1972. *Rev. Neurol.*, 127: 173–192, 1972.
183. Pavlov, I. P.: Előadások a nagyagy-féltekék működéséről. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1953.
184. Pessah, M., Roffwarg, H.: Middle ear nucle activity during sleep – important new phasic phenomenon. *Psychophysiol.*, 9: 127, 1972.
185. Petre-Quadens, O., De Barsy, A., Devos, J., Sfaello, A.: Sleep in pregnancy: evidence of fetal sleep characteristics. *J. Neurol. Sci.*, 4: 600–605, 1967.
186. Petitjean, F., Jouvet, V.: Hypersomnie et augmentation de l'acide 5-hydroxy-indole acétique cérébral par lésion isthmique chez le chat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1964: 2288–2293, 1970.
187. Piéron, H.: Le probleme physiologique du sommeil. Paris: Masson and Cie., pp. 520, 1913.
188. Pompeiano, O.: Sleep mechanisms, basic mechanisms of the epilepsies. Little Brown and Co. Eds.: Jasper, Ward, Pope, pp. 453–479, 1969.
189. Pompeiano, O.: Mechanisms os sensorimotor integration during sleep. *Progress in Physiological Psychology*, Academic Press, New York, pp. 1–87, 1970.
190. Pompeiano, O., Morrison, A. R.: Vestibular influences during sleep. I. Abolition of therrapid eye movements of desynchronized sleep following vestibular lesions. *Arch. Ital. Biol.*, 103: 569–595, 1965.
191. Pompeiano, O., Swett, J. E.: EEG and behavioral manifestations of sleep induced by cutaneous nerve stimulation in normal cats. *Arch. Ital. de Biol.*, Vol. 100: 311–342, 1962.
192. Puizillout, J. J., Foutz, A. S.: Characteristics of the experiment reflex sleep induced by vago-aortic nerve stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 42: 552–563, 1977.
193. Rechtschaffen, A., Kales, A.: A manuel of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1968.
194. Rechtschaffen, A., Maron, L.: the effect of amphetamine on the sleep cycle. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 16: 438–445, 1964.
195. Renault, J.: Monoamines et sommeil. Role du système du raphé et de la sérotonine cérébrale dans l'endormissement. *These de Médecine*, Université Lyon, pp. 140, 1967.
196. Roth, B.: Narcolepsy and Hypersomnia. In: *Sleep Disorders* ed.: William, R. L., A Wiley Medical Publ., pp. 29–59, 1978.
197. Roth, M., Shaw, J., Green, J.: The form, voltage, distribution and physiological significance of the K-complex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 8: 385–402, 1956.

198. Rubinstein E. H., Sonnenschein, R. R.: Sleep cycles and feeding behaviour in the cat; role of gastrintestinal hormone. *Acta Client. Venez*, 22. Suppl. 2., pp. 125–128.
199. Salzarulo, P., Pecheux, M. G., Lairy, G. C.: A vectooculographic approach to fast sleep eye movements in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 34: 539–542, 1973.
200. Sassin, J., Parkee, D., Mace, J., Gothin, R., Johnson, L., Rossman, L.: Human growth hormone release relation to slow-wave sleep and sleep-waking cycle. *Science*, 1965: 513–515, 1969.
201. Sawyer, C. H., Kawakami, J. E., Markee, J. E., Everett, J. W.: Physiological studies on some interactions between the brain and the pituitary axis in the rabbit. *Endocrinology*, 65: 614–668, 1959.
202. Schaff, G., Marbach, G.: Recherche d'une méthode d'évaluation de la quantité de sommeil. I. Influence de la privation de sommeil sur différentes expressions quantitatives de la motilité spontanée du dormeur. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 154: 202–206, 160.
203. Schieber, I. P., Muzet, A., Ferrière, P. J. R.: Les phases d'activation transitoire spontanées au cours du sommeil normal chez l'homme. *Arch. Sci. Physiol.*, 25: 443–465, 1971.
204. Schneider, D.: Spatio-Temporal properties of rapid eye movements in human REM sleep. *Waking and Sleeping*, 2: 63–67, 1978.
205. Schoenenberger, G. A., Maier, P. F., Tobler, H. J., Wilson K. and Monnier, M.: The delta EEG (sleep) – inducing peptide (DSIP). XI. Amino-acid analysis, sequence, synthesis and activity of the mono-peptide. *Pfluegers Arch.*, 376: 119–129, 1978.
206. Schoenenberger, G. A., Monnier, M.: Characterization of a delta – electroencephalogram (-sleep) – inducing peptide: *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 74: 1282–1286, 1977.
207. Scollo-Lavizzari, G., Pralle, W., De la Cruz, N.: Activation effects of sleep deprivation and sleep in seizure patients: An electroencephalographic study. *Europ. Neure.*, 13: 1–5, 1975.
208. Scott, F. B.: The surgical treatment of erectile impotence. *Sleep Disorders* (eds. R. L. Williams, I. Karacan), pp. 401–409, 1978.
209. Shute, C. C. D., Lewis, P. R.: The ascending cholinergic reticular system: neurocortical, olfactory and subcortical projections. *Brain*, 90: 497–520, 1967.
210. Sinha, A. K., Smyths, K., Zarcone, V. P., Barchas, J. D., Dement, W. C.: Human sleep-electroencephalogram: A damped oscillatory phenomenon. *J. theor. Biol.*, 35: 387–393, 1972.
211. Snyder, F., Hobson, J. A., Goldfrank, F.: Blood pressure changes during human sleep. *Science*, 142: 1313–1314, 1963.
212. Serman, M. B., Clemente, C. D.: Forebrain inhibitory mechanisms: Sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Neurol.*, 6: 103–117, 1962.

213. Takahashi, Y.: Growth hormone secretion during sleep: A review, *Biol. Rhythms in Neuroendocrine Activity*. Kawakami (ed.) Igaku-Shoin, Tokyo, pp. 316–325, 1974.
214. Tringer, L.: Depressziós betegek kezelése alvásmegvonással. *Igedgyógy. Szemle*, 30. 112–126, 1977.
215. Ujszászi, J., Halász, P.: Late component variants of single auditory evoked responses during NREM sleep stage 2 in man. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 64: 260–268, 1986.
216. Velok, G., Passouant, P., Cadilhac, J., Baldy-Moulinier, M.: Données Polygraphiques sur les insomnies. *Rev. Neurol. (Paris)*, 119: 269–278, 1968.
217. Vogel, G. W., Traub, A. C.: Further studies on REM deprivation of depressed patients, *Psychophysiol.*, 5: 239, 1968.
218. Vogel, G. W., Thurmond, A., Gibbons, P., Sloan, K., Boyd, M., Walker, M.: REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Arch. Gen. Psychiatry*, 32: 765–777, 1975.
219. Wilkus, R. J., Harvey, F., Moretti Ojemann, L. et al: Electroencephalogram and sensory evoked potentials. *Arch. Neurol.*, 24: 538–544, 1971.
220. Williams, H. L., Salmay, A.: Alcohol and Sleep. In: Kissin, B., Begleiter, H. (eds.): *The biology of alcoholism*. Vol. 2. Physiology and Behaviour, Plenum Press, N. Y., pp. 435–483, 1972.
221. Williams, R. L., Agnew, H. W. jr., Webb, W. B.: Sleep patterns in young adults: an EEG study. *Neurophysiol.*, 17: 376–381, 1964.
222. Williams, R. L., Karacan, I., Hirsch, C. J.: *Electroencephalography (EEG) of human sleep*. New York: John Wiley and Sons, 1974.
223. Wurtz, R. H.: Steady potential shifts during arousal and deep sleep in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 18: 649–662, 1965.
224. Wyatt, R. J., Engelman, K., Kupfer, D. J., Scott, J., Sjoerdsma, A., Snyder, F.: Effects of parachlorophenylalanine on sleep in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 27: 529–532. 1969.
225. Wyatt, R. J., Kupfer, D. J., Scott, J., Robinson, D. S., Snyder, E.: Longitudinal studies of the effect of monoamine oxidase inhibitors on sleep in man. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 15: 236–244, 1969.