

Bódizs Róbert

**ALVÁS, ÁLOM,
BIORITMUSOK**

Medicina Könyvkiadó Rt. • Budapest, 2000

Lektorálta
Dr. Halász Péter

© Bódizs Róbert, 2000



ISBN 963 242 615 0

A könyv bármely részének másolása, beleértve a fénymásolást, a hangfelvételt vagy mágneses adatrögzítőn történő tárolását, csak a kiadó írásbeli engedélye alapján lehetséges.

MEDICINA

A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója

Felelős szerkesztő: Érdi Tamásné

Műszaki szerkesztő: Windberg László

Az ábrákat rajtolta: Olgay Gézőné

A fedelet tervezte: Székely Edith

Nyomdai előkészítés: Kelemen András

Terjedlem: 25,75 (A/5) ív

Azonosító szám: 1609

TARTALOM

ELŐSZÓ	13
BEVEZETÉS: ALVÁS, ÁLOM, TUDOMÁNYOK ..	15
1. ALVÁS ÉS ÁLMOSSÁG	21
1.1. Az álmoság pszichofiziológiája	21
1.2. Az álmoság mint az ébren töltött idő függvénye: az alvásfaktorok	32
1.2.1. Piéron kísérlete	32
1.2.2. A muramil-peptidek, az interleukin-1 és a tumornekrózis faktor	33
1.2.3. Sleep-Promoting Substance (SPS)	37
1.2.4. Az adenzin	40
1.2.5. Delta-alváást indukáló peptid (DSIP)	41
1.3. Az álmoság mint a napszak függvénye: cirkadián ritmusok	44
1.4. Biológiai órák az agyban: a látóideg-kereszteződés fölötti mag	47
1.5. A kora délutáni álmoság	49
1.5.1. Gasztrointesztinális eredetű hipnogén peptidek	51
1.5.2. A cirkaszemidián ritmus	52

1.6.	Az álomosság ultradián ritmusa	54
1.7.	Az álomosság görbéje és a melatonin	56
1.8.	Hány óra egy nap?	60
1.9.	Időtagoló tényezők, szorongás, depresszió ..	62
1.10.	Cirkadián ritmusok az emlékezeti funkciókban	63
1.10.1.	Munkamemória és rövid távú megőrzés	63
1.10.2.	Hosszú távú megőrzés	65
1.10.3.	Szemantikus kategorizáció	68
1.11.	Műszakváltás és időzóna-átlépés	69
1.12.	Mi minden álmosít még?	71
1.12.1.	Sötétség és melatonin	71
1.12.2.	Monotónia	71
1.12.3.	Fizikai munka és magas hőmérséklet	72
1.12.4.	Vírusfertőzések és interferon	73
1.13.	Álomosság és álmatlanság. Hogyan lehetséges?	73
Az 1. fejezet összefoglalása		74
2.	AZ ALVÁS SZERKEZETE ÉS AZ ÁLMODÁS PSZICHOBOLÓGIÁJA	77
2.1.	Az alvás szerkezete és az ébredési készség ...	78
2.1.1.	Az alvás makrostruktúrája	78
2.1.1.1.	A cirkadián komponens	78
2.1.1.2.	A cirkaszemidélián komponens	80
2.1.1.3.	Az ultradián komponens	83
2.1.1.4.	Az alvásszerveződés makroszintje	93
2.1.2.	Az alvás mikrostruktúrája	100
2.1.2.1.	A K-komplexusok	102
2.1.2.2.	Lassú szinkronizációval kísért mikroébredések	106
2.1.2.3.	Mikroébredések	110
2.1.2.4.	Alvási orsók	113
2.1.2.5.	PGO-hullámok és szemmozgás-sorozatok	115
2.1.2.6.	Az alvásszerveződés mikroszintje	118

2.2.	„Alvásközpontok” az agyban és az alvás idegélettana	125
2.2.1.	Az alvás-ébrenlét ciklus	125
2.2.2.	A REM-alvás paradox jellege	129
2.2.3.	Az ultradián alvásciklusok és a kölcsönös interakció elmélete	130
2.2.4.	Az excitatórikus aminosavak és a REM-on rendszer	134
2.2.5.	Gamma-aminovajsav	136
2.2.6.	A melatonin, az arginin- vazotocin és a REM-alvás	137
2.2.7.	Prolaktin	141
2.2.8.	A vazóaktív intesztinális polipeptid és más REM-alvásfaktorok	141
2.2.9.	A növekedési hormontengely és a szomatosztatin	145
2.2.10.	Adenozin	146
2.2.11.	Oxidatív metabolizmus	147
2.3.	Gyors szemmozgások és álmok	148
2.4.	Ritmikus álmodás	152
2.4.1.	Hipnagóg hallucinációk	152
2.4.2.	A NREM-mentáció	156
2.4.3.	Tulajdonképpeni álmok	160
2.4.4.	Az álmodás ritmusa	161
2.4.5.	A fantáziálás ritmusa	162
2.5.	Az álmodás mechanizmusa és az álmok formája	165
2.5.1.	Az agy álmodási üzemmódja	165
2.5.2.	Az álmok bizarrsága	170
2.5.3.	Az álommozgások	177
2.5.4.	Formai elemzés és álomlogika	178
2.5.5.	Érzékszervi modalitások	189
2.5.6.	Az álombeli beszéd	192
2.5.7.	Az álmok felejtése	194
2.6.	Az álmok tartalma	197
2.6.1.	Iteratív jelleg	197
2.6.2.	Kísérleti próbálkozások, tartalmi kategóriák	198

2.6.3.	Személyes jelleg	205
2.6.4.	Álomfejtés: mire jó és mire nem?	206
2.7.	Az álmodás ontogenezeise: álom és értelem	213
2.7.1.	Testi állapotok és állati szereplők (3–5 éves kor)	213
2.7.2.	Kinetikus reprezentációk és narrativitás (5–7 éves kor)	216
2.7.3.	Tartalmi koherencia és aktív enábrázolás (7–9 éves kor)	216
2.7.4.	Alkotó képzetek és nemi különbségek (9–13 éves kor)	217
2.7.5.	Absztrakt jelenetek és idealizált valóság (13–15 éves kor)	218
A 2.	fejezet összefoglalása	219
3.	AZ ALVÁS SZEREPE	227
3.1.	Az alvás mint pihenés	227
3.1.1.	Az alvás mint energiamegtakarítás és adaptív válasz	227
3.1.2.	Az alvás mint újjáépülés: a restaurációs hipotézis	230
3.2.	A REM-alvás viszonylagos önállósága: REM-funkciók	234
3.2.1.	A REM-nyomás és feltételei	234
3.2.2.	Hangulati restauráció és a stresszel való megküzdés	238
3.2.3.	REM-alvás és memória	240
3.2.3.1.	<i>Korai állatkísérletek: elkerülő tanulás</i>	241
3.2.3.2.	<i>Humán vizsgálatok: negatív emocionális tónusú emlékek és implicit memória</i>	243
3.2.3.3.	<i>Mechanizmusszintű vizsgálatok</i>	247
3.2.3.4.	<i>A REM-alvások ablakok</i>	254
3.2.4.	Az öröklött mozgásminták genetikai programozása	258
3.2.5.	Idegrendszeri érés	261
3.2.6.	REM-funkciók, álmok és játék	264

3.3.	Egy egységes elmélet: a neurális hálózatok dinamikus stabilizációja	267
3.3.1.	További kísérleti adalékok	272
3.3.2.	Implikációk az álmok kutatás területén	275
A 3.	fejezet összefoglalása	276
4.	AZ ALVÁS MINT ÖSZTÖN: SZEMÉLYES FELFOGÁS	279
4.1.	Az etológiai ösztönfogalom	279
4.2.	Az alvás – öröklött mozgásminta	282
4.3.	Aktivitás-specifikus fáradékonyság és duzzasztás	286
4.4.	Az alvás kulcsingerei és öröklött kiváltó mechanizmusa	287
4.5.	Az alvás mint egységes egésztől viszonylag független építőkő	291
4.6.	Szorongás és alvás etológiai perspektívában	292
4.7.	Az álmatlanság elleni módszerek hatásmechanizmusának etológiai elemzése	293
4.7.1.	Az alvás akcióspecifikus potenciáljának fokozása	293
4.7.2.	A kulcsingerhatások fokozása	294
4.7.3.	Az alvás öröklött mozgásmintájának anticipációja	297
4.7.4.	Az elalvás előtti szorongás csökkentése	297
A 4.	fejezet összefoglalása	301
5.	ALVÁSZAVAROK	303
5.1.	Disszomniák	303
5.1.1.	Az inszomniáról általában	305
5.1.2.	A pszichofiziológiai és a pseudoinszomnia	309
5.1.3.	Gyermekkor-specifikus inszomniák	313
5.1.4.	Időskori alvászavar	316
5.1.5.	A periodikus lábmozgások és a nyugtalan láb szindróma	320

5.1.6.	Alvás közbeni légzési elégtelenség: alvási apnoe-szindróma	322
5.1.7.	Narkolepszia	326
5.1.8.	Pszichogén álmoság	331
5.1.9.	Cirkadián ritmuszavarok: a késleltetett és a siettetett alvásfázis szindróma	332
5.1.10.	Rekurrens hiperszomnia (Kleine-Levin szindróma)	335
5.2.	Talamikus degeneráció és alvás: fatális familiáris inszomnia	336
5.3.	Paraszomniák	338
5.3.1.	Szomnambulizmus (alvajárás)	339
5.3.2.	Félelmes éjszakai fölriadások	342
5.3.3.	Enuresis nocturna	344
5.3.4.	REM-alvások viselkedészavar	345
5.3.5.	Hirtelen csecsemőhalál szindróma	347
Az 5. fejezet	összefoglalása	349
6.	PSZICHOPATOLÓGIA	351
6.1.	Szorongásos zavarok	352
6.1.1.	Generalizált szorongás	352
6.1.2.	Pánikbetegség	355
6.1.3.	Poszttraumás stressz szindróma	356
6.2.	Depresszió	358
6.2.1.	A depressziósok alvása, álmai és bioritmusai	358
6.2.2.	A depresszió alváskorlátozásos terápiái	364
6.2.2.1.	A szelektív REM-depriváció antidepresszív hatása	364
6.2.2.2.	A teljes alvásmegvonás antidepresszív hatása	368
6.2.2.3.	A részleges alvásmegvonás antidepresszív hatása	370
6.2.3.	A téli depresszió és más hiperszomniával társuló depresszióformák	370
6.3.	Szkizofrénia	373
6.3.1.	Szkizofrén alvás	373
6.3.2.	Szkizofrén álmok	375
A 6. fejezet	összefoglalása	377

7.	PSZICHOFARMAKOLÓGIA	379
7.1.	Benzodiazepin-származékok	380
7.1.1.	Hatásmechanizmus	380
7.1.2.	Hatások, mellékhatások, farmakokinetika	382
7.1.3.	Orvosi felhasználás	389
7.2.	Zolpidem	392
7.3.	Barbiturátok	393
7.4.	Egy új altató: a melatonin	395
7.5.	A narkotikumok és a művi altatás	397
7.6.	Etilalkohol	401
7.7.	Antidepresszánsok	406
7.7.1.	Monoaminoxidáz (MAO)-gátlók	406
7.7.2.	Heterociklikus antidepresszánsok	409
7.8.	Szerotoninerg anxiolitikumok	416
7.9.	Kolinerg agonisták és antagonisták	418
7.10.	Dopamin-agonisták és antipszichotikumok	420
7.11.	Béta-blokkolók	422
7.12.	Hisztamin-antagonisták	423
7.13.	Metilxantinok	424
7.14.	Amfetamin-származékok és kokain	427
7.15.	Opioidok	432
7.16.	LSD és más hallucinogének: mesterséges álmok	433
A 7. fejezet	összefoglalása	436
ZÁRSZÓ:	AZ ALVÁS JÖVŐJE	437
IRODALOM		441
TÁRGYMUTATÓ		499

ELŐSZÓ

Ezt a könyvet szerzője valahol Erdélyben kezdte el, és Budapesten fejezte be. Amikor Bódizs Róbertet megismertem, ennek a könyvnek az első kéziratát tette le az asztalomra mintegy névjegy helyett. Elolvastam és meglepődtem, hogy egy akkor még teljesen ismeretlen fiatalember, aki Romániában éppen hogy elvégezte a pszichológia szakot, ilyen átlátással rendelkezik egy olyan területen, ami számos határterület – idegélettan, pszichológia, pszichiátria, neurokémia, kronobiológia, etológia – integrálását igényli. Azóta már munkatársak vagyunk, és közelről láthatom, hogyan hatol be Bódizs Róbert egy-egy tudományterületre, és hogyan sajátítja el, teszi magáévá a tudást és alakítja ki saját kutatási területeit.

A szerző azt a nem kis feladatot tűzi maga elé, hogy az alvás neuro- és kronobiológiáját, pszichológiáját és az alvási rendellenességek, valamint kezelésük neurológiai, pszichiátriai és farmakológiai vonatkozásait didaktikailag szétválasztva, ugyanakkor összefüggésrendszerüket is láttatva a maga komplexitásában ismertesse jelenlegi tudásunk hol csak pislákoló, hol tisztán világitó fényében.

Az éberség, az alvás és az álmodás életünk három létformája egyben agyunk háromféle üzemmódja, amelyek szigorúan előírt program mentén váltják egymást. Ezek egyben öntőformái

mind a fiziológias mind a patológiás történéseknek, amelyek egyúttal vissza is hatnak rájuk.

Az alvás és ébrenlét mai élettana szorosan összefügg az agyműködésről kialakított legkorszerűbb ismeretekkel, amelyeket a funkcionális képalkotó eljárások és az elektrofiziológia segítségével nyertünk. A kronobiológia, a bioritmusok tana ma már egyre jobban megismeri az életünk ritmicitását irányító agyi szabályozás mechanizmusait. Az álmodás létünk egyik nagy rejtélye jelenleg is, noha már jól ismerjük azokat az agyi biokémiai üzemmódokat, amelyek keletkezésének feltételeit megteremtik, de még ma sem tudjuk, vajon az agyműködés sajátos melléktermékével vagy „üzenet”-tel van dolgunk.

A könyv erőssége egyfajta pszichofiziológiai szemlélet, amely lehetővé teszi, hogy ne csak ismertesse a releváns kutatásokat, hanem sok helyen összefüggéseiket alkotóan értelmezze is.

Közel áll a könyv hozzám azért is, mert 18 évvel ezelőtt az „Alvás és alvászavarok” című könyvem megjelentetésével hasonló kísérletet tettem – akkor talán még túlságosan korán –, és ezt a könyvet annak egy kibővített, korszerűsített, rokon gondolkodású folytatásként üdvözölhetem egy ma már fogadókészebb olvasótábor számára.

Mindazok számára ajánlom a munkát, akik avatott vezetőt kívánnak ahhoz, hogy az alvás mibenlétéről, és szerepéről gondolkodjanak, valamint azoknak, akiket a pszichológia és az agyműködés összefüggései érdekelnek, de azok számára is, akik új ismereteket kívánnak szerezni az alvászavarok gyógyításához vagy a pszichofarmakológia és az alvás határterületei iránt érdeklődnek.

Budapest, 2000 januárjában

Dr. Halász Péter
egyetemi tanár

BEVEZETÉS: ALVÁS, ÁLOM, TUDOMÁNYOK

Egy 70 éves kort megért ember tulajdonképpen kb. csak 47 évig volt tudatosan is jelen a világ eseményeinél. A fennmaradó 23 évet általában csendben és sötétben, lehunyt szemmel és a világtól elfordulva, alvással töltötte. 23 év nem kis idő, érdemes tehát föltenni a kérdést: mi történt ebben a 23 évben? A kérdésre adott megtévesztően sokszínű válasz egyik tudományos formáját tartja kezében az olvasó. A válasz nem könnyű és távolról sem kielégítő. Mégis meg kell próbálkoznunk vele, mert emberünk esetleg sokallhatja ezt az időt, és nem utolsósorban őt is érdekli a válasz. Érdekli azért is, mert az a kevés, amire ebből a 23 évből emlékszik, meglehetősen különös és zavarba ejtő élményekre (az álmokra) vonatkozik. Vagy azért, mert ebből a mindenféle módosult tudatállapotok legtermészetesebbikéből „magához térve” gyakran kellemes felüdülést, olykor meg legyűrhetetlen bágyadtságot érzett. Meg azért is, mert néha, amikor éppen fontos dolga akadt volna, a természet félreismerhetetlen módon tudtára adta, hogy átmenetileg mindenfelől kell hagynia, hogy átadhassa magát ennek a különös állapotnak. És különben is, az egész olyan beláthatatlan és misztikus, ugyanakkor felismerhető módon kapcsolódik az ébren töltött 47 évhez. Például azért, hogy emberünk gondosan megválasztotta, kivel osztja meg fekvőhelyét, vagy olyasmiről álmodott, ami ébrenlét közben is foglalkoztatta. Ebből már

kiderül az is, hogy válaszunk az ébren töltött 47 évvel is kapcsolatban fog állni.

A válasz azonban nem csak emiatt szövevényes. Emberünk ugyanis tévedhet akkor, amikor az álomélmények részarányát kísérli meg fölbecsülni a szóban forgó 23 éven belül. Nemcsak egy két tovaszálló kusza képzetről van ugyanis szó, hanem éjszakánként kb. 2 órányi áloméletről, ami mintegy 6 évre (azaz 2000 napra vagy 50 000 órára) rúg. Válaszunkban tehát erről is számot kell adnunk. Nem beszélve arról, hogy nemcsak ennek a 6 évre rúgó áloméletnek a történetei estek a felejtés áldozatául, hanem jóval egyszerűbb, kellemesebb és hétköznapibb gondolatok és emlékek is, amik szinte folyamatosan társultak emberünk álommentes alvásához.

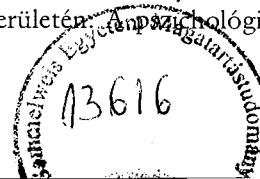
Válaszunkban ki kell térnünk arra, hogy mindennek mi az értelme és értéke, mi a szerepe, mi az, amire a természet ennyi időt fordít? Nem feledkezhetünk meg az alvás mibenlétének kérdéséről sem, vagyis megkíséreljük meghatározni ezt a jelenséget, és kitérünk a lehetséges zavaraira és befolyásolási módok zataira is.

Mint előrebocsátottam, a válaszadás alapvetően tudományos-kísérleti megközelítésű lesz. A könyv másik jellemzője egy olyan interdiszciplináris megközelítési mód, ami nem határolja el a molekuláris biológia, az idegélettan és a lélektan tényeit. Ez közhelynek tűnhet, hiszen a pszichobiológiai integráció gondolata szinte egyidős a pszichológiával; csak hogy az ezzel kapcsolatos elméletek és a belőle következő pszichobiológiai kísérleti kutatás sajnálatos előítéletek miatt sokáig váratt magára. Nem tudom miért, de a legtermékenyebb kezdeményezések ellenére, még az agy évtizedében (a '90-es években) is, sok helyen nehezen törik meg a jég. Ezért furcsának tűnhet, hogy egyazon könyv egyazon oldalán, egyazon szerző tollából molekulákról, idegvégződésekről, agyi lebenyekről, álmokról, emlékekről és hangulatokról egyszerre essék szó. Nem elég azt mondani, hogy a pszichikum az agy funkciója, hanem érteni is kell az agykutatáshoz, ellenkező esetben

ugyanis a fenti kijelentés haszontalan verbális formulává merevedik.

Azt azonban el kell ismerni, hogy az alváskutatás mindig is szerencsésebb területe volt a pszichobiológiai integrációnak, hiszen az alvás és az álmodás folyamatának nyomon követése elektrofiziológiai ismeretek és módszerek birtoklását feltételezi. Ez a terület kezdettől fogva az elektrofiziológusok kezében volt, függetlenül attól, hogy az egyes vizsgálatok inkább fiziológiai-orvosi vagy pszichológiai ihletettségűek voltak. Az eredmények mindig tartalmaztak fiziológiai elemeket is, amelyekről a pszichológusok nem tekinthettek el, és viszont: a fiziológusokat is érdekelték a „szemük előtt zajló” álmodási folyamat részletei. Ez megtermékenyítőleg hatott a kutatásra, és az alvás-álmodás témakör valóságos sarkkövévé vált az ún. agy-elme (vagy tágabb értelemben a test-lélek) problémának. Az agy és az elme viszonyába nyert bepillantásunk már csak azért is sokat köszönhet a modern alváskutatásnak, mert egy természet adta tesztelési-vizsgálati lehetőséggel állunk itt szemben. Az elme megváltozott munkamódját az agy megváltozott munkamódja kíséri. Lehetőség nyílik tehát a kettő közötti összefüggést közelebből is megvizsgálni. Sőt a témakörnek még ennél is szélesebb körű vonatkozásai vannak, amennyiben figyelembe vesszük, hogy az ember alvása nem tér el lényegileg más emlősök alvásától. Ugyanakkor az alvás evolúciója jól nyomon követhető a törzsfejlődés (filogenezis) egyes szintjein. Ez az ember ösztönéletének etológiai megközelítésétől az állatok esetleges áloméletéig számos kérdést fölvet. Vagyis egy olyan kutatási területről és természeti jelenségről van szó, amelyben az evolúcióelmélet, az etológia, valamint az idegélettan és a pszichológia legkülönbözőbb ágazatai összpontosulnak és az ezeknek megfelelő jelenségek maximális hangsúlyt kapnak.

Az interdiszciplinaritás és multidiszciplinaritás azonban a '70-es évek végétől kezdve bizonyos szempontból alábbhagyott az alváskutatás területén, a pszichológia különböző informá-



cióelméleti irányzatok hatására kivonta legjobb erőit az alvászutató területéről. Így az alvászlaboratóriumokban magukra maradt biológusok és orvosok felvilágosultságától és pszichológiai képzettségétől függött az alvás szubjektív aspektusainak további kutatása. Még így is születtek persze lényeges megfigyelések és termékeny elméletek, de a helyzet egyoldalúsága egyértelműen a haladás rovására ment. Pedig hát az álmoság, az álmok, az álmokra való emlékezés, az alvás és az emlékezés kapcsolata vagy az alvás utáni hangulat kérdése nagyon is pszichológiai témák, mégis – kevés kivételtől eltekintve – ezeket ma csak biológusok vizsgálják; olyannyira így van ez, hogy ezek a mindannyiunkat érintő témák sovány fejezetekké szűkültek a pszichológiai könyvek hasábjain.

A magam részéről megkísérlek megálljt parancsolni ennek a lényegében dualisztikus szemléletnek, és arra törekszem, hogy minél kevésbé hasítsak diszciplínákká egy amúgy szemmel láthatóan egységes jelenséget: az alvást. Ez a hozzáállás feltételezi az empirikus vizsgálatok előnyben részesítését, vagyis elsősorban az alvászutató kézzelfogható eredményeit, illetve az azok közötti – további tényekkel igazolt – összefüggéseket igyekszem bemutatni, föltárni. Átfogó elméletekkel csak olyan mértékben foglalkozom, amennyiben azok valóban átfogóak, és képesek átlépni a tudományágak közötti határokat. Az elkülönült iskolák és irányzatok előfeltevéseinek taglalása pedig végképp nem tartozik a jelen könyv céljai közé.

Az empirikus megközelítésből következően számos szakirodalmi hivatkozást vagyok kénytelen mellékelni, hiszen a bemutatott megfigyelések mindig valamilyen kutatóhoz vagy kutatócsoporthoz kapcsolódnak. Amennyiben az illető témakör jobban hozzáférhető – esetleg magyar nyelvű – összefoglaló művekben is fellelhető, úgy azt külön igyekszem jelezni.

Minden szakkönyvvel kapcsolatban fölmerül az elmélet és a gyakorlat egymáshoz való viszonya és részaránya. Mint az

eddigiekből is kiderült, e könyv megírásakor elsősorban elméleti kérdésfeltevésnek vagy episztemológiai motivációnak engedelmesskedtem, vagyis elsősorban a „mi van?” kérdésre kerestem a választ. Csakis így láttam megvalósíthatónak, hogy önálló, összefoglaló jellegű fejezet szülessen a normálélettani álmoság legkülönbözőbb aspektusairól, vagy az álmodással kapcsolatos kísérleti kutatásokról, amelyeknek eredményei az említett diszciplináris elkülönülés miatt a legkülönbözőbb profilú folyóiratok és szakkönyvek oldalain, egymástól nagymértékben elszigetelve léteznek. Amennyiben ugyanis az alvászutatóban nagyrészt orvosok tevékenykednek, úgy ez érthetően a patológiára helyezi a hangsúlyt, és a normálélettani jelenségek csak halvány háttérként, minden szakember által csak részleteiben ismertén „élnek tovább”. Pedig hát az álmoság, az alvás és az álmodás nem elsősorban patológiai kérdések.

Ugyanakkor természetes az az igény is, amelyik az elméleti ismeretek gyakorlati felhasználhatóságát követeli meg a szakembertől, nem beszélve arról, hogy a patológiai jelenségek nagyon fontos elméleti kérdéseket is fölvetnek. Ezért aztán a normálélettani alvásjelenségek mellett a főbb alvászavarok és a pszichiátriai kórfarmákkal társuló alvászavarok is helyet kapnak az elemzésben, miközben minden lehetséges ponton megkísérlek visszautalni az alapkutatásban kimutatott tényekre. A pszichiátriai gyakorlatban előforduló alvászavarok kiválasztása önkényesnek tűnhet, hiszen a belgyógyászati, endokrinológiai, neurológiai stb. zavarok szintén okozhatnak alvászavarokat. Egyrészt a pszichopatológia területe nagyon közelről kapcsolódik az alváshoz (gyakran a kezelés szintjén is: pl. az alvásmegvonás antidepresszív hatása), másrészt viszont igyekeztem rámutatni arra a közeli kapcsolatra, ami az alvás és az ébrenlét közötti szellemi élet között fennáll.

Az utolsó, a pszichofarmakológiáról szóló fejezetet igyekeztem elméleti és gyakorlati igényeknek egyaránt megfelelővé tenni. Elméleti, amennyiben a farmakológiai hatásmechaniz-

mus és az alvásra gyakorolt hatás összevetése alapján az alvást szabályozó rendszerek mibenlétéről sikerül ismereteket szerez-nünk. Gyakorlati, amennyiben az ismertett gyógyszerek, fogyasztási vagy élvezeti szerek alvásra gyakorolt hatása fontos szempont lehet a használatukkal kapcsolatos döntések tekin-tetében. Ez a fejezet ugyanakkor több szempontból is folytatása az előzőeknek. Egyrészt az alvászavarok, másrészt pedig a pszi-chiátriai kórformák kezelése is különböző pszichofarmakonok alkalmazását igényelheti, továbbá újabb ismeretek birtokába juthatunk az éber és az alvó agy működésének összefüggéseivel kapcsolatban.

I. ALVÁS ÉS ÁLMOSSÁG

I.1. Az álmoság pszichofiziológiája

Éber öntudatunk az alvással és a bioritmusokkal is csak az álmoság érzésén keresztül érintkeznek. Az alvást tehát csak mint álmoságot és reggeli felüdülést észleljük, álmainkat pedig keletkezésükkor a valósággal tévesztjük össze.

Mivel az alvásmegvonás fokozza, maga az alvás pedig csök-kenti az álmoságot, kézenfekvőnek tűnik ez utóbbit az alvásszükséglet szubjektív észleléseként definiálni (Broughton, 1989b; Pivik, 1991). Fiziológiai jegyei alapján az álmoság egyfajta „hibrid állapot”, mivel az ébrenlét és az alvás élettani jellegzetességeinek keveréke (Pivik, 1991). A tudatállapotok egyik legbizto-sabb markerének tekintett agyi EEG regisztrátumoknak például nincs egyetlen olyan tipikus frekvenciasávja sem, ami az álmos-ságot kíséri, hanem ehelyett a nagyfrekvenciájú és kis ampli-túdójú éber hullámokat mind gyakrabban megszakító, 10 s-nál rövidebb mikroalvási epizódok jelentkeznek (Oswald, 1962). Valószínűleg ezzel magyarázható az ébredéskori álmoság para-doxona, vagyis az az ellentmondás, ami a szervezet kielégített alvásszükséglete és az ennek ellenére jelentkező álmoság között fennáll. Az alvást fenntartó idegéletani mechanizmusok ugyan-is gyakran idéznek elő ilyen mikroalvási epizódokat, amit szub-jektíven álmoságként, tehát alvásszükségletként élünk meg.

Bár sajátos frekvenciasáv nem feleltethető meg az álmoság állapotának, mégis vannak bizonyos EEG-jegyek, amelyek álta-

lában megfigyelhetőek az álmos személyeknél. Gyerekkorban például az álmoság théta-hullámokkal (4–7 Hz) társul, később azonban ez a sajátosság eltűnik. Helyette figyelhető meg, elsősorban az alfa-hullámokkal (8–12 Hz) kapcsolatos jelenség. Az álmos személyeknél az alfa-hullámok a szokásos hátsó régiók felől hajlamosak kiterjedni a frontális régiók irányába. Egyes esetekben az alfa-hullámok frekvenciájának csökkenése is megfigyelhető. Az álmoság előrehaladottabb állapotát viszont az alfa-arány csökkenése kíséri, ami az ún. alfa-csillapodás (alpha attenuation) jelenségével kapcsolatos. Ez utóbbi azt jelenti, hogy az alfa-hullámok a megszokottnál kisebb mértékben jelentkeznek csukott szemmel történő regisztráláskor, ellenben megszorodnak nyitott szemmel, amikor nem kellene jelentkezniük. Erre alapozódik az álmoság ún. alfa-csillapodás tesztje (Alpha Attenuation Test), ami a nyitott és csukott szemmel regisztrált EEG-görbék komputerezált frekvenciaanalíziséből nyert értékek alapján becsüli fel az álmoság fokát. Ez a becslés jól korrelál az álmoság másik objektív mutatójával, az alváslatenciával vagy elalváskészséggel; ez utóbbit a többszörös alváslatencia teszt segítségével állapítják meg (Michimori és mtsai, 1994; Stampi és mtsai, 1994).

Az alfa-csillapodás és az elalváskészség közötti összefüggés fölveti az álmoság szubjektív és objektív mutatóinak kapcsolatát is. Mennyire szabályszerű ezek együttjárása? Maradéktalanul következtethetünk az elalváskészségből vagy az alfa-csillapodásból az álmoság szintjére? Úgy tűnik, csak bizonyos fenntartásokkal. Mindenekelőtt az álmoság szubjektív érzése és az elalváskészség egyaránt érzékenyen reagálnak az előzetes alvásmegvonásra, ilyenkor ugyanis mindkettő az ébren töltött idő függvényében fokozódik. A két mutató közötti megfelelés ezek szerint nagy vonalakban érvényes, és az alvásmegvonásos vizsgálatokban mindkettő alkalmazható. Csakhogy van egy kivételes napszakos disszociáció is, ami az álmoság és az elalváskészség azonossága ellen szól. A szubjektív álmoság mélypont-

ja vagy az éberség csúcsa a legtöbb vizsgálati eredmény szerint a déli órákban jelentkezik (Monk, 1991). Ugyanezt az értéket az elalváskészség esetében következetesen a késő délutáni órákban lehet kimutatni, vagyis az elalváskészség ilyenkor a legalacsonyabb (Lavie, 1991). Az eltérés nem nagy mértékű, de következetesen kimutatható. Különös módon az álmoság e két mutatójának napszakos csúcspontjai – az ébren töltött éjszaka második felében – időben egybeesnek, vagyis ilyenkor egyszerre jelentkezik az álmoság szubjektív érzésének napszakos csúcsa és az elalváskészség maximuma.

Az alfa-csillapodást egyelőre kevesebbet vizsgálták, mint a két másik mutatót, de Stampi és mtsai (1994) kísérleti eredményei alapján gyanítható, hogy az álmoság ezen elektrofiziológiai mutatója a szubjektív álmosággal rokon jelenség. Abban a kritikus napszakos periódusban ugyanis, amikor a szubjektív álmoság és az elalváskészség mélypontjai disszociálnak egymástól, az alfa-csillapodás a szubjektív álmosághoz hasonlóan délben a legalacsonyabb és nem késő délután. Ezek az eltérések azonban nem nagy mértékűek, valójában mindkét kritikus napszakban alacsony szintű álmoság, illetve magas fokú éberség tapasztalható, mind az alfa-csillapodás teszt eredményei, mind az elalváskészség vagy a szubjektív álmoság tekintetében.

Következésképpen a szubjektív álmoság és az elalváskészség a nap legnagyobb részében párhuzamosan változnak, mélypontjaik között azonban néhány órás eltolódás tapasztalható, aminek elméleti jelentősége egyelőre tisztázatlan. Az alfa-csillapodás mértékének napszakos lefutása a szubjektív álmoság napszakos ritmusát követi. A továbbiakban az álmoság kifejezést úgy fogom használni, hogy az az elalváskészséget is magában foglalja, és csak ott fogok utalni a kettő közötti különbségre, ahol a napszakos eltérések azt indokoltá teszik.

Az álmoságot ezenkívül más perifériás és centrális változások is kísérik.

A főbb perifériás módosulások Pivik (1991) nyomán:

- lassúbb és kiegyensúlyozottabb légzésritmus
- a paraszimpatikus aktivitás tónikus fokozódása
- a szimpatikus idegrendszeri aktivitás tónikus csökkenése
- csökkent pupillaátmérő
- a kardiovaszkuláris mutatók csökkenése (pl. szívritmus, vérnyomás)
- a szakkádikus, pásztázó szemmozgások számának csökkenése
- a lassú szemmozgások számának növekedése
- a bőr elektromos vezetőképességének csökkenése
- a testhőmérséklet csökkenése.

Mind ez ideig az álmoság centrális mechanizmusairól igen keveset tudunk és „kétségbeesetten igényeljük az álmoság neurofiziológiáját és neurofarmakológiáját”, azért, hogy az ezzel az állapottal társuló jellegzetes pszichológiai módosulásokat értelmezni tudjuk (Dinges és Kribbs, 1991).

A pszichés és teljesítménybeli módosulásokat egy évszázada kezdték el kutatni, amikor egy úttörő kísérletben a szenzoros képességek szintjének csökkenését, meglassult reagálást, a motoros válaszok kivitelezésének meglassulását és csökkent memorizálási képességet írtak le 90 óra folyamatos ébrenlét után, az alváshiány pótlását követő teljesítményekhez képest (Patrick és Gilbert, 1896).

Az egyéni reakcióidők átlagának az álmoság állapotában való növekedése nem túl nagy mértékű, de következetesen kimutatható (Williams, Lubin és Goodnow, 1959; Dinges és Powell, 1988). Annál szembetűnőbb azonban a reakcióidők szórás tartományának fokozódása, valamint a lassú reakcióknak az összefüggő tömbökben való jelentkezése (Dinges és Kribbs, 1991). Az utóbbi szerzők arra is rámutattak, hogy e teljesítmények mélypontjaiként jellemezhető tömbök az álmoság intenzitásával arányosan sokasodnak és ilyenkor egyre hosszabbakká is vál-

nak, ami természetesen az egyéni átlagok romlásában is megmutatkozik. Érdemes itt megjegyezni, hogy a reakcióidők nem csupán szenzomotoros képességek, hanem az információfeldolgozás elemi folyamatainak kijelzői, amit az intelligenciahányadossal való következetes 0,20–0,30-as tartományú korrelációi is bizonyítanak (Botez-Marquand, 1996).

Az álmos személyek reakcióidőinek fokozott variabilitását Dinges és Kribbs (1991) alapvető egyenetlenségnek (fundamental unevenness) nevezték el, és a mikroalvási epizódokkal hozták összefüggésbe. Következtetésüket az is alátámasztja, hogy az EEG-regisztrátumok alapján a közelgő teljesítménydeficitet előre lehet jelezni, mert ilyenkor már néhány másodperccel a végrehajtás előtt egy mikroalvási epizód tör be az ébrenlétbe. A teljesítménydeficit oka tehát a lapszus, vagyis mulasztás. Éppen ezért, ha a számolási feladatokban, kommunikációs és fogalmazási próbákban a kísérleti személyek diktálják maguknak a munkatempót, álmosan sem fognak több hibát elkövetni, mint éberén, viszont a feladatok végrehajtásához szükséges idő szignifikánsan nagyobb. A kísérletvezető által diktált munkatempó viszont egyértelműen fokozza az ezekben a feladatokban elkövetett hibákat (Williams, Lubin és Goodnow, 1959).

A mikroalvási epizódok nyomán létrejött lapszusok jól magyarázzák a reakcióidőkben és az emlékezeti funkciókban bekövetkező deficitet. A memória azonban más formában is károsodást szenved, ami az ún. „kognitív lassultság” jelenségkörébe tartozik. Egy éjszakai alvásdepriváció után például szignifikánsan több időt vesz igénybe a szemantikus memóriából való visszakeresés folyamata, vagyis az olyan típusú kérdésekre való válaszadás mint: „a banán gyümölcs?” vagy „a strucc madár?” stb. A jelenség nem írható teljesen a meglassult reagálás számlájára, mivel az álmoság hatása fokozottabb a kevésbé prototipikus példák esetében, mint amilyen például „a strucc madár?”, „a veréb madár?” kérdéshez képest (Tilley, Horne és Allison, 1985). A specifikusság tehát a magasabb szintű kog-

nitív működések terén jelentkezik, amiből az következik, hogy az álmodás ezeket (is) érinti.

Az álmodás pszichés jellemzőinek kutatásában kritikus faktornak bizonyult még az elvégzendő feladat időtartama, vagyis a fenntartott figyelem. Dinges és Powell (1988) kimutatták, hogy minél fokozottabb az álmodás, annál gyorsabban esik a teljesítményszint a folyamatos figyelmet igénylő feladatokban. Így például a 10–15 perces vagy annál hosszabb feladatok már elégségesnek bizonyulnak a 18 óránál hosszabb ébrenlét hatásának kimutatásához (Dinges és Kribbs, 1991).

Az eddigiek során számos olyan teljesítménypróba került bemutatásra, amelyek végrehajtását az álmodás minden kétséget kizáróan akadályozza. Egyáltalán nem biztos azonban, hogy ez valamilyen szélesebb körű funkciókiesés jele, hanem az is lehetséges, hogy az álmodás mint alvásigény egy bizonyos ponton túl a cselekvés domináns motívumává válik, és mindenfajta teljesítményre irányuló indítékot háttérbe szorít (Horne és Pettitt, 1985). Azaz álmosan nincs kedvünk mást csinálni, mint aludni, és a teljesítményszintben ez jelentős csökkenés formájában mutatkozik meg. Ez az értelmezés akkor bizonyulna helytállóknak, ha az álmos személyek cselekvésének motivációs alapjait megváltoztatva teljesítménybeli változást pontosabban a teljesítményszint fokozását lehetne elérni.

A fenti kérdést vizsgáló egyik klasszikus kísérletben a 48 órás alvásdeprivációt követő auditoros szignáldetekciós teljesítményeket lehetett igen számottevően növelni a helyes válaszokért adott pénzjutalmak növelésével. Horne és Pettitt (1985) olyan próbát alkalmaztak, ahol több hallási inger közül kellett kiválasztani azt a hangot, amelyik egy kicsit is különbözik a többitől. A feladat elvégzése fokozott éberséget és figyelmet igényel. A kontrollcsoportot nem vetették alá alvásmegvonásnak; a két kísérleti csoport közül az egyik, a kontrollcsoporthoz hasonlóan, pénzjutalmat kapott a kísérletben való részvételért, a másik pedig minden helyes válaszáért. Mindkét kísérleti csoport teljes alvásdepriváció körülményei között teljesített. A he-

lyes válaszokért járó jutalmakat a második napon megduplázták, a harmadik napon pedig megnégyszereztek(!), úgy, hogy a kísérletben részt vevő egyetemisták akár több száz font sterling jutalmat is kaphattak. A pénzjutalmak, mint említettük, 48 órán keresztül ébren és szignifikánsan magasabb szinten tartották az utóbbi csoport teljesítményét, mint az egyszerű részvételi díjban részesülő alvásdeprivált csoportét. Bár a harmadik napon a különbség már nem bizonyult szignifikánsnak, ez az eredmény még nem érvényteleníti azt a megállapítást, mely szerint az álmodás jelentős mértékben indítékhiány vagy alulmotiváltság, és csak nehezen megállapítható mértékben valamilyen, az alvás hiányának betudható kognitív funkciókiesés.

Horne (1991) úgy véli, hogy az álmodás káros hatása a legtöbb egyszerű feladatban nyújtott teljesítmény esetében jelentős mértékben ellensúlyozható. Márpedig az álmodás pszichológiájának legtöbbet kutatott és általunk eddig megismert aspektusai döntően ilyenek. Ez azonban korántsem jelenti azt, hogy az álmodásnak, különösen annak súlyosabb fokán, ne lennének más természetű kognitív összetevői:

„Természetesen, egy erősen ingerlő feladat vagy környezet (például erdőtüz vagy csatatér) és egy jutalmi ösztönző (például életmentés vagy életbenmaradás) elősegítik a motiváció fennmaradását bizonyos megnyújtott időtartamok erejéig, de még ezek a sajátosságok sem garantálják, hogy az alváshiány által előidézett teljesítményromlás teljesen túlhaladott lesz. (...)

Nem túl meglepő, hogy az álmos személyek fokozni tudják erőfeszítésüket és ellensúlyozzák az alváshiány hatásait. Ez nem különbözik egy éhező személy azon erőfeszítésétől, hogy ellenálljon az evés készletének. A táplálékfelvételre irányuló ösztönzés és szükséglet megmarad, és ez a biológiai erők terméke, de az egyén nem adja meg magát, legalábbis egy ideig nem. Azt jelentené ez, hogy az éhséget nem kísérik biokémiai elváltozások, vagy hogy nincs evési ösztön? Vagy másképpen, amikor az álmodás vagy az éhség jelen van, az eltérítést (a figyelemnek valami érdekes dologra való irányítását) az alvási-

vagy evésre irányuló feszültség hatásainak csökkentésére használhatjuk rövid időtartamok erejéig.” (Dinges és Kribbs, 1991, 118–119 o.)

Felmerül tehát a kérdés: mi az, ami az álmoságban az indítékhányon kívül jelen van? Amennyiben a táplálkozással való kézenfekvő párhuzamot folytatjuk, úgy nem lehet nem észrevenni az éhségérzet két összetevőjét. Nevezetesen az éhség mint motiváció evési igény, előrehaladottabb fokán viszont fizikai elgyengülés, ami a táplálékfelvétel hiányának a jele; a táplálkozási magatartás funkciója lelepleződik.

Amennyiben a hosszadalmas alvásmegvonás által okozott intenzív álmoság állapotát bonyolultabb tesztekkel és körütekintőbb módszerekkel vizsgáljuk, úgy meglepő hasonlóságot fedezhetünk fel ezen állapot ismertetőjelei és a frontális lebenyi léziókat elszenvedett páciensek tünetei között (Horne, 1991; Harrison és Horne, 1996). Ismeretes, hogy a frontális lebeny sérülései leggyakrabban apátiás, akinetikus, depresszív szindrómákat idéznek elő. Jellemző ezekre a betegekre a motoros inercia, az érzelmi közöny, az érdeklődési kör beszűkülése, a perszeveráció motoros és kognitív formái, a spontaneitás és az originalitás eltűnése, a tervezés képtelensége, a figyelem beszűkülése és irreleváns ingerek általi eltéríthetősége, csökkent verbális fluencia, a beszéd érzelmi szegénysége, a vizuális exploráció csökkent mértéke, a rövid távú memória zavarai, csökkent téri orientációs képesség stb. (Botez, 1996).

Horne (1991), valamint Harrison és Horne (1996) rámutattak, hogy a verbális fluencia, a nonverbális tervezés, az originalitás, a szelektív figyelem, az események sorrendjére való emlékezés és a komplex okfejtés jelentős károsodást szenvednek akár egy éjszakai teljes alvásmegvonás hatására is, sőt mi több, a megfelelő próbákban nyújtott teljesítményeket semmilyen ösztönzővel nem sikerült jelentősen feljavítani (ösztönzőként nem csak tetemes pénzjutalmat, hanem versengő atmoszférát és a feladat iránti érdeklődést is alkalmaztak). Az álmos személyek kognitív teljesítményében fokozottnak találták a perszeveráció

tendenciáját is, ami egy előzőleg bevált stratégia kritikátlan alkalmazásában jutott kifejezésre.

Ezenkívül az álmos személyeken a frontális diszfunkció más jelei is megfigyelhetők. Horne (1991) olyan kísérleteket idéz, amelyek az álmos személyek figyelmének az irreleváns információk általi könnyű eltéríthetőséget bizonyítják. Felhívja továbbá a figyelmet arra is, hogy az apátia, valamint a beszéd érzelmi szegénysége olyan nyilvánvalóan hozzátartoznak az álmoság állapothoz, hogy azt a legtöbb vizsgálatban elfelejtik megemlíteni vagy szisztematikus mérésnek alávetni. Újabban Harrison és Horne (1997) kimutatták, hogy az alvásmegvonás csökkenti a verbális fluenciát (megadott betűvel kezdődő szótalálást), valamint a beszéd intonációját. Továbbá az álmoság bizonyos kísérleti eredmények szerint megszünteti a frontális lebenyek által generált kontingens negatív variációt (Naitoh, Johnson és Lubin, 1971).

Mindent egybevetve tehát az álmoság – akár az éhség – két összetevőre bontható. Az egyik komponens maga az alvásigény, ami domináns késztetéssé válva sajátos változásokat idéz elő az olyan elemi információfeldolgozási folyamatokban mint amilyeneket a reakcióidővel, a szemantikus kategorizációval, a fejben számolással vagy a szignáldetekciós próbákkal lehet kimutatni. A teljesítménygörbék fluktuációi nagyrészt a mikroalvási epizódok által okozott lapszusoknak, valamint a kognitív lassulásnak tudhatóak be. Amennyiben az álmos személyeknek valamilyen okból fokozódik a teljesítménymotivációjuk, vagy pedig ők határozzák meg a feladatok ütemét, ezek a nehézségek nagymértékben ellensúlyozhatóakká válnak.

Az álmoság másik összetevője egy reverzibilis frontális szindróma: gyengébb teljesítménnyel jár azokban a tesztekben, amelyek a frontális lebenyek működését hivatottak felbecsülni. E szindróma a szubjektív erőfeszítés számára hozzáférhetetlen módosulásokat jelent, amelyek az alvás funkciójába nyújtanak bepillantást.

Az említett összetevők elkülönítését Horne (1991) szerint az álmoságnak mint hangulatnak a vizsgálata is alátámasztja.

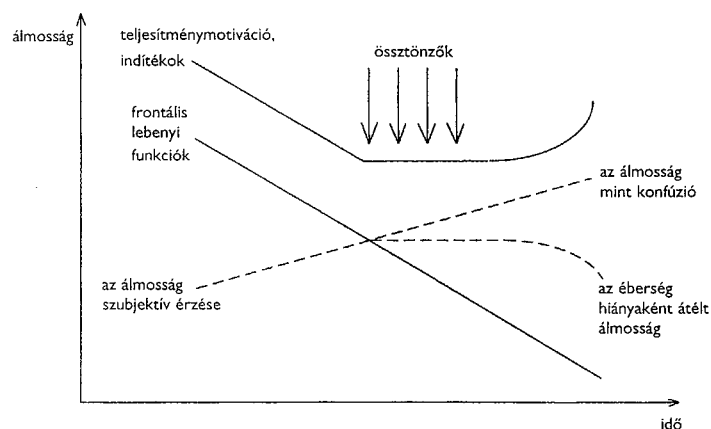
A POMS skála (Profile of Mood States = hangulati állapotok profilja) 6 dimenziója közül 3 nyilvánvalóan összefügg az álmodással; ezek az Éberség, a Fáradtság és a Konfúzió skálái. A Fáradtság skála mellékneveit az emberek általában az ébredés utáni álmodás állapotában találják jellemzőnek magukra nézve, míg az Éberség és a Konfúzió dimenziói elsősorban az alvás-deprivációra érzékenyek.

A Fáradtság skála melléknevei: kimerült, kedvetlen, fáradt, elnyújt, lomha, megviselt stb.

Az Éberség skála melléknevei: élénk, aktív, energetikus, vidám, éber, gondtalan, életerős stb.

A Konfúzió skála melléknevei: összezavart, összpontosításra képtelen, rendetlen (szétszórt), feledékeny, bizonytalan stb.

A vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az Éberség skála az álmodás motivációs összetevőjét méri, mert egy éjszakai alvás-depriváció után a személyek Éberség pontszámai cirkadián ritmicitást tanúsítanak, azaz a nap folyamán a személyek egyre



1.1. ábra. Az álmodás két összetevőjének hipotetikus görbéi. Az ösztönzésre csak az indítékhiány fogékony, az összetettebb funkciókat teljesítő frontális lebenyi működéskészség nem

éberebbé válnak. Továbbá az Éberség pontszámok a már említett ösztönzőkre is fogékonyak úgy, hogy az egy éjszakai alváshiány akár teljesen kiküszöbölhetővé válik e hangulati dimenzió tekintetében.

Ezzel szemben a Konfúzió skála nem érzékeny sem a cirkadián ritmusokra, sem pedig a motivációs hatásokra, hanem csak az alvásdeprivációra. Horne (1991) szerint ezért az álmodásnak a frontális lebenyek funkciókiesésével kapcsolatos összetevőjét méri. A későbbiekben látni fogjuk, hogy az álmodás, illetve az alvás szabályozásban két egymástól független folyamat, a homeosztatis S-folyamat, és a cirkadián C-folyamat játszanak szerepet (Borbély, 1982). A C-folyamat az elalvókészség napszakos ingadozása, és úgy tűnik, hogy az éberség mértéke ezzel is összefüggésben áll, hiszen, mint láttuk, cirkadián ritmusú. Ezzel szemben a konfúzió és talán az álmodás teljes frontális komponense az S-folyamat része, amely az ébrenlét ideje alatt progresszíven fokozódó alvási szükségletet jelent.

Az álmodás, bármely összetevőjével hason is, igen könnyörten tud lenni. Elég csak a volánnál való elalvás miatti közlekedési balesetek magas számára és napszakos eloszlására gondolni (Shahal, Wollman, Pollack és Lavie, 1986). Más szerzők arra hívják fel a figyelmet, hogy a nukleáris balesetek nagy része az éjszaka folyamán következett be. Így például a csernobili katasztrófa 1 óra 35 perckor, emberi tévedés miatt. Hasonló, de kevésbé katasztrofális kimenetelű balesetek történtek Izlandon és Ohióban (Akerstedt, 1991). Ezek a tények, akárcsak a fentebb említett elméleti kutatások, az álmodásnak mint jelentős emberi tényezőnek és egyben rizikófaktornak a számbavételét követelik meg.

I.2. Az álmoság mint az ébren töltött idő függvénye: az alvásfaktorok

A fent bemutatott kísérletek nagy része arra a kimondatlan összefüggésre alapoz, amely szerint az álmoság vagy az alváshajlandóság időben halmozódó jellegű, vagyis minél hosszabb az ébrenlét időtartama, annál fokozottabb az álmoság mértéke. Az alvás ezen homeosztatiszikus regulációja meglehetősen kézenfekvő gondolat, és a mindennapi életben jól ismert jelenség. Fölmerül természetesen az a kérdés, hogy miképpen kódolja a szervezet az idő múlását, pontosabban – hogyan fordítja álmosaggá az ébren töltött időt?

I.2.1. PIÉRON KÍSÉRLETE

A fenti kérdésekre próbált meg választ adni Henri Piéron 1913-ban. Feltételezése szerint az ébrenlét ideje alatt az idegrendszerben egy, az alvást elősegítő anyag termelődik, amelynek felhalmozódása végül elkerülhetetlenül beindítja az alvás folyamatát. Klasszikus kísérletében alvásdeprivált kutyák agygerincfolyadékából (liquorából) vett mintákat, majd ezeket a kivonatokat nemalvásdeprivált kutyák agygerincfolyadékába (a IV. agykamrába) juttatta be. Amennyiben a hosszadalmas ébrenlét a feltételezett alvásfaktor felhalmozódásával járt együtt az alvásdeprivált egyedekben, úgy a liquormintáknak alvást kellett előidéznük más egyedekben is. A kísérlet látszólag sikerült, az utóbbi állatok ugyanis szokatlanul hosszú alvasepizódokkal reagáltak a beavatkozásra. Sajnos nem egyértelmű, hogy ez a fokozott alváshajlandóság valóban az alvásfaktorról állt kapcsolatban, vagy pedig a tökéletlen módszerek következtében kialakult fertőzés és hőemelkedés vezetett el az alvás időtartamának növekedéséhez. Ma már tudjuk, hogy egyes immunfolyamatokra és a hőemelkedésre a

szervezet szintén az alvás összidejének megnövekedésével reagál, ami kérdésessé teszi Piéron kísérleti eredményeinek megbízhatóságát (Carlson, 1991). Ennek ellenére, a fenti kísérlet az alváskutatás egyik modellkísérletévé, az azt megalapozó megfontolás pedig a neurobiológia egyik alapvető hipotézisévé vált. Ennek oka nagyon egyszerű: az alváshajlandóság minden ilyen irányú kísérlet egyöntetű eredménye szerint időben fokozódik, ezért nehéz elképzelni, hogy mi más állna a jelenség mögött, mint egy vegyületnek a felhalmozódása. A későbbi, technikailag tökéletesített kísérleti munkáknak valóban sikerült ilyen alvásfaktorokat izolálniuk (l. Borbély és Tobler, 1989, összefoglalóját).

I.2.2. A MURAMIL-PEPTIDEK, AZ INTERLEUKIN-I ÉS A TUMORNEKRÓZIS FAKTOR

A Piéron-féle módszer technikai tökéletesítésével kezdetét vette az alvásfaktorok kutatása. A 60-as években Pappenheimer és kutatócsoportja kecskékkal kezdtek el kísérletezni, mert ezeknek az állatoknak bizonyos anatómiai sajátosságai megkönnyítik a gyors és fájdalommentes liquorminta vételét. Az alvásdeprivált kecskék liquorának a patkányok vagy macskák agykamráiba juttatása erőteljes hipnogén hatást idézett elő a fogadó állatokban, ami elsősorban a mélyalvás fokozódásából állt (Pappenheimer és mtsai, 1967; Fencs és mtsai, 1971).

Az alvásfaktort S-(Sleep)-faktornak nevezték el. Hipnogén hatását több fajon is igazolták, vegyi szerkezetének tisztázását viszont megakadályozta, hogy csak nagyon kis mennyiségben volt hozzáférhető. Később felismerték, hogy nagyon stabil szerkezetű vegyületről van szó, ezért feltételezték, hogy változatlan formában diffundál a vérbe és ürül ki a vizelettel. A feltételezés beigazolódt és végül 4,5 tonna emberi vizeletből sikerült izolálni és azonosítani az S-faktort. A szóban forgó molekula egy glikopeptid, amelyben glutaminsav, alanin, diaminopime-

lin-sav és muramil-sav található, 2:2:1:1-es arányban (Krueger, Pappenheimer és Karnovsky, 1982). Már az idézett szerzők rámutatnak, hogy az S-faktor 5 pmol/kg-os infúziója kísérleti nyulak laterális agykamráiba a lassú hullámú alvás 50%-os növekedését vonja maga után. Az alvástöbblet mind elektroencefalográfiás mind viselkedéses szempontból élettaninak mondható, és a hosszadalmas alvásdeprivációt követő rebound alváshoz hasonlít.

Az S-faktor hipnogén hatású összetevője a muramil-peptidek több változatát tartalmazza, amelyeket az agyban is leírtak. A szintetikus előállított muramil-dipeptid szintén hipnogén hatású. A muramil-peptidek hipnogén hatása rendkívül összetett, mert egyrészt mozgósítják az agy gliasejtjeinek interleukin-1 (IL-1) termelését, amely utóbbi az immunvédekezésben játszik szerepet, és emeli a testhőmérsékletet (tehát pirogén hatású). Minthogy a test és főleg az agyszövet hőmérsékletének emelkedése jelentősen növeli a delta hullámú alvás mennyiségét, a muramil peptidek-hipnogén hatása részben az IL-1-gyel magyarázható (Carlson, 1991).

Mai tudásunk szerint a muramil-peptideket a bélben levő baktériumok termelik és a vér-agy gáton áthaladva jutnak el az agyba. Hipnogén hatásuk azonban nem egyértelműen függ össze a pirogén hatással. Így például a szóban forgó vegyület szintetikus formáját, a muramil-dipeptidet újszülött nyulaknál intraperitoneálisan adagolva először csak a hipnogén hatás jelentkezik, a pirogén nem. Ez utóbbi a 10–15-ik posztnatális napon kezd kialakulni, és csak 16 napos kor után egyezik meg a felnőttkori pirogén hatással. Ebből viszont az következik, hogy egyrészt a hipnogén hatások az ontogenezis korai szakaszaiban is érvényesülnek, másrészt viszont a hipnogén és pirogén hatások, legalábbis a muramil-dipeptid esetében nem magyarázhatóak azonos hatásmechanizmussal (Davenne és Krueger, 1987).

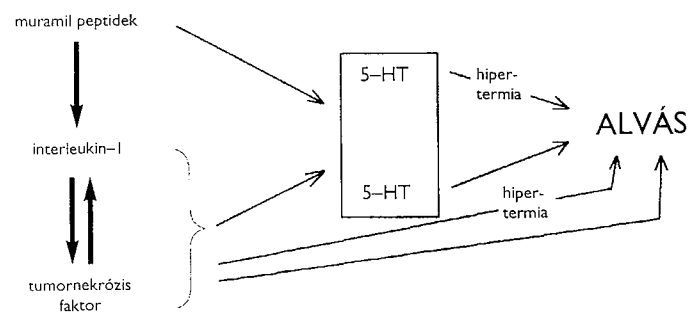
A muramil-peptidek közvetlen hipnogén hatásának általánosításával kapcsolatban mindenesetre óvatosságra int az a tény,

hogy a fenti eredményeket patkányokkal nem sikerült megismételni, vagyis az élet első napjaiban a muramil-dipeptid adagolás nem okozott számottevő változást a kísérleti egyedek alvásában (Andren és mtsai, 1995).

Felnőtt kísérleti állatokban azonban más a helyzet. Patkányoknál az intracerebroventrikuláris muramil-dipeptid vagy IL-1 adagolása jelentős mértékben fokozza a lassú hullámú alvásban töltött időt és emeli a testhőmérsékletet is, azaz lázat okoz. A szerotonin-szintézist gátló paraklorofenilalaninnal előkezelt állatokban azonban a muramil-dipeptid sem hőemelkedést, sem pedig hiperszomniát nem okoz, vagyis mindkét hatás szerotonin-mediált. Más a helyzet viszont az IL-1-gyel, amelynek tipikus bifázisos hiperszomniát okozó hatását a paraklorofenilalanin nem szünteti meg teljesen, pontosabban a két hiperszomniás fázis közül a szóban forgó előkezelés csak az elsőt iktatja ki. Továbbá az intracerebroventrikuláris IL-1 adagolás által okozott hőemelkedés a szerotonin depléció hatására sem marad el. Ez viszont arra utal, hogy az IL-1 hipnogén hatása két különálló mechanizmus révén érvényesül, amelyek közül az egyikben a szerotonin-transzmisszió is implikált, és hogy az IL-1 által okozott hőemelkedéshez nincs köze a szerotoninerg rendszernek (Imeri, Bianchi és Mancina, 1997). Mint láttuk, ebben az esetben sincs teljes átfedés a hipnogén és a pirogén hatások között, ezért nem valószínű, hogy a szóban forgó alvásfaktorok teljes mértékben a hőemelkedés útján fejtik ki hatásukat.

Azt mindenesetre több adat is támogatja, hogy az IL-1 fontos alvásfaktor, de valószínű, hogy fokozott termelődése a muramil-peptidek felhalmozódásával magyarázható. Az IL-1 alvásfaktorként való viselkedését két kísérleti eredmény támasztja alá a legmeggyőzőbben. Az egyik szerint egy IL-1 gátló – egy oldódó IL-1 receptor töredék – intravénás adagolása nyulaknál erőteljesen csökkenti a lassú hullámú alvásban töltött időt, de nem befolyásolja a REM-alváást (Takahashi és mtsai, 1996a). A másik szerint ugyanez a beavatkozás az alvásdeprivációt követő reboundot is jelentősen mérsékeli (Takahashi és mtsai, 1997).

Az alvás és az immunműködés között egyébként egyre több összefüggést fedeznek fel. Így például nemcsak az IL-1-ről, hanem az ún. tumornekrózis-faktorról is kimutatták, hogy jelentős szomnogén aktivitása van. Sőt a tumornekrózis faktor (TNF) és az IL-1 szomnogén hatásai kölcsönösen függenek egymástól, vagyis az IL-1 gátlás csökkenti a TNF NREM alvástartást indukáló hatását és fordítva (Takahashi és mtsai, 1996b). A TNF egyébként gyulladáskeltő anyag, a fertőzések leküzdésében játszik szerepet, lázat okoz és az IL-1-gyel együtt az ún. immunválaszt módosító peptidok csoportjába tartozik (Módy, 1990). Fontos megjegyezni, hogy az IL-1 gátlás a TNF-nek csak a szomnogén hatását csökkentette a kísérletben, a hőemelkedés viszont változatlan maradt. Hasonlóképpen a TNF gátlása sem befolyásolta az IL-1 által előidézett hipertermiát, és ezek az összefüggések újabb bizonyítékai a pirogén és hipnogén hatások részleges függetlenségének. Az itt fölvezetett immunrendszer alvásfaktorokat tartalmazó láncszemeit többen alátámasztották, mert a legtöbb fajon érvényesnek bizonyult hipnogén hatásuk. Az emberekkel végzett kísérletekben az immunműködés befolyásolása nem etikus, tehát nem megvalósítható, mégis vannak olyan adatok, amelyek alátámasztják azt az



1.2. ábra. Az immunrendszer működésének egyes láncszemei mint alvásfaktorok (magyarázat a szövegben)

elképzelést, hogy az itt említett vegyületek az emberi alvászabályozásban is alvásfaktorokként viselkednek. Így például a vérplazmában meghatározott IL-1- és TNF-szintek az ébrenlét során fokozódnak és az alvás hatására csökkennek, ami nagyon frappáns igazolása a fenti elképzeléseknek (Born és Fehm, 1994).

A muramil-peptidek, az IL-1 és a TNF szomnogén aktivitásai minden bizonnyal egyazon folyamat különböző láncszemei. Erre utal az a megfigyelés, hogy a TNF gátlása megakadályozza a muramildipeptid-indukált alvásnomást, de önmagában is csökkenti az alvás mennyiségét. A TNF továbbá a környezet hőmérsékletének emelkedése által előidézett alvástöbblet kialakulásában is szerepet játszhat, mert gátlása állatkísérletekben megszünteti a fenti jelenséget (Takahashi és mtsai, 1996c).

1.2.3. SLEEP-PROMOTING SUBSTANCE (SPS)

Az SPS-t szintén a '70-es években izolálták 24 órára alvásdeprivált patkányok agytörzséből, és már a kezdetben fölmerült, hogy egy speciális alvásfaktorról van szó. Intraperitoneális vagy intracerebroventrikuláris alkalmazása esetén a NREM-, mint REM-alvás mennyiségét jelentős mértékben fokozza a kísérleti állatokban; legalább 4 hatásos hipnogén frakciót azonosítottak (Inoue, 1986).

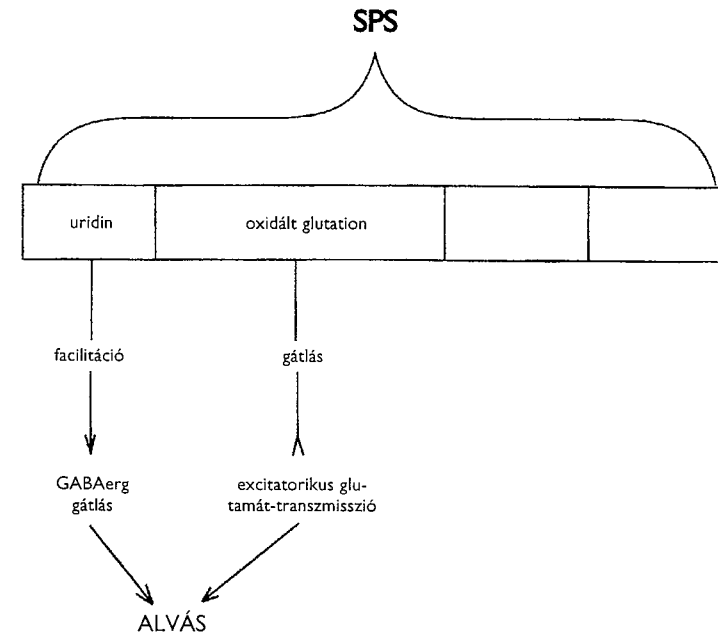
Az SPS egyik hatásos összetevője az uridin, amelynek önmagában is markáns hipnogén hatásai vannak, és fokozottan emeli a paradox alvás részarányát, bár a lassú hullámú alvás mennyiségét is szignifikánsan növeli. A hatás nem erőteljes, de hosszan tartó és elsősorban NREM-REM-epizódok gyakoriságának fokozódásában nyilvánul meg. Valamennyi fenti összefüggést laboratóriumi patkányokon állapították meg (Honda és mtsai, 1984; Inoue és mtsai, 1984).

Az SPS másik hatásos összetevőjét sokáig csak mint SPS-B-t emlegették, amelynek hipnogén hatását állatkísérletek igazolták

(pl. Inoue és mtsai, 1984). A későbbi vizsgálatoknak sikerült tisztázni az SPS-B vegyi szerkezetét. Ezek a vizsgálatok azt igazolták, hogy az SPS szóban forgó frakciója oxidált glutation (gamma-glutamilciszteiniglicin-diszulfid), és hogy a mesterségesen előállított oxidált glutation szintén hipnogén hatású (Komoda, Honda és Inoue, 1990; Honda, Komoda és Inoue, 1994). Az idézett kísérletekben az alvás időtartamának fokozódása a lassú hullámú alvási epizódok megnyúlásának és a paradox alvási epizódok nagyobb gyakoriságának formájában mutatkozott. Továbbá a dózisfüggvény mindkét típusú alvás esetében fordított U alakú volt. Az oxidált glutation az agy hőmérsékletét is jelentősen és tartósan befolyásolja. Honda Komoda és Inoue (1994) kísérletében az éjszakai intracerebroventrikuláris oxidált glutation-infúzió a patkányok agyhőmérsékletében jelentős bifázisos hipotermális és hipertermális kilengéseket idézett elő, amit az infúzió befejezése után nappal egy hipertermális, majd éjszaka egy hipotermális állapot követett.

Az SPS hatásmechanizmusát a hipotalamusz neuronjain vizsgálva Inokuchi és Oomura az találták, hogy az SPS-reagáló neuronokat a preoptikus áréában a noradrenalin gátolja. Ez jelentős összefüggésnek számít, mert, mint látni fogjuk, a preoptikus área egy valószínűs „alvásközpont”, amelynek ingerlése alvást idéz elő a kísérleti állatokban, míg a noradrenerg rendszer az ébrenlét fenntartásában játszik döntő szerepet. Az ébrenlét agyi központjainak egyike – a locus coeruleus – tehát gátolja az alvásközpontot (a preoptikus áréát), ezt a gátlást azonban a konkurens SPS-adagolás a vizsgált neuronok 28%-ában csökkentette, megszüntette vagy ingerléssé változtatta, ami ezek szerint jelentős mértékben hozzájárulhat a hipnogén hatásához (Inokuchi és Oomura, 1986).

A patkánygy preoptikus áréájának azon neuronjai, amelyek az SPS-adagolás hatására ingerületbe jöttek, egyben glutamát-szenzitívek is voltak, de a glutamát excitatórikus hatását az SPS a neuronok 35%-ában csökkentette vagy megszüntette (Inokuchi és Oomura, 1986).



1.3. ábra. Az SPS két ismert hipnogén frakciója a két legkiterjedtebb agyi transzmitterrendszerre hatva elősegíti az alvást

A későbbi kutatásoknak sikerült még jobban meghatározniuk az SPS hipnogén hatásának mechanizmusát. Ezek szerint az SPS két ismert aktív hipnogén frakciója – az uridin és az oxidált glutation – egymást kiegészítő módon idéznek elő alvást. Az uridin a GABA-A-uridin receptorkomplexumra hatva facilitálja a gátló GABAerg neurotranszmissziót, míg az oxidált glutation gátolja az excitatórikus glutamáttranszmissziót. Az SPS két összetevője tehát az agy két legkiterjedtebb neurotranszmitter-rendszerére hat: az egyik a serkentő glutamát rendszer, a másik pedig a gátló GABA-rendszer (Inoue, Honda és Komoda, 1995).

I.2.4. AZ ADENOZIN

Az adenzint mint lehetséges alvászaktort Häulicä és mtsai (1973) mutatták ki a központi idegrendszerben. Azóta tudjuk, hogy legalább kétféle specifikus receptora van (A1 és A2), amelyek a kéregben, a talamuszban és az agytörzsben egyaránt fellelhetők (Greene, 1997; Bánki, 1992). Az adenzin mint az ATP bomlásterméke mai ismereteink szerint az idegszövet fokozott energiatelhasználásakor, pontosabban az energiatelhasználás és az energiatermelés egyensúlyának felborulásakor halmozódik föl az extracelluláris térben. Preszinaptikus (A1) és poszt-szinaptikus (A1 és A2) receptoraihoz kötődve gátlást idéz elő a megfelelő neuronokban, ami lehetővé teszi az energiataralékok újraképződését. Ehhez adódik hozzá az a szintén excitotoxikus hatást kivédő adenzinfelszabadulás, ami a hippokampusz egyes neuronjainak tetanuszos tüzelése nyomán következik be, és ami újabb megfigyelések szerint NMDA-dependens, vagyis nem függ közvetlenül a metabolizmustól (Greene, 1997).

Az eddigiekből tehát az következik, hogy az adenzin mint alvászaktort kapcsolatot teremt az agy energiatelhasználása és működése között, vagyis akkor hangolja alvásra a szervezetet, amikor az idegszövet az energiadeficit állapotába kerül (Benington és Heller, 1997; Greene, 1997). A fenti hipotézissel összhangban van az a kísérleti eredmény, amely szerint az exogén adenzinanalógok állatkísérletekben hipnogén hatásúak (Radulovacki és mtsai, 1984; Radulovacki, 1997).

Nem világos azonban, hogy a hosszan tartó ébrenlét hogyan vezet el egy globális adenzinfelszabaduláshoz, hiszen a lokális folyamatok az alvásnak megfelelő globális központi idegrendszeri funkcióváltáshoz látszólag nem elégségesek. Erre próbált meg magyarázatot adni Greene (1997) hipotézise, amely szerint az alvás szempontjából a kolinerg arousal központok közelében fluktuáló adenzinmoduláció a kritikus, mert ezeknek az éberséget fokozó központoknak a gátlása önmagában is elősegíti az alvás létrejöttét. Vagyis egy lokális adenzinszektáció-

nak globális következményei lehetnek. A hipotézist alátámasztja az a kísérlet, amelyben a kolinerg idegmagvak közelében mikrodialízissel mért adenzinszint a kísérleti állatokban (macskákban) az ébrenlét ideje alatt viszonylag magasnak, és lassú hullámú alvás közben folyamatosan csökkenőnek bizonyult. Második lépésként a folyamatos játszással 6 órán keresztül ébren tartott macskák kolinerg idegmagvaiban mérték az extracelluláris adenzinszintet, és azt tapasztalták, hogy ez kétszer olyan magas, mint a kétórás ébrenlét után, valamint hogy alvás közben jelentősen csökken (Porkka-Heiskanen és mtsai, 1997).

Ez utóbbi megfigyelés meggyőző bizonyítéka annak, hogy az adenzin alvászaktorként is viselkedhet. Ezenkívül természetesen más funkciói is vannak, ezért altatóként nem alkalmazható. Az is valószínű, hogy az adenzin nem az egyedüli alvászaktort, vagyis az alvás üzembe helyezésének csak egyik lehetséges útja. Mivel ez az út az agy energetikai metabolizmusával kapcsolatos, Greene (1997) szerint az adenzint egyenesen fáradtságtaktornak is tekinthetjük. Az ébrenlétet fenntartó hatásáról ismert koffein az adenzinreceptorok antagonizálása útján hat, ami azt jelenti, hogy az adenzin hipnogén hatása az emberben is maradéktalanul érvényesül (a koffein pszichostimuláns hatásáról bővebben a pszichofarmakológiai fejezetben esik szó).

I.2.5. DELTA-ALVÁST INDUKÁLÓ PEPTID (DSIP)

A fentiek-től eltérő módszerrel Monnier és Hösli (1964) kísérleti nyulak vénás agyi keringésében izoláltak, majd azonosítottak egy nonapeptidet, amelynek erőteljes delta-hullámú (mély) alvást kiváltó hatása van. A kutatók a donor állatok egyik „alvászaktortjának”, a mediocentrális talamusznak alacsony frekvenciájú elektromos ingerlésével mélyalvást idéztek elő az állatokban, majd agyi vénás vérmintákat vettek tőlük, és azokat hemodialízisnek vetették alá. A dializált anyagot a fogadó (recipiens) állatok vénás keringésébe juttatva 15–20 perc múlva a delta-

hullámú alvás markáns fokozódását tapasztalták a 25–40-ik percek közötti maximummal. Az alvás minden szempontból fiziológias és szenzoros ingerekkel megszakítható volt, de nem jelentkezett azokban a kontrollállatokban, amelyeknek donor-jainál nem az említett agyi régiót ingerelték, és csökkent volt abban az esetben, amikor az alvó donorok vérmintáit nem az agyi keringésből vették. A hatást okozó vegyületet később teljesen azonosították, vegyi szerkezetét tisztázták, és delta-alvást indukáló peptidnek (Delta Sleep Inducing Peptide = DSIP) nevezték el (Schönenberger és Monnier, 1977; Schönenberger és mtsai, 1978).

A delta-alvást indukáló peptid a legtöbbet kutatott alvásfaktorok egyike, amelyikkel kapcsolatban már humán vizsgálati eredmények is rendelkezésre állnak (l. alább).

Ez a 849 molekulásúlyú nonapeptid a vérben a központi idegrendszerben és számos perifériás szervben fellelhető, vegyi szerkezete egyértelműen tisztázott és szintetikus formában is előállítható. Számos fajon – az embert is beleértve – sikerült kimutatni a DSIP, illetve a különböző DSIP analógok markáns hipnogén hatását (Inoue és mtsai, 1984; Nakagaki és mtsai, 1988; Susic, Masirevic és Totic, 1986; Graf és Kastin, 1984). A hatás dóziszfüggősége és időbeni lefutása egyaránt U alakú görbével jellemezhető, mind intravénás, mind intraventrikuláris adagoláskor (Graf és Kastin, 1984). Egyes kísérletek szerint az aminosavak rezisztens DSIP analógok hipnogén hatása a DSIP ilyen irányú hatásánál jóval kifejezettebb (Kovalzon, 1995). Az intraventrikuláris DSIP-adagolás hipnogén hatása patkányokban erőteljes, de rövid időtartamú (Inoue és mtsai, 1984), viszont a foszforilált DSIP analóg (DSIP-P) hipnogén hatása szintén patkányokban 12 óránál is hosszabb (Nakagaki és mtsai, 1988).

Bár vannak olyan kísérletek is, amelyeknek nem sikerült megerősíteniük a DSIP hipnogén hatását (pl. Tobler és Borbély, 1980), a fő probléma inkább az, hogy a szóban forgó peptid időbeni felhalmozódásának hipotézise nincs megfelelően alátá-

masztva. Ez utóbbi helyett inkább cirkadián ingadozásokat sikerült leírni. Eszerint a plazma DSIP-szintje emberben napközben magas, 15 óra körüli maximális értékekkel. Ezután csökken, a minimumát éjjel 1 óra körül, alvás közben érve el. Ettől az időponttól kezdve újabb lassú növekedés tapasztalható 15 óráig. A plazma DSIP-szintjének cirkadián ritmusa a testhőmérséklet cirkadián ritmusának megfelelő lefolyású, és a kettő közötti korreláció magasan szignifikáns (Friedman és mtsai, 1994). Mivel a DSIP-et nem alvásdeprivációt követően, hanem az intralamináris talamikus magok ingerlése általi alvásindukció révén izolálták a kísérleti állatok vérplazmájában, az is lehetséges, hogy ez az alvásfaktor közvetlenül az elalvás folyamatában vesz részt, és nem időben halmozódó. Egy jól kontrollált vizsgálat eredményei legalábbis ezt sugallják. Ebben a vizsgálatban mind az alvásmegvonást, mind a cirkadián hatásokat nyomon követve, azt tapasztalták, hogy jöllehet a DSIP-szint cirkadián ritmusa nem zárható ki, mégis az elalvás perceiben tapasztalható a legkifejezettebb DSIP-csökkenés az emberi plazmában. Ez mind a hagyományosan időzített éjszakai alvásra, mind az alvásmegvonást követő hajnali alvásra érvényes, tehát a napszaktól függetlenül érvényesülő folyamat. Amennyiben a kísérleti személyek az éjszaka folyamán kialudhatták magukat, úgy a hajnali ébresztés, majd az azt követő visszaalvás nem járt újabb DSIP-szintcsökkenéssel. A DSIP tehát éppen a növekedési hormonnal ellentétes irányú változásokat mutat az elalvás hatására: elalváskor a nagy alvásnyomás kifejeződése idején markánsan csökken. A jelenleg rendelkezésre álló adatok és a fent idézett kísérleti eredmények összegzése nyomán a szerzők úgy vélekednek, hogy a DSIP az elalvással kapcsolatos folyamatokban játszik szerepet (Seifritz és mtsai, 1995).

Az inszomniások DSIP-terápiája, hozott bár némi sikert (Schneider-Helmert 1986a, b, 1984), másoknak nem sikerült megerősíteniük ugyanezt, és inkább a hangulatok pozitív irányú változását, mint magának az alvás mennyiségének a növekedését tapasztalták (Monti és mtsai, 1987; Bes és mtsai, 1992).

Újabban egyre több vizsgálati eredmény utal arra, hogy a DSIP-nek széles körű antistressz hatása van (Pavlov és mtsai, 1996), valamint hogy a hipnogén hatás a stresszreakciók módosulásának eredménye (Kovalzon, 1995). A DSIP kísérleti gyógyszer változata, a Deltaran elsősorban az opiát- és alkohol-megvonási szindrómák kezelésében vált be.

1.3. Az álmoság mint a napszak függvénye: cirkadián ritmusok

Mint a fent említettekből is kiderült, az alvási igény vagy az álmoság jelentős mértékben függ az előzetesen ébren töltött idő mennyiségétől. Az alvásszükséglet homeosztatisz szabályozása azonban, mint látni fogjuk, nem ad kielégítő magyarázatot az álmoság napszakos lefolyására.

Az egyik legnyilvánvalóbb tény, ami a kumulatív alvásszükséglet eddig tárgyalt koncepciójával ellentmondásban áll, az az, hogy az álmoság érzése a nap folyamán (legalábbis annak első felében) csökkenő tendenciát mutat (Lavie, 1991), illetve az éberség görbéje ilyenkor emelkedik (Monk, 1991; Borbély és Achermann, 1995). Sőt ezt a tendenciát a teljes alvásmegvonás körülményei között is megfigyelték (Lavie, 1991). Ezek a megfigyelések, különösen az utóbbi, arra utalnak, hogy az álmoság vagy az éberség nem csak az előzetesen ébren töltött időtől, hanem a napszaktól is függ. Jól illusztrálják ezt a folyamatot az időzónák átrepülésekor fölmerülő problémák, valamint azok a kísérletek, amelyekben a kísérleti alanyok meghatározott ideig időbeli elszigeteltségben, azaz mindenféle időtámponttól megfosztva éltek, és szabadon dönthették el, hogy mikor aludjanak, illetve legyenek ébren. Mindkét helyzet egyértelműen bizonyítja az álmoság napszaktól való függését (Monk és Molin, 1989).

Az egész folyamat tehát úgy fest, mintha belülről is éreznénk, hogy „hány óra van”, és ennek függvényében álmosodnánk el, még akkor is, ha előző éjjel egy szemhunyasnyit sem aludtunk. A „belülről” kifejezés nem metaforikus értelmű: szabályszerű napszakos ingadozásokat írtak le a testhőmérsékletet (Monk, 1991), a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely működését és a kortizolszokrécit (Bagdy, Chrousos és Calogero, 1991), a dorsolaterális-caudális dopamintranszmissziót (Paulson és Robinson, 1994), a perifériás norepinefrinszintet (Bemmel, van Smeets és van Diest, 1986), a prolaktinszokrécit (Stroe és Gozariu, 1997), a melatoninszokrécit (Lushington, Encel, Dawson és Lack, 1995) és más biológiai változókat illetően.

A biológiai és szubjektív – viselkedésbeli – változók szabályszerű napszakos ingadozásai képezik a cirkadián ritmusokat; ez a kifejezés az említett fluktuációk hozzávetőlegesen 24 órás periódusidejét fejezi ki (Kukorelli, 1991; Groves és Rebec, 1992; Schwartz, 1997).

Bármilyen összefüggés legyen is az objektív és szubjektív változók cirkadián ritmusai között, az egyértelműen kiderült, hogy az álmoság vagy alváshajlandóság normális körülmények között este és éjszaka magasabb szintű, mint nappal. Továbbá az álmoság a nap folyamán csökken, és alvásmegvonás esetén az éjszaka folyamán nő (Lavie, 1991). Az álmoság alakulása ezért két, egymástól független hatás összegződésének eredménye: az egyik az ébren töltött idő alatt felgyűlt alvásszükséglet, a másik pedig egy cirkadián természetű alváshajlandóság (Dijk, Borbély, Beersma és Daan, 1986; Borbély és Achermann, 1995; Monk, 1991). Az előbbi nyilvánvalóan az idő lineáris függvénye és a feltételezett alvásfaktor felhalmozódásának eredménye. Az utóbbi természetéről olyan kísérletekben sikerült ismereteket szerezni, amelyekben az időbeli elszigeteltséget forszírozott deszinkronizációval társították. Ez azt jelenti, hogy időtagoló tényezők hiányában élő kísérleti személyeket 26 óras „napoknak” tették ki. Ilyen körülmények között az alvás néhány nap múlva jelentősen eltolódik a cirkadián ritmusok sza-

kaszaihoz képest, ezért az időben felhalmozódó és a napszaktól függő álmoság külön vizsgálhatóvá válik. Az ilyen vizsgálatok egyöntetű eredménye szerint az álmoság továbbra is „hallgat” a cirkadián ritmusokra, azaz eredeti 24 órás napok estéin fokozódik, akkor is, ha az előzetesen ébren töltött idő nem túl hosszú (Monk, 1991).

Természetes körülmények között tehát az álmoság az időben lineárisan változó alvásszükséglet és a nonlinearisan változó cirkadián alvashajlandóság összege. Vagyis a nap legnagyobb részében a fokozódó alvásszükségletet a cirkadián alvashajlandóság progresszív csökkenése ellensúlyozza, míg este és éjszaka a szubjektív álmoság cirkadián ritmusának felszálló ágában a két hatás szinergisztikussá válik (Borbély és Acherman, 1995; Dijk és Czeisler, 1995).

A két hatás összegeződése feloldja a nappali álmoság alvászdepriváció utáni csökkenésének fent említett paradoxonát, hiszen bármilyen magas szintű is az időben felhalmozódott alvásszükséglet, a cirkadián alvashajlandósággal összegeződve a nappali álmoságnak csak az alapszintje, és nem lefolyásának formája változik meg.

A cirkadián ritmusok és az alvás-ébrenlét ciklus álmoságra gyakorolt egyidejű lefolyásának eredményeképpen viszonylag könnyen tudunk alkalmazkodni a szokatlan időpontokban támasztott követelményekhez (éjszakai műszak, multságok), amennyiben ezek átmeneti jellegűek. Ilyenkor ugyanis az alvás-ébrenlét ciklus, vagyis az időben lineárisan felhalmozódó alvásszükséglet megfelelően hajlékonyak, áthelyezhetőnek bizonyul anélkül, hogy felborítaná a „mindennapok” által megkövetelt és a cirkadián ritmusok által biztosított szabályos életvitelt (Monk, 1991).

A cirkadián tényezők és kumulatív alvásszükséglet együttes hatását az egyes szerzők különbözőképpen értelmezik Monk (1991) egyszerűen a szubjektív álmoság ritmusának két inputjáról (cirkadián ritmus és alvás-ébrenlét ciklus) beszél. Lavie (1991) szerint az alvás két kapuja (gate) kora délután és éjsza-

ka nyílik meg, amikor a szervezet aktuális alvásszükséglete kielégítést nyerhet (a kora délutáni álmoságról lásd az 1.5. alfejezetet). Egy másik elképzelés szerint a cirkadián ritmus tulajdonképpen az ébrenlétet elősegítő folyamat, az alvás centrális mechanizmusai pedig ezzel ellentétesen hatnak (Edgar, Dement és Fuller, 1993). Borbély (1982) két-folyamat modellnek nevezi az általa C (mint cirkadián) és S („sleep” azaz alvás) folyamatoknak elnevezett komponensek összegződését.

Mint már említettük, e modell szerint a cirkadián ritmusok és a kumulatív alvásszükséglet a nap folyamán antagonisztikusan, az éjszaka folyamán pedig szinergisztikusan hatnak (Borbély és Achermann, 1995; Dijk és Czeisler, 1995).

Bármire helyezzük is a hangsúlyt az alvás vagy az ébrenlét generálását illetően, tény, hogy az álmoság a két említett hatás összegződésével, vagyis az utóbbi elképzeléssel jelezhető előre a legpontosabban. Jóllehet a cirkadián hatások léte széles körben elismert és a pszichológia-tankönyvekben is bemutatott jelenség (Papalia és Olds, 1985; Gleitman, 1994), a legtöbb kézikönyvi ismertetés adós marad a mechanizmusszintű vizsgálatok bemutatásával.

I.4. Biológiai órák az agyban: a látóideg-kereszteződés fölötti mag

Mint már említettük, a cirkadián ritmusok az alvászdepriváció és az átmenetileg megváltozott körülmények között is fenntartják önmagukat. Tulajdonképpen elővételezik a világosság és a sötétség váltakozásának georitmusait és nem tekinthetők az ezekre adott egyszerű válasznak. A cirkadián ritmusok pacemakere, vagyis a biológiai óra a hipotalamusz látóideg-kereszteződés fölötti magja, amelynek egyik anatómiai sajátossága, hogy benne minden idegsejt az összes többivel szinapszist képez. A nap-

szakos ritmusoknak e hipotalamikus központ működéséből való eredeztetése mellett a következő bizonyítékok szólnak (Carlson 1991; Groves és Rebec, 1992; Schwartz, 1997):

1. A hipotalamusz e területét érintő agytumrok, valamint a látóideg-kereszteződés fölötti mag állatkísérletes léziói a cirkadián ritmusok megszűnését, valamint az alvás széttoreszett-ségét vonják maguk után, anélkül, hogy az alvás összmenyi-ségében jelentős változás állna be.

2. Különböző fajok látóideg-kereszteződés fölötti magjából izolált neuronok aktivitásmintázata sejtenyészetekben is cirka-dián ritmust követ.

3. Radioaktív 2-deoxiglukózzal beinjekciózott patkányok látó-ideg-kereszteződés fölötti magjában nappal fokozott, éjszaka pe-dig csökkent radioaktivitás (tehát metabolikus ráta) tapasztalható.

4. Állatkísérletekben a hipotalamusznak az agy többi részétől való izolálása megszünteti a nucleus caudatus aktivitásmintáza-tában tapasztalható cirkadián ritmust.

5. A látóideg-kereszteződés fölötti mag neuronjai kettős vi-zuális inputot kapnak: egy közvetlen retinális afferenciát, ami-nek transzmittere a glutamát nevű aminosav, valamint egy köz-vetett, talamuszon keresztüli, γ -neuropeptid által mediált affe-renciát. Mind az erős fény, mind az intracerebrális glutamát vagy γ -neuropeptid infúzió képes átállítani a cirkadián ritmust. Az előbbi az emberen is bebizonyosodott.

6. Állatkísérletekben a szóban forgó hipotalamikus központ-ba adott folyamatos tetrodoxin infúzió (az akciós potenciálok kialakulását a feszültségfüggő ioncsatornák blokkolása útján gátló drog) felfüggeszti ugyan a cirkadián ritmusokat, de a hatás megszűntekor a bioritmusok úgy folytatódnak, mintha egész idő alatt működtek volna (fáziseltolódás nélkül).

Ez utóbbi tény, valamint a 2. pontban ismertettek arra utalnak, hogy a cirkadián ritmusok az egyedi neuronokban ge-nerálódnak, ezért minden ilyen idegsejt tulajdonképpen egy

biológiai óra. A kutatásoknak mindeddig nem sikerült fényt deríteniük az óra működésének mibenlétére, az azonban kézen-fekvőnek tűnik, hogy az agy többi részével való kommunikáció részben neuromodulátorok révén valósul meg. Látványosan igazolja ezt az a kísérlet, amelyben az úgynevezett tau-mutá-ciójú hörcsögök látóideg-kereszteződés fölötti magja helyett olyan vad törzsekből származó egyedek cirkadián pacemakereit ültették át, amelyeket előzetesen az axonok számára átjárha-tatlan polimer kapszulákba helyeztek (Silver és mtsai, 1996). A tau-mutáció heterozigóta formában 22 órás, homozigóta formában pedig 20 órás cirkadián ritmusú egyedeket produkál (Loudon és mtsai, 1994). Ezek a természetellenesen rövid bio-ritmusok a lokomotoros aktivitás tekintetében teljesen norma-lizálódtak a donor állatok látóideg-kereszteződés fölötti magjá-nak említett transzplantációja után, jóllehet a kapszulák csak humorális kapcsolatot tettek lehetővé, a szinaptikusakat nem. Megjegyzendő, hogy az endokrin ritmusok, valamint a nap-hosszra adott reprodukív válaszok nem normalizálódtak az említett transzplantáció során, ezért a normalizálódott nyuga-lom-aktivitás ritmussal szemben a szinaptikus kapcsolatokat is feltételezik (Silver, 1996). A szerzők megjegyzik, hogy a még azonosításra váró neuromodulátor szintetikus formában nagy szolgálatot tehet az időzónák átrepülésekor jelentkező ún. jet-leg jelenség leküzdésében.

1.5. A kora délutáni álmoság

Mint az eddigiekből kiderült, a kumulatív alvásszükséglet és a cirkadián alvashajlandóság egymásra tevődése szinte törvény-szerű esti elálmosodást von maga után. Az említett jelenségek azonban kiegészülnek a mindennapi tapasztalatból és a tudomá-nyos vizsgálatokból egyaránt jól ismert folyamattal, ami az

álmoság kora délutáni csúcsát váltja ki. Benedek István, az Aranyketrecnek elnevezett egykori munkaterápiás elmegyógyintézet főorvosa szemléletesen ragadja meg a jelenség lényegét:

„Hogy 1 és 3 óra között mi történik az osztályon, azt csak hallomásból tudom. Ugyanis ilyenkor alszom. Az aranyketrec adta szabadságban végre sikerült legyőzöm szervezetem mindennapos galád támadását: azt, hogy ebéd után az agyvelőm eltompul és mélyeséges hülyeség ömlik el a szellememen. Hát most nem ömlik, mert a szellememet mindenestül elaltatom, így cselezve meg a hülyeséget.” (Benedek, 1957, 153 o.)

Azok közül a kísérletek közül, amelyeknek sikerült rámutatniuk az álmoság átmeneti kora délutáni fokozódására, Lavie (1991) már említett kísérletsorozata a legkövetkezetesebb. E kutatások módszertana egy extrém alvászfragmentációnak vagy 7–13 perces ultrarövid alvás-ébrenlét programnak nevezett eljárás alapul. Ezek a kísérletek az elalváskészséget vagy az alváslatenciát használják az álmoság napszakos ingadozásainak kimutatásához. Minél nagyobb az elalváskészség, vagyis minél rövidebb a lefekvéstől az elalvásig eltelt idő, annál fokozottabb álmoságot tételezhetünk fel. Láttuk, hogy ez a módszer nem eredményez azonos napszakos eloszlást az álmoság szubjektív érzésével a déli és kora esti órákban, azonkívül azonban elfogadható a kettő közötti párhuzam. A Lavie által kidolgozott módszer abban különbözik az elődeitől (az ún. többszörös alváslatencia teszteltől), hogy nagyobb gyakorisággal (20 percenként) méri az elalváskészséget, ezért kifejezetten alkalmas az álmoság átmeneti (pl. kora délutáni) fokozódásának kimutatására. A módszer másik előnye, hogy minden 13 perc ébrenlét után csak 7 perc alvásidőt biztosít a kísérleti személyeknek, és ezért elkerülhető, hogy a következő próbáig kialudják magukat (kielégítsék alvásszükségletüket, leépítsék az S-folyamatot). Így elkerülhetőek azok a műtermékek, amelyek a napszakos ingadozástól független nagyfokú csökkenést eredményeznek azoknak a személyeknek az elalváskészségében, akiknek az előző

próbában sikerült jól aludniuk. Vagyis a módszer elsősorban a napszakos ingadozások kimutatására alkalmas.

Ezzel a módszerrel Lavie hat kísérleten keresztül következetesen azt tapasztalta, hogy az elalváskészség a kora délutáni órákban erőteljesen fokozódik, és hogy ezt az átmeneti fokozódást déli és esti igen alacsony értékek (fokozott éberség) határolják körül.

Az alváslatenciák napszakos görbéinek egyöntetűsége alapján Lavie megalkotta a 24 órás alvashajlandósági függvény fogalmát, amelyben az alvás számára két fő kapu áll rendelkezésre: az esti, illetve éjszakai elsődleges kapu (primary gate) és a kora délutáni másodlagos kapu (secondary gate).

Az álmoság kora délutáni fokozódása két folyamatnak tudható be: az egyik a táplálkozással kapcsolatos és egyes agyi receptorokhoz is kötődő gasztrointesztinális peptidek felszabadulásának következménye, a másik pedig egy szabályos bioritmus kifejeződése.

I.5.1. GASZTROINTESZTINÁLIS EREDETŰ HIPNOGÉN PEPTIDEK

Már a bevezető jellegű pszichofarmakológiai könyvek is bemutatják az emésztőrendszer egyes hormonjai és a peptidszerkezetű agyi transzmitterek közötti hasonlóságot vagy azonoságot, ami egyes vélemények szerint a két rendszer szoros funkcionális kölcsönhatására utal (Bánki, 1992). Némelyik ilyen hormonnak már az elnevezése is utal arra, hogy kezdeti azonosításának helye az emésztőrendszer (pl. vazóaktív intesztinális polipeptid – VIP, kolekisztokinin – CCK), és agyi szerepét csak később kezdték tisztázni, amikor a neuronokban való termelődésükre és speciális agyi receptoraik létrejöttére is fény derült. A jóllakáskor felszabaduló és hipnogén tulajdonságokkal is bíró főbb hormonok a kolekisztokinin, az inzulin, a delta-alvási indukáló peptid (DSIP) és egyes aminosavak. Így például a

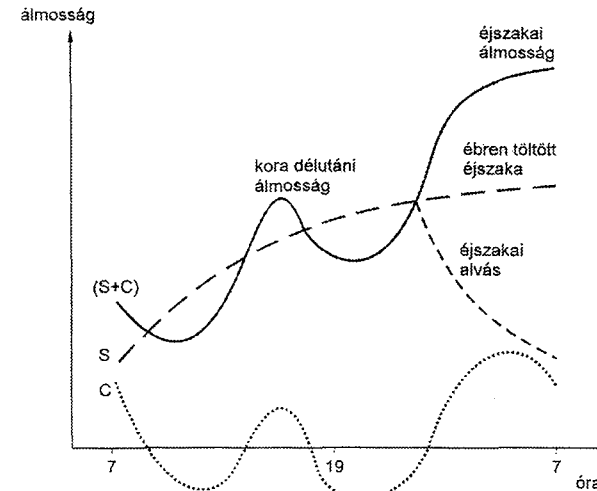
CCK termelődését a chimusban levő peptidek, aminosavak, zsírsavak, valamint kisebb mértékben a sósav serkenti (Szabó és László, 1985); ugyanakkor a CCK-8 oktapeptidnek állatkísérletekben kitüntetett hipnogén tulajdonságai vannak, amit egy CCK-B receptor-antagonistával (LY-288, 513) teljesen ki lehet védeni (Kapás, 1996).

Az inzulinnal kapcsolatban szintén ismeretes, hogy az idegsejteken speciális agyi receptorai vannak, valamint, hogy az inzulinhányos kezeletlen cukorbetegnek álmatlanságra panaszkodnak. Nem lehetetlen ezért, hogy a jóllakáskor megnőtt inzulinszintnek köze legyen az ebéd utáni álmosághoz.

Mindazonáltal a fenti megállapításokat némi óvatossággal kell kezelni, mégpedig két okból. Először is a periférián elsősorban a CCK 33 aminosavból álló változatát írták le, ami pedig nem képes áthatolni a vér-agy gáton (Bánki, 1992). Persze nem elképzelhetetlen, hogy a nagy mennyiségű CCK-felzabadás során CCK-8 oktapeptidek is a véráramba jutnak, amelyekkel szemben a vér-agy gát átjárható, de nincs rá közvetlen bizonyíték. Másodszor pedig az is megjegyzendő, hogy a legtöbb gasztrointesztinális hormon peptidszerkezetű molekula és a vér-agy gát ezekkel szemben a legkevésbé átjárható.

1.5.2. A CIRKASZEMIDIÁN RITMUS

Bármi legyen is igaz a gasztrointesztinális eredetű hipnogén peptidekkel kapcsolatban, a kora délutáni álmoság jelensége semmi esetre sem redukálható kizárólagosan csak ezek hatására. Az olyan kísérletekben, amelyekben a kísérleti személyek nem étkeztek vagy nem délben étkeztek, a jelenség ugyancsak megfigyelhető volt (Broughton, 1986a; Lavie, 1991). Egy szabályos bioritmusról van szó, ami a kb. 24 órás cirkadián ritmust két 12 órás összetevőre felezi: első felénél egy rövidebb kora délutáni álmoság, második felénél pedig az esti és éjszakai álmoság jelentkezik.



1.4. ábra. Az álmoságot az előzetesen ébren töltött idő és a cirkadián, illetve cirkaszemidián alváshajlandóság együttesen határozzák meg. Az S az alvásfaktorok felhalmozódását, a C pedig a napszakos éberségingadozásokat okozó bioritmusokat ábrázolja a jelenkori tudományos ismeretek fényében. Az álmoságot a két függvény algebrai összegeként ábrázoltuk. Az ábra szemléltető és nem modellálási igénnyel készült

A Broughton (1986a) által ismertett kísérletekben (1. még Gagnon, DeKonick és Broughton, 1985) a kísérleti személyek azt az utasítást kapták, hogy reggel ne keljenek föl, hanem maradjanak az ágyban és aludjanak, amennyit csak tudnak. Mint minden más vizsgálatban, hajnal felé a különösképpen pihentető mély, delta-alvás eltűnt az EEG-regisztrátumokból. A délelőtti folyamán az ébredlét, a lassú hullámú alvás felületes szendergést jelző 1. és 2. stádiumai, valamint a REM-alvás váltakoztak a regisztrátumokban. A kora délutáni órákban azonban, átlagosan 12,4 órával az utolsó hajnali mély alvási stádium után a kísérleti személyek ismét mély delta-alvásba merültek, ami az EEG-regisztrátumokban egyértelműen leolvasható volt.

A mély, delta-hullámokkal jellemezhető alvás ezen ritmusát Broughton (1986a) cirkaszemidián ritmusnak nevezte el, a cirkadián ritmus feleződésének tendenciájára utalva. Később még látni fogjuk, hogy a 12,4 órás latenciaidő nem statisztikai tévedés, hanem a szabadon futó cirkadián ritmus 24,8 órás periódusidejének a fele.

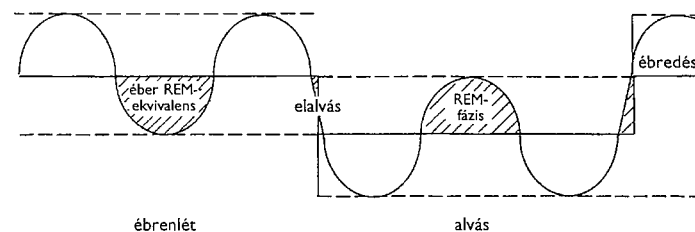
Érdekesek ebben a vonatkozásban Silver, LeSauter, Tresco és Lehman (1996) adatai, akik mint már említettük, abnormálisan rövid cirkadián ritmusú (20–22 óra), ún. tau-mutációjú hörcsögök lokomotoros aktivitásának időbeni váltakozását vizsgálták. Bár a szerzők nem hívják fel rá a figyelmet, spektrálanalíziseikből egyértelműen kiderül, hogy a lokomotoros aktivitás a cirkadián ritmus feleződése táján, azaz 10–11 órás periódusidővel is spektrális csúcsokat produkál. Még érdekesebb, hogy a látóideg-keresztződés fölötti mag kísérleti léziója a lokomotoros aktivitás cirkaszemidián ritmusát is eltünteti.

I.6. Az álmoság ultradián ritmusa

Az álmoságnak ezek a napszakos váltakozásai természetesen nem kizárólagosak. A mindennapi tapasztalat azt mutatja, hogy bizonyos esetekben délelőtt, délben vagy késő délután is aludhatunk, az ébrenlét és az alvás váltakozásainak rendszere tehát a fent leírtól sokkal hajlékonyabb. Ezt a hajlékonyságot az alváshajlandóság ultradián (90 perces) ritmusa teszi lehetővé, ami az extrém alvásfragmentáció módszerével mutatható ki (Lavie, 1991). Az elálmósodás ultradián ritmusa azonban csak monoton körülmények között vagy nagyfokú fáradtság esetén hangsúlyozódik ki, ezért a köznapi megfigyelés számára jobbra hozzáférhetetlen. Újszülöttek táplálkozási ritmusának vizsgálata alapján Kleitman már a '60-as évek elején feltételezte, hogy létezik egy ún. alapvető nyugalom–aktivitás ciklus (Basic Rest-

Activity-Cycle=BRAC), ami az éber aktivitás 90 perces hullámzásaiban nyilvánul meg. Később a jelenséget felnőtt emberek teljesítményében is kimutatták (Klein és Armitage, 1979), és széles körű implikációit is elemzés alá vették (Rossi, 1986).

Lavie (1991) szerint a 45 perc nyugalom–45 perc aktivitás ősi bioritmusa az alvás NREM–REM ciklusainak analógja, amelyben a nyugalomperiódusok, vagyis az ébrenlét REM-megfelelői az ébrenlét és az alvás közötti átmenetet, a tulajdonképpeni REM-periódusok pedig ennek fordítottját segítik elő.



I.5. ábra. Az álmoság ultradián ritmusa elalvás után az alvásciklusok ultradián ritmusában folytatódik. Ami ébredés közben elálmósodás, az alvás közben felélénkülés: az éber REM-ekvivalensek az elalvást, az alvás közbeni REM-ek pedig az ébredést segítik elő

Úgy tűnik azonban, hogy a BRAC és a NREM–REM ciklusok megegyezősége vagy inkább komplementaritása több mint egy analógia. A REM-alvást generáló hídi magnocelluláris idegsejtek (ún. REM-on neuronok) ritmikus tüzelése a kísérleti állatoknál (macskáknál) az ébrenlét alatt is megfigyelhető, bár nyilván csekélyebb mértékű. Továbbá a mikroelektrodákkal nyomon követett neuronális aktivitásmintázatban éppen a vizsgált állatfajra jellemző NREM–REM ciklus időtartamának megfelelő 30 perces ciklusokat figyeltek meg (Hobson, 1988).

1.7. Az álmoság görbéje és a melatonin

Az ébredés utáni álmoság (alvási inercia), a kumulatív alvászükséglet, a cirkadián és cirkaszemidián alvashajlandóság, valamint a bőséges táplálkozást követő elálmosodás hatásait összegezve a tipikus álmosággörbe a nap folyamán legalább háromszor szökik a magasba.

Az ébredést követő levertség az alvás centrális mechanizmusainak elégtelen hatályon kívül helyezéséből eredő fiziológiás jelenség. A nagy frekvenciával jelentkező mikroalvási epizódokat ilyenkor szubjektíven álmoságként észleljük. Ez az álmoság általában több kognitív deficitet idéz elő, mint az alváshiányból fakadó álmoság.

A délelőtti folyamán az álmoság szubjektív élménye időben csökkenő tendenciát mutat, ami minden bizonnyal cirkadián tényezőknek tudható be. Ez akkor is így van, ha előző éjjel nem aludtunk vagy csak igen keveset aludtunk. Az újabb álmosághullám szokványos időpontja a kora délutáni órákra, általában 13 és 16 óra közé esik. Ennek oka nemcsak a bőséges táplálkozásban, hanem egyúttal egy szabályos cirkaszemidián ritmusban is keresendő.

A kora délutáni álmoság csak átmeneti jelenség, általában nem tart tovább másfél-két óránál. Ezután az álmoság ismét csökken. Egyes vizsgálatok szerint az álmoság ilyenkor magasabb szintű (Monk, 1991), mások szerint alacsonyabb szintű, mint délben (Lavie, 1991). A két eredmény közötti különbség, mint már említettem (1.1.), módszertani természetű, vagyis a szubjektív álmoság mélypontja (az éberség csúcsa) délben tapasztalható, az elalváskészség mélypontja viszont késő délután (kora este). Abban viszont mindkét típusú módszerrel véghezvitt vizsgálatok megegyeznek, hogy mind délben, mind délután igen kismértékű álmoság (fokozott éberség) tapasztalható. A két szóban forgó napszakot Lavie (1991) az alvás számára tiltott zónáknak nevezte el. Az is egyértelmű, hogy az esti órák-

ban és éjszaka az álmoság ismét erőteljesen fokozódik, ami a kumulatív alvászükséglet és a cirkadián alvashajlandóság immár szinergisztikus működésének eredménye.

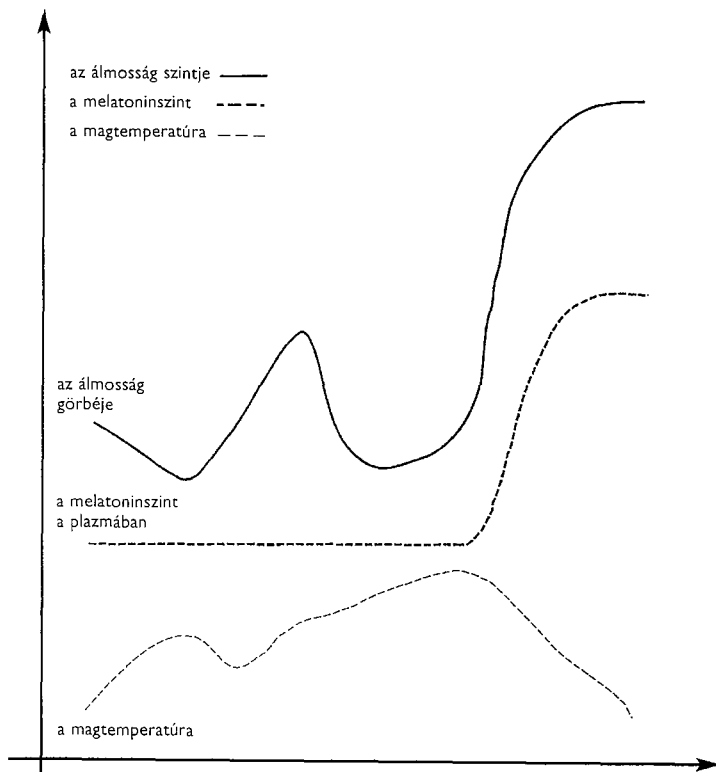
Az álmoság ultradián fluktuációi csak igen monoton környezetben (pl. egész napos autóvezetés egyirányú sztrádákon), vagy nagyfokú álmoság esetén kerülnek előtérbe.

Az álmoság cirkadián ritmusa többé-kevésbé párhuzamos a testhőmérséklet szabályszerű napszakos ingadozásaival. Bár az ember természetesen homeoterm lény, az ún. magtemperatúrája, ami a szervezete belsejének hőmérsékletét jelenti, hajnali 4 és 6 óra közötti 36 °C körüli mélypontjától egész nap folyamatosan növekszik, amíg eléri az esti 20 óra körüli majdnem 37 °C-os maximumát, majd pedig az éjszaka folyamán ismét csökken (Szabó és László, 1985).

A testhőmérséklet éjszakai csökkenését minden bizonnyal a fokozott melatonin-felszabadulás okozza, ugyanis az atenolollal véghezvitt melatoninszuppresszió, mind az éjszaka folyamán, mind nappal növelte a magtemperatúra átlagait és az alváslatenciát (Heuvel, Fletcher és Dawson, 1995). Továbbá a 22 órakor, 2 órakor és 4 órakor beadott 1 mg-os melatonin-dózisok teljesen kivédtek mindkét említett hatást (Heuvel és Dawson, 1995). Egy másik kísérletben a forszírozott temporális deszinkronizáció körülményei között találtak szignifikáns negatív összefüggést a plazma melatoninszintek és a magtemperatúrák cirkadián ritmusai között (Dijk és Mtsai, 1995).

Mivel a melatonin nemcsak a sötétség, hanem a cirkadián tényezők hatására is termelődik a tobozmirigyben, a magtemperatúra és az alvashajlandóság cirkadián ritmusainak neuroendokrin mediátora (Heuvel és Dawson, 1995). A melatoninfelszabadulás cirkadián ritmusára közvetetten utalnak azok a megfigyelések, amelyek a látóideg-keresztvezeték fölötti magnak a tobozmirigyhez küldött efferens projekcióit írják le. Közvetlen bizonyíték az a már említett kísérlet, amelyben a forszírozott deszinkronizáció körülményei között is megfigyelhető volt a melatoninprodukciónak cirkadián ritmusa (Dijk és Mtsai, 1995),

valamint azok a megfigyelések is, amelyek szerint a melatonin metabolitjának (a 6-szulfátoxi-melatoninnak) vizeletben mért szintje megbízhatóan jelzi a cirkadián ritmus időzítését (Lushington és mtsai, 1995). Ez utóbbi kísérletben a kísérleti személyek állandó fényviszonyok között, félhomályban tartózkodtak, mégis a 6-szulfátoxi-melatoninból kikövetkeztetett melatonin-termelésük minden este kb. ugyanabban az időben indult meg.



1.6. ábra. Az álmoság, a plazma-melatoninszint és a testhőmérséklet ideális görbéi. A melatoninszint növekedése a magtemperatúra csökkenését és az álmoság fokozódását váltja ki

Ez mind a melatoninprodukciónak cirkadián modulációját (állandó fényviszonyok mellett változás), mind a vizelet 6-szulfátoxi-melatoninszintjének a cirkadián alvashajlandóságot megbízhatóan jelző jellegét bizonyítja. Mivel a melatoninintermelődés beindulásának időpontja stabil személyi jellemzőnek bizonyult, az óránkénti vizeletmintákban meghatározott 6-szulfátoxi-melatoninszint akár a klinikai gyakorlatban is megbízható jele lehet a cirkadián alvashajlandóság kezdetének behatárolásához.

A melatonin azonban nemcsak hipotermiát, hanem egyben álmoságot is okoz (Zhdanova és Wurtman, 1996), ezért minden bizonnyal a cirkadián ritmus „alvási anyaga”. A melatonin hipnogén hatását azok a kísérletek bizonyítják a legszembetűnőbben, amelyekben egészséges fiatalembereket melatonin vagy placebo bevétele után a nappali órákban arra kértek, hogy próbáljanak meg elaludni. Persze ezelőtt néhány, az álmoság szubjektív becslését mérő tesztet is kitöltöttek.

A délelőtt 11 órakor beadott 2 mg melatonin fokozza az álmoság szubjektív érzését, meglassítja a gondolkodást, és javítja az alvás minőségét és fokozza az összalvásidőt (Terlo és mtsai, 1995a). Hasonlóképpen a 16 órakor beadott 1 mg melatonin szignifikánsan fokozta a fáradtság érzését és csökkentette a szubjektív éberséget, valamint a koncentrációs képességet. Továbbá a melatoninnal kezelt személyek alvása hosszabb és folyamatosabb volt, mint azoké a kontrollszemélyké, akik placebót kaptak. Az álmoságban jelentkező különbség valamelyest az alvás után is fennmaradt (Terlo és mtsai, 1995b).

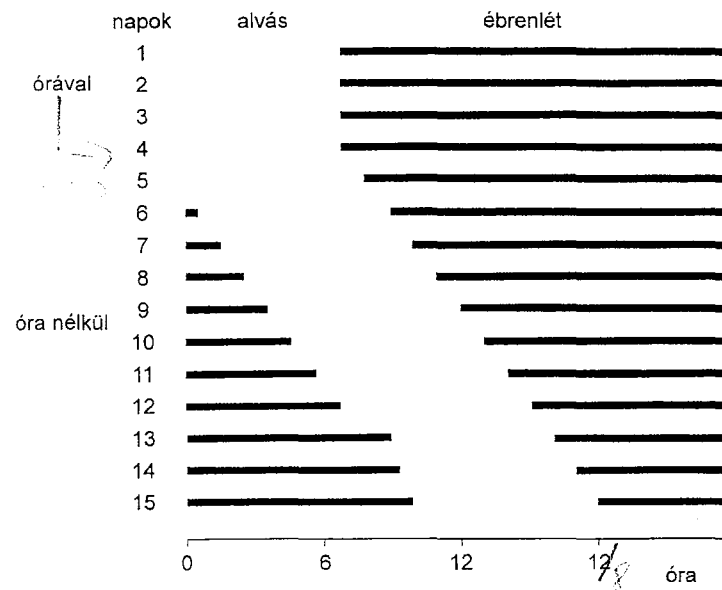
Mivel a fenti kísérletekben a melatoninadagolásnak egyaránt van hipotermiás és hipnogén hatása, nem dönthető el az a kérdés, hogy a hipnogén hatás közvetlen-e vagy a hipotermiának tudható be. Még ha a melatoninnak van is közvetlen hipnogén hatása, a közvetett hatás minden bizonnyal fennáll. Tudjuk ugyanis, hogy a magas és csökkenő tendenciájú(!) testhőmérsékletet hosszú, az alacsony és növekvő tendenciájút rövid alvászidőszakok kísérik (Czeisler, Weitzman, Moore-Ede és Zimmerman, 1980).

1.8. Hány óra egy nap?

Az időbeli elszigeteltség vizsgálatok egyik legkövetkezetesebben kapott eredménye az ún. spontán deszinkronizáció jelensége. Időbeli támpontok hiányában ugyanis szinte minden eddig vizsgált emlősfaj, beleértve az embert is, minden nap egy kicsit későbbben alszik el mint természetes körülmények között. A jelenség hangsúlyozottabb fiatal állatoknál és személyeknél, mint időskorban. Az említett deszinkronizáció napok vagy hetek múlva lép fel, amikor a testhőmérséklet cirkadián ritmusa már nem tudja követni az alvás-ébrenlét ciklus megközelítőleg 25 órás fázisait. A testhőmérséklet ritmusától ily módon deszinkronizált alvás-ébrenlét ciklus előbb kevésbé pihentető alvást, majd pedig a túl rövid alvásperiódusoknak a szokatlanul hosszúakkal való látszólag véletlenszerű váltakozásait vonja maga után (Monk, 1991; Carlson, 1991; Groves és Rebec, 1992). Hosszú alvási epizódok általában a testhőmérséklet görbéjének leszálló ágában, rövid alvás pedig a felszálló ágában tapasztalható (Czeisler, Weitzman, Moore-Ede és Zimmerman, 1980).

Az időtagoló tényezők hiányában megnyilvánuló cirkadián ritmusokat szabadon futó ritmusoknak nevezik. Mint az előzőekből is kiderül, a lokomotoros aktivitás és/vagy az alvás-ébrenlét ciklus tekintetében ezek közelebb állnak a 25 órás fázisokhoz, mint a 24 órákhoz.

A biológiai óra késésének okáról csak elképzelések vannak, a jelenség következményei viszont jól ismertek. Az egyik következmény a már említett spontán belső deszinkronizáció. A másik ennek éppen az ellenkezője, vagyis az időtagadó tényezők alapján történő szinkronizáció. A fényviszonyok georitmusa, a társas kapcsolatok jelzései, valamint az időt mérő műszaki eszközök (órák) jelzései alapján az ember és más emlősök naponta visszaállítanak egy órát a spontán bioritmusukon. Ezáltal összhangban maradnak a georitmusokkal, és nem utolsósorban saját testhőmérsékletük nehezen változtatható cirkadián ritmusával.



1.7. ábra. A szabadon futó alvás-ébrenlét ciklus sematikus szemléltetése. Az időtagoló tényezők hiányában az emberek alvása kb. egy órával eltolódik. (Borbély, 1998 nyomán, a szerző engedélyével)

A szabadon futó ritmusok időskori megrövidülésének tendenciája nem magyarázható sem az életmód megváltozásával, sem pedig az időskori szokásokkal, mert laboratóriumi patkányokban is megfigyelhető (Van Gool, Witting és Mirmiran, 1986).

Különös, hogy ezek a valósághoz (24 órához) közelebb álló bioritmusok időskorban olyan tipikus alvászavart okoznak, amelyben a korai elálmósodás és túl korai ébredés a vezető panaszok.

A felnőttkori szabadon futó cirkadián alvás-ébrenlét ciklus átlagosan 24,8 órás (24 óra és 48 perc). Ez persze csak egy átlag, de észrevehetően pont a kétszerese annak a másik átlagnak, ami a kora délutáni mélyalvásnak az utolsó hajnali mélyalvási epizódhoz mért latenciáidejét, azaz a cirkaszemidián rit-

must fejezi ki (12,4 óra, azaz 12 óra és 24 perc) (l. 1.5.2.). Ez újabb bizonyítéka annak, hogy a kora délutáni álmodás, legáltalában részben, a cirkadián ritmus feleződésének kifejeződése. Továbbá a cirkaszemidián ritmusnak ez a szakasza kevésbé áll az időtagoló tényező hatása alatt, mert mint láttuk, szabadon kifutja a maga 12,4 óráját és a késést a szervezet csak ezután, valószínűleg az esti lefekvés időpontjának megválasztásakor hozza be (Broughton, 1986a).

1.9. Időtagoló tényezők, szorongás, depresszió

A cirkadián ritmusokat szinkronizáló időtagoló tényezőket szakszóval „zeitgeber”-eknek nevezik. A legfontosabb és egyben evolúciós szempontból a legősibb ilyen zeitgeber minden bizonnyal a fényviszonyok napszakos váltakozása. A fény, mint ismeretes, percekben belül leállítja a melatonin-termelést. Ezenkívül a retina ingerlése közvetlen és a talamuszon keresztüli közvetett afferenciák révén reprezentálódik a cirkadián pacemakerekben, előbbi glutamát, utóbbi pedig γ -neuropeptid transzmisszió révén (l. 1.4).

A fény, különösképpen az erős fehér fény hatással van az ember cirkadián ritmusára. Továbbá az erős fehér fény képes akár átállítani is az alvás-ébrenlét ciklust és más biológiai változók cirkadián ritmusát (Czeisler és mtsai, 1989).

A fény azonban mégsem képezi az ember cirkadián ritmusának egyetlen zeitgeberét. Az időbeli elszigeteltség körülményei között az olyan szubtilis jelzések is megakadályozták a spontán belső deszinkronizáció megjelenését, mint például az, hogy szabályos időközökben kértek vizeletmintákat a kísérleti személyektől. Természetes körülmények között ezért a zeitgebernek széles skálájával kell számolnunk. A szimbolikus jelzések zeit-

geber-értéküket minden bizonnyal a klasszikus kondicionálás mechanizmusa révén nyerik el, amennyiben összekapcsolódnak a szervezetben éppen zajló hormonális és más természetű folyamatokkal.

Hofer (1984) szerint a gyász – vagy pszichológiai szakszóval a tárgyvesztés – hirtelen és visszafordíthatatlanul megszüntet egy sor olyan mindennapos rutinná vált szimbolikus interakciót, ami eredetileg a cirkadián ritmusok szinkronizálását is elősegítette. Ennek megfelelően a gyászreakció időben megnyúló változata egyfajta spontán belső deszinkronizációként fogható fel. A szerző meglepő hasonlóságot fedez fel a spontán belső deszinkronizációt szenvedett kísérleti személyek tünetlistája és a szorongással és depresszióval társuló, időben megnyúlt gyászreakció tünetei között, ami valószínűsíti feltételezését.

1.10. Cirkadián ritmusok az emlékezeti funkciókban

Mint láttuk (1.1.), az álmodás állapota az emlékezeti teljesítményt több szempontból is befolyásolja, és mivel az álmodás napszakos ingadozásoknak is ki van téve, önként adódik az emlékezeti teljesítmény cirkadián ritmikusságának feltételezése. A memóriefunkciók ritmusainak ismerete ezenkívül tagadhatatlanul gyakorlati jelentőséggel is bír.

1.10.1. MUNKAMEMÓRIA ÉS RÖVID TÁVÚ MEGŐRZÉS

A rövid távú emlékezés a munkamemória szinonimája abban az értelemben, hogy valamely feladat elvégzéséhez szükséges információkat néhány másodpercig vagy 1-2 percig megjegyezzük (Miclea, 1994). A rövid távú memóriába azonban néha akár a

15 percig való emlékezeti megőrzést is besorolják (pl. Folkard és Monk, 1980).

Jóllehet a két jelenség némileg különböző a napszak szempontjából jobbra egyformán viselkednek. A munkamemória egyik klasszikus próbájának tekintett ún. „digit-span” technika, amelynek lényege, hogy számsorokat vagy betűsorokat kell reprodukálni, fordítottan változik a magtemperatúra cirkadián ritmusával: reggel a munkamemória, hatékonyságának csúcán van, majd a nap folyamán az ezekben a próbákban nyújtott teljesítmény gyengül (Blake, 1967).

Hasonlóképpen, ha a kísérleti személyeknek 23 órákor és 7 órákor bemutatott szavakat kellett a bemutatás után azonnal felidézniük, 7 órákor jobban teljesítettek, mint este (Hockey, Davies és Gray, 1972).

A rövid távú memóriának azok a próbái, ahol a megőrzési intervallum 1-2 percnél több, szintén markáns cirkadián fluktuációkat tanúsítanak. Az egyik ilyen kísérletben 12-13 éves gyerekeknek olvastak fel egy-egy történetet, egyik részüknek 9 órákor, másik részüknek 15 órákor. Azonnali felmérés esetén azok a gyerekek, akik 9 órákor hallották a történetet, jobban emlékeztek, mint azok, akik 15 órákor hallották. Továbbá a hatás nem tulajdonítható a figyelmi fluktuációnak, mert a 15 órákor hallott történet felidézése egy hét múlva szignifikánsan jobb volt, mint a 9 órákor hallotté (Folkard és mtsai, 1977).

Egy másik kísérletben egyetemistákat kértek meg arra, hogy a nap különböző pontjaiban újságcikkeket olvassanak, olyan gyorsan ahogy csak tudnak. Három perc múlva félbeszakították őket és megnézték, hogy milyen mértékben emlékeznek az olvasottakra. A vizsgálatot 8, 11, 14, 17, 20 és 23 órákor végezték úgy, hogy minden személyt minden említett időpontban leteszteltek. Annak ellenére, hogy a kutatók a proaktív interferencia hatását is kontrollálták, szignifikáns cirkadián eloszlást találtak az emlékezeti teljesítményekben, amelyek az előbbi kísérlettel megegyezően reggeltől estig folyamatosan csökkentek (Folkard és Monk, 1980, 1. kísérlet).

Az utóbbi szerzők azt is megvizsgálták, hogy a rövid távú emlékezeti megőrzés cirkadián ritmusának a testhőmérséklettel való fordított irányú kapcsolata az éjszaka folyamán fennmarad-e. Éjszakai műszakban dolgozó ápolónőknek szakmájukról szóló dokumentumfilmet mutattak be, majd rögtön utána kérdőíves formában tesztelték a film tartalmára való emlékezést. A teljesítmény valóban fordítottan viszonyult az orálisan megmért magtemperatúrához, azaz 20 órákor gyengébb volt, mint hajnali 4-kor. Azok az ápolónők viszont, akik már alkalmazkodtak az éjszakai műszakhoz, vagyis a testhőmérsékletük az éjszaka folyamán nem csökkent, 20 órákor adtak jobb teljesítményt (Folkard és Monk, 1980, 2. kísérlet).

Következésképpen elmondhatjuk, tehát, hogy a munkamemória és a rövid távú emlékezeti megőrzés reggel működik a leghatékonyabban és este a leggyengébben. Továbbá napközben az idő előrehaladtával a hatékonyság csökken, éjszaka pedig nő. A memória ezen funkciójának cirkadián ritmusa tehát a testhőmérséklet cirkadián ritmusának tükörképe.

1.10.2. HOSSZÚ TÁVÚ MEGŐRZÉS

A hosszú távú megőrzés számos kísérlet szerint szintén cirkadián fluktuációk hatása alatt áll. A változások azonban éppen ellenkezőjét képezik a rövid távú memória fent ismertetett cirkadián ritmusának.

Egy előzőleg már említett kísérletben az iskolás gyerekeknek egy történetre való emlékezését hosszú távon (7 nap) is nyomon követték. Meglepő módon a hosszú távú emlékezeti megőrzés a 15 órákor hallott történet esetén volt hatékonyabb, szemben a 9 óráival. Továbbá az eredmények nem függtek a felidézés időpontjától, ami szintén 9 órákor és 15 órákor történt (Folkard és mtsai, 1977).

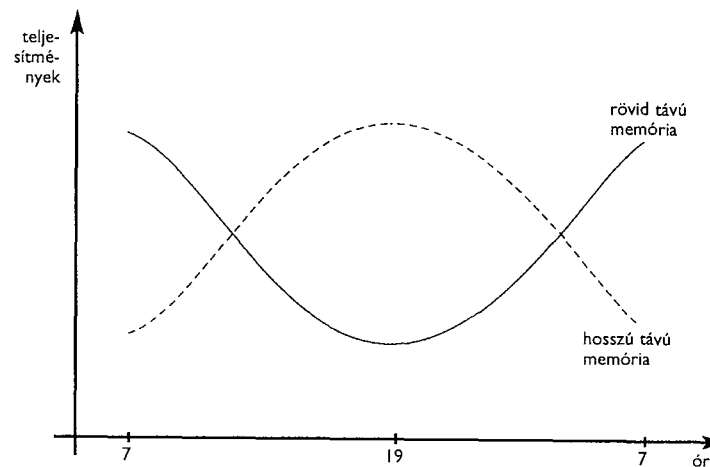
Ez az eredmény azt sugallja, hogy a hosszú távú emlékezeti megőrzés a délután hallottakra (látottakra?) vonatkozóan haté-

konyabb, mint a délelőttiekre, továbbá, hogy a hosszú távú memóriába való bevésés cirkadián ritmusa a testhőmérséklet cirkadián ritmusával párhuzamos.

Saját publikálatlan vizsgálatomban a 14 órai és 18 órai önkéntelen bevésés hatékonyságát hasonlítottam össze 35, 11-12 éves iskolás gyerekeknel, autokontroll csoporttal dolgozva. A két felolvasott állatmese körülbelül egyforma hosszúságú és a bemutatási idő szerint ellensúlyozott volt: az 1. történetet a csoport fele 14 órakor, a másik fele 18 órakor hallotta, a 2. történetet fordítva. A megőrzési intervallum 7 nap volt, és a felidézés 16 órakor történt írásos formában. A felidézés mutatójául a tömondatok és elemi kijelentések számát használtam. Az összetett mondatokat nyelvtanilag felbontottam. Egy mondatot természetesen csak akkor vettem figyelembe, ha tartalma valóban szerepelt az eredeti történetben. A 18 órakor hallott történetekre a gyerekek sokkal jobban emlékeztek, mint a 14 órakor hallottakra: Wilcoxon próbával $z=3,01$, $p<0,01$. Érdekes, hogy a 14 és 18 órakor hallott történetekre való emlékezés nem korrelált egymással ($r=0,24$; $p>0,1$), azaz aki a 18 órakor hallott történetre jól emlékezett, nem biztos, hogy a 14 órait is megjegyezte. Ez azt jelenti, hogy az önkéntelen bevésés, már amennyiben hosszú távú memóriáról van szó, kevésbé áll személyi változók (képességek, attitűdök?) hatása alatt, viszont a cirkadián tényezők hatása egyértelműen kimutatható. Ez utóbbi összefüggésnek éppen a tükörképe tapasztalható az órán leadott tanagra az óra végén való emlékezés tekintetében. Biológia- és román nyelvtanórákat vizsgálva a személyi változók meghatározónak bizonyultak (a korrelációk $r=0,66$ és $0,95$, mindkét esetben $p<0,01$); a cirkadián tényezők hatásának hiánya feltehetően a rövid és a hosszú távú emlékezeti megőrzés teljesítményei keveredésének tudható be, az 50 perces órán leadott tananyagra való emlékezés esetén.

Egy régebbi kísérletben a cirkadián ritmus éjszakai szakaszait hasonlították össze a hosszú távú memóriába való bevésés hatékonysága szempontjából. A kísérleti személyeknek 23 órakor és 7 órakor szavakból álló listákat prezentáltak vizuálisan. A felidéz-

zés 5 óra múlva történt, miközben a személyek ébren voltak vagy aludtak. A 23 órakor bemutatott szavakra a kísérleti személyek jobban emlékeztek, mint a 7 órakor bemutatottakra, függetlenül attól, hogy a megőrzési intervallumot ébren vagy alvással töltötték (Hockey, Davies és Gray, 1972).



1.8. ábra. Az emlékezeti funkciók cirkadián ritmusa

Végül Folkard és Monk (1980, 2. kísérlet) azt tapasztalták, hogy az éjszakai műszakban dolgozó ápolónők a 20 órakor vagy 4 órakor bemutatott dokumentumfilmek közül egy hónap múlva (!) a 20 óraira emlékeztek jobban. Különös, hogy ez azoknál az ápolónőknél is így volt, akik már alkalmazkodtak az éjszakai műszakhoz és testhőmérsékletük nem vagy csak nagyon kis mértékben csökkent az éjszaka folyamán.

Az eredményeket összefoglalva, elmondhatjuk, hogy a hosszú távú memóriába való bevésés hatékonysága reggeltől estig fokozódik, majd az éjszaka folyamán csökken, vagyis a testhőmérséklet cirkadián ritmusával párhuzamosan változik. A rövid és a hosszú távú memória cirkadián ritmusai egymáshoz képest 180° -os fáziseltolódásban vannak.

I.10.3. SZEMANTIKUS KATEGORIZÁCIÓ

Korábban már említettem (1.1.), hogy a szemantikus memóriából való visszakeresés folyamata az álmoság állapotában lassul, és ez különösen az adott kategórián belül kevésbé tipikus példákra igaz. Ezekben a pszichológiai vizsgálatokban, a vizsgálati személyeknek a lehető legrövidebb idő alatt kell igennel vagy nemmel válaszolniuk az olyan kérdésekre, amelyekben mindig egy adott fogalomnak egy fölérendelt fogalomhoz való hozzátartozása fogalmazódik meg (pl.: A szék bútor? A kalap ruha? Az asztal épület?). Ugyanez a kísérlet egy erőteljes cirkadián hatást is kimutat, azaz a szemantikus kategorizáció reggel lassúbb, mint délből. Továbbá a cirkadián tényezők, jobban mondva a napszak hatásai interakcióban állnak a kategória-példák dominanciájának (prototipikusságának) hatásával, abban az értelemben, hogy a reggeli meglassult visszakeresési folyamat a kevésbé prototipikus példák esetében jobban kihangsúlyozódik (Tilley, Horne és Allison, 1985). Vagyis reggel jóval több időt vesz igénybe annak az eldöntése, hogy mondjuk a halikra táplálék-e vagy nem, mint délből, és ez a különbség jóval nagyobb, mint amikor vajas kenyérről kérdezzük ugyanezt. Az utóbbi egy domináns (prototipikus) kategóriapélda, az előbbi pedig sokkal kevésbé az; a cirkadián ritmusok és az álmoság tehát ezt a kevésbé tipikus példát, illetve annak a szemantikus memóriából való visszakeresését érintik inkább.

Feltételezhető, hogy a szemantikus visszakeresés folyamata, a hosszú távú memóriába való bevéséshez hasonlóan, a testhőmérséklettel párhuzamosan változik, azaz a nap folyamán gyorsul, az éjszaka folyamán pedig lassul.

I.11. Műszakváltás és időzóna-átlépés

A mindennapi élet számos olyan helyzetet produkál, amelynek következményei összeütközésbe kerülnek az ember cirkadián ritmusaival. A két leggyakoribb és egyben a legtöbb problémát okozó ilyen helyzet az éjszakai műszak és az időzónák átrepülése.

Az éjszakai műszak (vagy harmadik váltás) a fokozott cirkadián alváshajlandóság állapotában történő munkatevékenység, ezért az álmoság valamennyi ismert jellegzetességét (I. 1.1.) magán viseli. A nappali alvás nem tudja megszüntetni ezeket a problémákat, mert a cirkadián pacemaker éjszaka alvásra hangolja a szervezetet (pl. a testhőmérséklet csökken). Ráadásul a legtöbb felmérés és objektív vizsgálat azt mutatja, hogy az éjszakai műszakban dolgozó személyek igen változatos okokból kifolyólag nem alszanak többet 4–6 óránál, sőt még ez az alvás is igen felületes és gyakori ébredések szakítják meg (Scott, 1994). Az eddig elmondottak alapján logikus is, hogy a testhőmérséklet cirkadián ritmusának felszálló ágában, amikor minden más biológiai változó ébrenlétre hangolja a szervezetet, az ember nem aludhat igazán jól. A végeredmény természetesen az, hogy a harmadik műszakban dolgozó személyeknek nemcsak hogy nagyon nem megfelelő időpontban kell ébren lenniük, hanem ráadásul még alvásdepriváltak is. A szabálytalan műszakokban dolgozó személyek álmosága szintén a cirkadián tényezők és az alvás hiányából eredő homeosztatisz alvásszükséglet kombinációjának eredménye (Akerstedt, 1991).

Scott (1994) áttekinti a műszakváltással kapcsolatos bőséges kronobiológiai irodalmat és egyetlen olyan esetet sem tud felmutatni, ahol a huzamosabb éjszakai műszak a cirkadián ritmusok teljes átállását eredményezte volna. A teljes átállás azért nehéz, mert az embert állandóan más időtagoló tényezők hatása éri (pl. látja, hogy a család többi tagja akkor aktív, amikor ő aludni készül). Ezek a zeitgeberek szintén hatnak a cirkadián

pacemakerre, fékezve annak átállását. Az átállás a legtöbb szakember szerint akkor lenne lehetséges, ha egy teljes éjszakai társadalmat építenénk ki ezen emberek számára.

A cirkadián pacemaker működésének átállítására van elvi lehetőség, hiszen aki pl. egy más földrészre költözik, nem fog élete végéig cirkadián ritmuszavarban szenvedni, hanem az egyöntetű zeitgeberek hatására végül beleszokik az új időrendbe.

A műszakváltást azonban mégsem lehet elkerülni egy civilizált társadalomban. Sőt éjszakai műszak is mindig lesz, ezért az egyetlen lehetőség a megoldások optimalizálása. Scott (1994) a következőket javasolja:

1. A műszakváltás gyakoriságát tekintve válasszuk a 2-3 napos rövid rotációs rendszereket vagy a 21 napnál hosszabbakat. Az előbbi esetén a cirkadián ritmusok még nem változnak meg, ezért a zavar viszonylag hamar leküzdhető, az utóbbi esetben a cirkadián ritmusok valamelyest alkalmazkodnak a megváltozott helyzethez.

2. Az óramutató járásával megegyező irányú műszakváltásokat részesítsük előnyben az ellenkező irányúakkal szemben, mert mint láttuk, biológiai óránk amúgy is hajlamos késni, és így a váltások között több idő marad pihenésre is.

Ez utóbbi megállapítás az óceánok gyors átutazásakor jelentkező jet-lag jelenségre vonatkozóan is érvényes: a biológiai óra késleltetését, vagyis a nyugati irányba történő időzóna-változásokat hamarabb megszokjuk, mint az ellenkező irányúakat (Klein, Wegmann és Hunt, 1972). Minden bizonnyal a cirkaszemidáni ritmus (1.5.2.), illetve a kora délutáni álmoság (1.5.), tendenciájának betudhatóan, az emberek általában könnyebben elviselik a 12 órás időzóna-változásokat, mint a csak 5–7 órákat.

A jet-lag jelenség gyors leküzdésében egybehangzó vélemények szerint fontos szerepe lehet a célzott melatonininterápiának, kimutatták ugyanis, hogy az exogén melatonin képes átállítani a cirkadián ritmusokat (Schwartz, 1997). Alfred J. Lewy ezzel

kapcsolatos megfigyelései alapján a keleti irányba történő utazások előtti napon és az utazás napján egy-egy 0,5 mg-os melatoninbevétel ajánl, mindkét napon 14 és 15 óra között. A nyugati irányba történő időzóna-átlépés esetében viszont az ébredés utáni 0,5 mg-os dózisek segítenek a gyorsabb alkalmazkodásban (az utazás előtti napon és az utazás napján). Az előbbi esetben ugyanis nyilvánvalóan siettetni, az utóbbiban pedig késleltetni kell a biológiai órát. Az autózvezetés már a 0,5 mg-os dózis hatása alatt is kerülendő.

1.12. Mi minden álmosít még?

1.12.1. SÖTÉTSÉG ÉS MELATONIN

Sötétben percek alatt beindul a tobozmirigy melatoninintermelése, függetlenül attól, hogy a cirkadián ritmus melyik fázisában vagyunk. Mivel ugyanakkor széles körű bizonyítékok támogatják a melatonin hipnogén hatását (l. 1.7.), logikusnak tűnik, hogy sötétben ülve elálmosodjunk.

A sötétség ugyanakkor megszünteti azt a sztrobozkópszerű stimuláló hatást, amit világos helyiségben tartózkodva a szemhéjak periodikus lecsukása, vagyis a pislogás idéz elő. Mint az említettekben is kiderül, a sötétség álmosító hatása kézenfekvő jelenség, az alváskutatók mégis mellőzték szisztematikus elemzését.

1.12.2. MONOTÓNIA

A monotónia és az unalom szintén köztudottan álmosít, bár ez a tudomány által szintén mostohán kezelt téma. A monotónia álmosító hatását a tudományos közlésekben csak szórványosan említik meg (pl. Kukorelli, 1991). Feltételezhető, hogy vala-

mely idegközpont hosszan tartó, ismételt ingerlése kiterjedt kérgi gátlást okoz a környező területeken. Mindazonáltal a monotónia szóban forgó hatása kapcsán más hipotézis is megfogalmazható (l. a 3. fejezetet).

1.12.3. FIZIKAI MUNKA ÉS MAGAS HŐMÉRSÉKLET

A közhiedelemmel ellentétben a fizikai erő kifejtés nem a fáradtság útján álmosítja el az embert. Az izomszövet és – az agyat leszámítva – gyakorlatilag az egész szervezet restaurációja nem feltételez alvást, csak pihenést. A fokozott fizikai megterhelés az anyagcsere-folyamatok fokozása által növeli a testhőmérsékletet, ami a véráramon keresztül az agy hőmérsékletének a növekedését is maga után vonja. Az álmoságot pedig ez utóbbi tényező fokozza. Horne erre vonatkozó kísérleteinek összefoglalása nyomán Carlson (1991) a következőket emeli ki:

1. A fizikai munka csak olyan mértékben fokozza az alvásmélységet, amilyen mértékben a testhőmérsékletet emeli. A melegben és nagyobb páratartalmú levegőben végzett fizikai munka ezért álmosítóbb. Továbbá, amennyiben különböző hűtő eljárásokkal (pl. hideg vízzel való locsolás) sikerül megakadályoznunk a fizikai munkát kísérő és követő hőemelkedést, az alvás mélységének fokozódása is elmarad.

2. A testhőmérséklet emelése forró fürdővel vagy csak a fej felmelegítése az alvásmélységet a fizikai munkával azonos módon fokozza.

Az említettekkel teljesen megegyező módon hat ránk a kánnikula vagy a láz. A láz azonban nemcsak a testhőmérséklet emelkedése, hanem az ilyenkor a szervezetben zajló immunfolyamatok révén is álmosítólag hat ránk. A magas hőmérséklet

hipnogén hatását újabb megfigyelések szerint a tumornekrózis-faktor (TNF) közvetíti, mivel állatkísérletekben a TNF gátlása (egy oldódó TNF receptor-fragmentummal) megszüntette ezt a hatást (Takahashi és mtsai, 1996c).

1.12.4. VÍRUSFERTŐZÉSEK ÉS INTERFERON

A láz a baktériumokkal vagy vírusokkal való fertőzéseket egyaránt kísérheti. A vírusokkal szembeni immunfolyamatokban döntő szerepet játszó interferon azonban szintén álmosítólag hat ránk. A vírusfertőzésekkor mutatkozó gyengeség tehát nem feltétlenül a túlzott energiafelhasználásból, hanem esetleg magukból az immunfolyamatokból ered.

1.13. Álmoság és álmatlanság. Hogyan lehetséges?

A primer inszomnia egyik inherens paradoxona, hogy álmos, gyakran nagyon álmos emberek nem tudnak elaludni, esetleg nagyon hosszú alváslatenciával jellemezhetőek. A jelenség a feltételes válaszok egyszerű elvén alapul és az ember rendkívüli tanulékonyának tudható be.

Átmeneti álmatlanságot rendkívül változatos tényezők okozhatnak. Gyakorlatilag minden, ami a szervezet aktivációs szintjét növeli, összeférhetetlen az alvással. A stressz és a szorongás mögött például zajos környezet, betegségtől, sikertelenségtől való félelem, szerelmi bánat vagy bármilyen más tartalmú aggodalom és töprengés állhat. Az eredmény azonban többnyire a catecholaminok és más stresszhormonok, valamint a stresszreakciót mediáló agyi neurotranszmitterek fokozott kiáramlása, ami átmenetileg lehetetlenné teszi az alvást. Ha a folyamat

hosszabb ideig tart, és több napon keresztül megismétlődik, kialakulhat egy feltételes reflex, aminek feltételes ingerét a hálószoba és az ágy komplex ingeregység, feltételes válasza pedig az eredeti stresszreakció néhány komponense képezi. Az eredeti átmeneti alvászavar tehát tartós alvászavarrá alakulhat, hiszen a sikertelen elalvási próbálkozások újabb stresszreakciót szülnek, ami az asszociáció fennmaradását segíti elő. A stresszreakciót fokozhatja az alvás hiányának tudatából eredő, az esetleges következményekre irányuló megalapozatlan félelem.

Az így kialakult feltételes reflexek érthetővé teszik azt, hogy az inszomniában szenvedő emberek gyakorlatilag egész nap álmosak, de amikor lefeksznek, mégis nagyon nehezen tudnak elaludni. A jelenséget alátámasztja az a megfigyelés, hogy az inszomniás személyek alvásának laboratóriumi vizsgálata gyakran az átlagosnál mélyebb és tartósabb alvással szembesítette a kutatókat, ami sokáig késleltette az inszomniának mint önálló diagnosztikai kategóriának az elismerését (Halász, 1989). Nyilvánvaló, hogy a hálószobától nagymértékben eltérő laboratóriumi környezetben az eredeti feltételes reflexek nem léptek működésbe, továbbá ezek a személyek azáltal is megnyugodhattak, hogy problémájuk végre szakemberek „kezébe került”.

Az inszomniák „önnfentartási” tendenciájának klasszikus kondicionáláson alapuló jellegét az is alátámasztja, hogy leghatékonyabb kezelési módjuk egy dekondicionáláson alapuló viselkedési technika (Dorsey, 1991).

AZ I. FEJEZET ÖSSZEFOGLALÁSA

Az álmodás az alvásszükséglet szubjektív észlelése, amelyet az ébrenlét és az alvás élettani jellegzetességeinek keveredése kísér. Nemcsak a gyorsabb elalvás képességében, hanem sok egyéb pszichológiai és neuropszichológiai jellegzetességében is megnyilvánul. Ezen jellegzetességek némelyike a fokozott alvás-

igénynek, vagy a mikroalvási epizódoknak tudható be, és a lapszusok, illetve a kognitív lassultság formáiban mutatkozik meg. A teljesítményre irányuló készítés ezeket a jellegzetességeket nagymértékben ellensúlyozni képes. Ezzel szemben a frontális szindrómára emlékeztető „álmodástünetek” csak alvással szüntethetők meg.

Az álmodás kronológiai meghatározottsága egyes alvászavarok ébrenlét közbeni progresszív felhalmozódásának következménye. Ilyen alvászavarok például az ún. SPS, a muramil peptidek és az adenzin. Az álmodás napszakos meghatározottságának magyarázatát a cirkadián ritmusokban kell keresnünk, amelyeket a hipotalamusz látóideg-keresztződés fölötti magjának e ritmikus működése tart fenn. Ez általában este és éjszaka, illetve valamelyest kora délután hangolja a szervezetet, amit álmodás formájában észlelünk. Monoton körülmények között egy 1,5 órás elalmosodási ritmus is kialakulhat, ami gyakorlatilag a nap bármely szakában való elalvást lehetővé tesz. A cirkadián ritmusok és az alvás közötti kapcsolat neuroendokrin mediátora minden bizonnyal a melatonin. Különös, hogy időtagoló tényezők (zeitgeber) hiányában az ember és más emlősök alvás-ébrenlét ciklusai késnek, azaz a valóságos 24 órás nap helyett automatikusan egy 24,8 órára kezdenek átállni, ami azután elvezet a spontán belső deszinkronizációhoz, vagyis az alvás-ébrenlét ciklusnak a mag-temperatúra cirkadián ritmusától való leválásához. Ez utóbbi szorongással és enyhe depressziós tünetekkel is társulhat, és egyes feltételezések szerint természetes körülmények között is bekövetkezhet.

Az emberek munkamemóriája és rövid távú (5–10 perces) emlékezeti megőrzése reggel a leghatékonyabb; ez a hatékonyság estig folyamatosan csökken, majd az éjszaka folyamán ismét nő. A hosszú távú emlékezeti megőrzés, sőt talán a szemantikus kategorizáció is a napszak függvényében a munkamemóriához képest éppen fordítottan változik: reggel a leggyengébb, estig folyamatosan nő, majd éjszaka csökken.

Az ember cirkadián ritmusaival nehezen összeegyeztethető helyzetek közül a két leggyakoribb és a legtöbb gondot okozó a műszakváltás (vagy harmadik műszak) és az időzónák átrepülésekor jelentkező jet-leg. Bizonyos gyakorlati tanácsok, illetve az újabban kidolgozott melatonininterápia, mindkét esetben segítségünkre lehet.

Álmosságot okozhatnak a fentiekén kívül még a sötétség, a monotónia, a nehéz fizikai munka, a magas hőmérséklet, valamint a legtöbb vírusfertőzés is.

Az álmosság ellenére fennálló álmatlanság önfenntartási tendenciája nagy valószínűséggel klasszikus kondicionálási folyamatokkal áll kapcsolatban.

2. AZ ALVÁS SZERKEZETE ÉS AZ ÁLMODÁS PSZICHOBIOLÓGIÁJA

Az előző fejezet az álmosság és az ezzel általában együtt változó elalvási készség feltételeit, időbeni lefutását és jellemzését tartalmazza, ami többnyire az elalvás időpontjának, illetve az alvás szubjektíven is fokozott igénylésének a leírása. Vagyis eddig azt tisztáztuk, hogy mikor, milyen feltételek között és mekkora valószínűséggel igényeljük az alvást vagy – amennyiben a körülmények engedik – mikor milyen valószínűséggel alszunk el. Hátra van azonban magának a már kialakult alvásfolyamatnak a jellemzése és az ébredéshez való viszonyának a tisztázása. Mint az alább bemutatott kísérletekből is kiderül, az ébredési készség lényegileg hozzátartozik az alvás egész folyamatához, sőt minden pillanatához, hiszen ez különbözteti meg az alvást a narkózistól vagy a kómától.

Mindenfajta tudományos vizsgálódásnak egyik nélkülözhetetlen lépése az elemzés, a vizsgált jelenség alapelemekre való bontása, majd újraegyesítése. Ennek megfelelően az alvás makro- és mikroösszetevőit, ezek szerepét és egymáshoz való viszonyát kívánom rendszerezni és ismertetni az alábbi fejezetben. Mindeközben igyekszem nem szem elől téveszteni az ébredés időzítésének, az alvást szabályozó idegéletani folyamatoknak és az alvást kísérő szubjektív élményeknek a kérdését sem.

2.1. Az alvás szerkezete és az ébredési készség

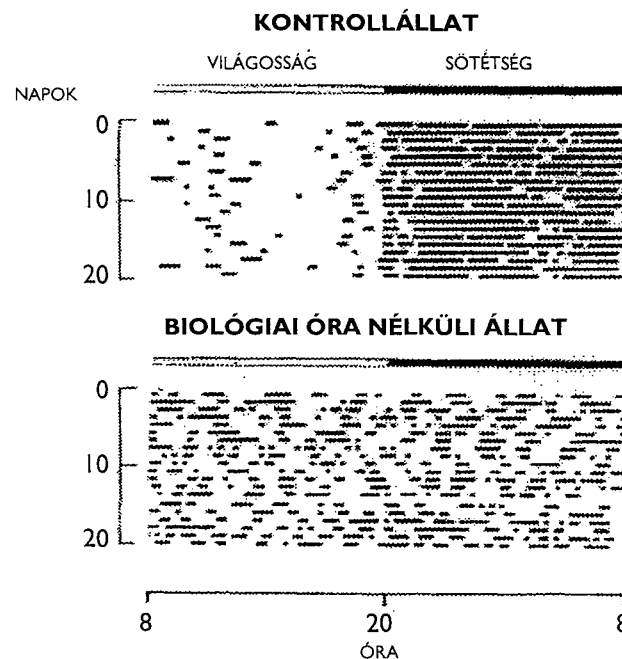
2.1.1. AZ ALVÁS MAKROSTRUKTÚRÁJA

2.1.1.1. A cirkadián komponens

Mint az eddigiekből is kiderült, az elalváskészség időzítésének van egy markáns cirkadián komponense. Ez azt jelenti, hogy az álmoság szubjektív érzése és az elalvás gyorsasága (alváslatencia) a késő esti óráktól kezdve általában rohamosan fokozódik. Ennek köszönhetően legnagyobb valószínűséggel este vagy éjszaka alszunk el. A tapasztalat azonban azt mutatja, hogy nemcsak ekkor alszunk el a legkönnyebben, hanem alvásunk ekkor a legfolyamatosabb, legmélyebb és legpihentetőbb is egyben. Az objektív alvásvizsgálatok alátámasztják ezt a hétköznapi megfigyelést, vagyis az éjszakai alvás valóban folyamatosabb, kevesebb testmozgás és testhelyzet-változtatás kíséri és több tekintetben is mélyebb, mint a nappali alvás. Ez utóbbit bizonyítja például az elektroencefalográfias delta-hullámok nagy aránya, valamint a viszonylag nehéz ébreszthetőség (Broughton, 1989b).

A cirkadián bioritmus tehát – amely, mint láttuk a hipotalamusz látóideg-keresztvezeték fölötti magjából eredeztethető – egyben összefüggő tömbbé igyekszik egységesíteni az alvást; ez a tömb az ember és a nappal aktív fajok esetében éjszákára esik, az éjszaka aktív fajok esetében viszont nappalra. Az alvás egyik legfontosabb szerveződési egységét tehát a cirkadián ritmusnak köszönhetjük. Ennek állatkísérletes igazolása a hipotalamusz megfelelő területének kísérleti léziója (roncsolása) rhesus majmokban, patkányokban stb. Egyöntetű eredmény, hogy a szóban forgó beavatkozás hatására az alvás ezen összefüggő tömbje darabokra tagolódik (Edgar, Dement és Fuller, 1993).

Két további lényeges kérdés merül azonban fel az alvás ezen



2.1. ábra. A hipotalamusz látóideg-keresztvezeték fölötti magjának (a biológiai órának) a kísérleti léziója megszünteti a nyugalom-aktivitás ritmus napszakos megoszlását patkánynál és más kísérleti állatoknál. Az addig többnyire egységes alvásperiódust jelző inaktivitás több rövid és szabálytalan megoszlású alvásperiódusra esik szét. Megjegyzendő, hogy a patkány éjszakai állat, alvásperiódusa tehát nagyrészt a nappali órákra esik (Borbély, 1998 nyomán, a szerző engedélyével)

fő, napszakos szerveződési egységével kapcsolatban. Az egyik éppen az ébredési készséggel kapcsolatos. Ahhoz ugyanis, hogy ez az alvás egy összefüggő tömböt alkosson, nemcsak kezdettel és folyamatosággal, hanem befejezéssel is rendelkeznie kell. Azaz már ezen a ponton fölmerül, hogy minden szerveződési

egységnek magában kell foglalnia saját befejeződésének lehetőségét vagy programját.

A másik kérdés, ami a napszakos alvásszerveződéssel kapcsolatban fölmerül, az esetleges nappali rövidebb alvásepizódokkal, az ún. szundításokkal kapcsolatos, amelyek valamelyest függetlenítik magukat az elsődleges szerveződési egységtől, és viszonylag önálló életet élnek.

Amennyiben az ébredés kérdése felé fordítjuk a tekintetünket, úgy az idegélettan tényei legalább háromféle magyarázattal szolgálnak a reggeli ébredésre. Az egyik az alvásszükséglet kielégítése, vagyis a kumulatív alvásfolyamat vagy a Borbély (1982)-modellnek megfelelő S-folyamat alvás közbeni leépülése. A másik ok, amiért az alvás reggelre sekélyebbé válik, és végül spontán módon is ébrenlétbe torkollik, az maga a cirkadián ritmus, vagy a Borbély (1982)-modell szerinti C-folyamat. Ennek felszálló ága ugyanis már az alvás utolsó óráiban üzembe helyez több idegélettani és hormonális változást (l. az 1. fejezet megfelelő részeit); feltehetőleg az ébresztőrendszerek fokozatos dominanciáját, továbbá – bizonyítottan – az alvásszerveződés ébrenléthez közelebb ultradián komponenseinek (l. alább) előtérbe kerülését idézik elő (Broughton, 1989b). Végül a harmadik, a külső ingerekkel való ébreszthetőség, ami bár fennáll az alvásfolyamat bármely pontján, a reggeli, sekély alvásban fokozott. Ez a kérdés már átvezet bennünket az alvás mikrostruktúrájának kérdéséhez (l. alább).

A másik fölmerülő kérdés, ami a nappali, rövidebb alvásepizódok mibenlétét célozza meg, a cirkadián és ultradián alvásszerveződéssel kapcsolatos, a továbbiakban tehát ezeket elemezzük.

2.1.1.2. A cirkaszemidián komponens

Az első fejezetben bizonyítékokat hoztam fel a nappali álomság és elalváskészség átmeneti kora délutáni fokozódásának bioritmusos eredete mellett. A cirkaszemidián bioritmus, mint láttuk, két szabályos részre osztja az éber aktivitás periódusait.

Már az első fejezetben előrebocsátottam egy kísérleti eredményt, amely szerint az ún. kiterjesztett nappali alvás feltételei mellett a mély elektroencefalográfias delta-hullámokkal kísért alvás újramegjelenését tapasztalták a kora délutáni órákban (Broughton, 1986a; Gagnon és DeKonick, 1984; Gagnon, DeKonick és Broughton, 1985).

Ezeket a kísérleti eredményeket más vizsgálatok és megfigyelések is alátámasztják. Ezek közé tartoznak a 7/13 ultrarövid alvás-ébrenlét program paradigmáival végzett vizsgálatok (Lavie, 1989; 1991), és azok a kulturális összehasonlító vizsgálatok, amelyek szerint az ún. szieszta-kultúrákban döntően a kora délutáni órákat jelölik ki pihenésre (Webb és Dinges, 1989).

Vizsgálatok egész sora igazolja tehát, hogy az éjszakai alvás mellett létezik egy másik, az alvás számára kitüntetett napszak. Mivel ezekben a kora délutáni órákban az alvás az éjszakai alvással megegyező mértékben mélyül, Lavie (1991) ezt a napszakot az alvás másodlagos kapujának nevezte el, míg az elsődleges kapu értelemszerűen az éjszakai órákra esik.

Meglehetősen egyértelmű, hogy az emberek akkor is hajlamosak szundítani a kora délutáni órákban, ha éppen nem tudják, hogy hány óra van, vagyis az időbeli elszigeteltség körülményei között is megfigyelhető a fenti jelenség (Campbell és Zully, 1989). Azt is kimutatták, hogy nem az ember az egyetlen olyan lény, amelynek nyugalom-aktivitás ritmusában ez a kettős csúcs megjelenik (Aschoff, 1966). Tobler (1989) olyan vizsgálatokat idéz, amelyek szerint a csimpánz, más emberszabású majmok és a ló alvás-ébrenlét ciklusában is megtalálható ez a kora délutáni alvásepizód. Silver és mtsai (1996) adataiból az következik, hogy az abnormálisan rövid (20–22 óras) tau-mutációjú hörcsögök nyugalom-aktivitás ritmusában szintén tetten érhetőek a kettős csúcsok, amelyek ráadásul ebben az esetben is a cirkadián ritmus felénél (10–11 óra) határolódnak el egymástól.

Ez utóbbi vizsgálat átvezet bennünket a cirkaszemidián rit-

mus ideglettanának kérdéséhez. A tau-mutációjú hörcsögök hipotalamuszának meghatározott helyén (a látóideg-keresztződés fölötti magban) véghezvitt kísérleti lézió ugyanis mind a cirkadián, mind a cirkaszemidián ritmust eltüntette (Silver és mtsai, 1996; ill. l. még 1.5.2.). Jóllehet a szerzők csak az előbbi vizsgálgják, fontos rámutatni, hogy a két bioritmus azonos neurális központokból eredeztethető. Egy másik kísérletből az következik, hogy a két, látóideg-keresztződés fölötti mag együttműködése elengedhetetlen feltétele a cirkaszemidián ritmus kifejeződésének, mivel az egyik mag léziója is megszünteti a nyugalom-aktivitás ritmus kétsúcsúságát, és mindkét esetben a cirkadián ritmus legalábbis látszólag ép marad (Pickard és Turek, 1983).

Ezek a vizsgálatok mind arra utalnak, hogy a kora délutáni alvás a szervezet természetes igénye, és az alvásszerveződés egy éjszakainál kisebb, de mélységében és összetételében azzal megegyező egysége (ez utóbbit l. alább). A cirkaszemidián ritmus által generált kora délutáni alvás azáltal is hasonlít az éjszakai alváshoz, hogy ugyanúgy tartalmazza saját véget érésének lehetőségét és programját, mint az éjszakai alvás. Az átlagosan 14–16 óra közé eső fokozott alvashajlandóságot ugyanis a kettős csúcsot képező nyugalom-aktivitás ritmusnak megfelelően, egy rohamosan csökkenő alvashajlandóság követi a kora esti órákban. Ez a jelenség olyannyira hangsúlyos, az elalvási készség pedig olyan alacsony ebben a napszakban, hogy a kora esti órákat a szakirodalomban mint az alvás számára tiltott zónát emlegetik (Lavie, 1989; 1991).

A cirkadián és cirkaszemidián ritmusok egymásra hatása tehát egy miniatűr alvásepizódót hozhat létre a kora délutáni órákban. Ez gyakorlatilag kihasználható az esetleges előző éjszakai alváskimaradás pótlására vagy – profilaktikusan – a közelgő alvásmegvonás hatásainak csökkentésére. Hatékonyabb, mint bármely más nappali órában történő alvás, mert kitüntetett helyének köszönhetően mélyebb és folyamatosabb. Ilyen módon hozzájárul az alvásszükséglet kielégítéséhez, ami egybehangzó

vélemények szerint az elektroencefalográfiai delta-hullámokkal kapcsolatos. Átlagosan 1,5–2 óras, amit rendszerint spontán ébredés követ; ez az időtartam az alvás makroösszetevőinek alapegységét, az ultradián komponensvetíti előre.

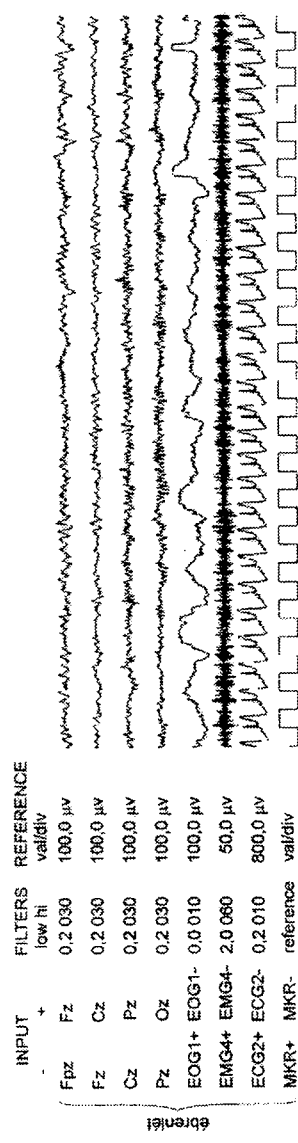
2.1.1.3. Az ultradián komponens

Az alvásfolyamatban megnyilvánuló ultradián ritmikusság által behatárolt összetevők a NREM/REM-ciklusok. Ezek azok a legkisebb elemek, amelyekben még az alvásfolyamat valamennyi jellegzetes tulajdonsága és mikroösszetevője fellelhető. Ismétlődésükből tevődik össze az éjszakai alvás; a kora délutáni alvás általában nem több egy ultradián komponensnél vagy ciklusnál. Ezek alapján tehát az ultradián alvásciklusok az alvás valóságos molekuláris összetevői.

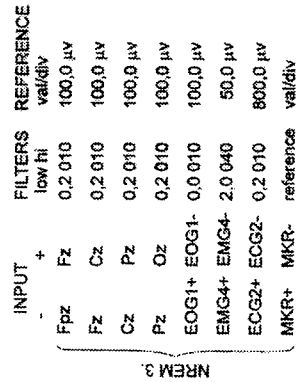
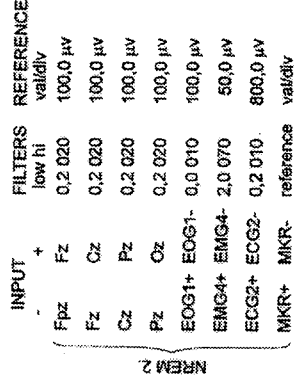
Az alvásmélységben megnyilvánuló ultradián ritmikusság felismerésétől (Aserinsky és Kleitman, 1953; Dement és Kleitman, 1957) számítják a modern alváskutatást. Ez a felfedezés valójában az ultradián alvásciklusok REM-fázisainak és azok szabályos időközönkénti ismétlődésének a felfedezése volt. Ebből azonban közvetlenül adódott az álomperiódusok behatárolásának és élettani jeleinek, valamint az alvásmélység egyes szintjeinek a kutatása. Rechtschaffen és Kales (1968) munkája óta az alvás progresszív mélyülésének négy szintjét és a REM-fázist különítik el egy alváscikluson belül. A REM-alvásfázisok közötti alvást NREM-alvásnak vagy lassú hullámú alvásnak nevezik.

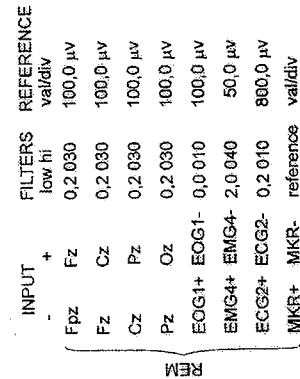
Egy alvásciklus általában a NREM-alvás progresszíven mélyülő, majd felszínesebbé váló stádiumaiból és az azokat követő REM-fázisból áll.

Elalváskor először a NREM 1. stádium jelentkezik, ami gyakorlatilag egy pár percig tartó szendergést jelent. Ilyenkor az ébrenlétre jellemző 8–12 Hz-es alfa hullámok eltűnnek az EEG regisztrátumból, és helyüket alacsony feszültségű háttértevékenység és szórványosan jelentkező theta-sorozatokat veszik át.



2.2. ábra. Alvástádiumok poligráfias képei egy 10 éves gyermeknél





2.2. ábra. (folytatás)

Az okcipitális elvezetésekben ún. pozitív okcipitális meredek tranziensek jelentkezhetnek. Ezek 80–200 msec időtartamú nagyfeszültségű (20–100 mikroV) théta sorozatok, amelyek a látókéreg elalváskori aktiválódásának első ízben Gibbs és Gibbs (1950) által leírt jelei. Feltehetőleg kapcsolatban állnak az ilyenkor jelentkező élénk vizuális élményekkel, az ún. hipnagóg hallucinációkkal vagy elalváskori látomásokkal (l. alább). A pozitív okcipitális meredek tranziensek eloszlásukat és formájukat tekintve megegyeznek az éber állapotban, nyitott szem mellett regisztrálható lambda-hullámokkal. Ez utóbbiak szándékos vizuális explorációkor (pl. képek nézegetése), jól megvilágított környezetben jelennek meg, ami még valószínűbbé teszi a vizuális rendszer elalváskori aktivációjának hipotézisét.

A szendergés stádiumában figyelhető meg az ún. paradox alfa-reakció is. Ilyenkor ugyanis, az erőteljesebb ingerek hatására átmenetileg visszatérhetnek az alfa-hullámok.

Szintén ebben az alvástádiumban figyelhetőek meg az ún. vertex meredek tranziensek. Ezek a vertex-táji EEG-elvezetésekben fellépő meredek hullámok spontán módon vagy hangingerre adott reakcióként (kiváltott válaszként) is jelentkezhetnek.

Amúgy a szendergés stádiumában sok más élettani változás is bekövetkezik, amelyek közül a legismertebbek az izomtónus globális csökkenése, a szívritmus és a légzésritmus csökkenése és szabályosabbá válása, a belégzés időtartamának a kilégzés időtartamához viszonyított megnyúlása, valamint a vérnyomásnak és a bőr elektromos vezetőképességének a csökkenése. Az éber pásztázó szemmozgások helyett lassú, úszó, ún. lassú szemmozgások (slow eye movements = SEM) mutatkoznak. A szendergést kísérő szubjektív élményeket l. e fejezetben, a Hipnagóg hallucinációk cím alatt.

A NREM-alvás 2. stádiuma a szendergést követő felületes alvás. Az EEG-regisztrátumokban az alvási orsó és az időnként spontán vagy hangingerekre válaszként megjelenő K-komplexusok jellemzik. Az alvási orsó 12–14 Hz-es, legalább

0,5 sec tartamú szinuszoid hullámsorozatok, amelyekben a hullámok amplitúdója progresszíven nő, majd fokozatosan csökken. Ezek a szigma-orsóknak vagy szigma-hullámoknak is nevezett jellegzetes morfológiájú EEG-hullámok a NREM-alvás bármely stádiumában jelen lehetnek. Eredetüket tekintve a talamokortikális rendszer oszcilláló működésének termékei, amely a NREM-alvás idegélettanának talán legfontosabb jellemzője. Az alvási orsókat még a REM-fázis felfedezése előtt Loomis, Harvey és Hobart (1938) írták le.

A K-komplexusok első leírása szintén az ő munkájukhoz fűződik, és azóta intenzív kutatások tárgyát képezi. Külső ingerek hatására vagy spontán módon, vertextájéki maximummal, de jelentős kiterjedéssel előbb egy bi- vagy polifázisos nagyfeszültségű lassú hullám, majd ezt követően egy lassú hullámra rátevődő alvási orsó jelenik meg. A K-komplexus nagyfeszültségű komponense hasonló a szendérgésben megfigyelhető vertex meredek tranzienshez, de annál jóval kiterjedtebb (nem csak a vertextájék fölött regisztrálható). A K-komplexus gyors komponense – az alvási orsó – a folyamat legváltozékonyabb része, gyakran teljesen hiányozhat, máskor alfa-hullámok vagy delta-burstök helyettesítik.

A felületes alvásban továbbra is megjelenhetnek a pozitív okcipitális meredek tranziensek. A háttértevékenység általában lassúbb, mint a szendérgés stádiumában, és többnyire a théta (4–7,5 Hz) valamint a delta (2–4 Hz) sávba esik. A szendérgésben leírt élettani változások ebben a stádiumban jobban kihangsúlyozódnak, a lassú szemmozgások viszont megszűnnek.

A NREM-alvás 3. stádiuma a középmeley alvás. A háttértevékenység lassul, a delta-tartomány irányába tolódik el és nagyobb feszültségűvé válik. K-komplexusok és elalvási orsók továbbra is jelentkezhetnek, de gyakoriságuk az előző stádiumhoz képest csökken. A EEG regisztrátum 20–50%-át ilyen lassú delta-hullámok teszik ki. Az izomtónus tovább csökken, a szemmozgások hiányoznak.

A mély alvás, a NREM-alvás 4. stádiuma, már több mint 50%-ban nagyfeszültségű delta-hullámokkal jellemezhető, amelyek általában a frontális régiók fölött a leghangsúlyosabbak. Ezzel gyakorlatilag lezárul az alvásciklus leszálló ága, és változó mennyiségű delta-hullámú alvás után az alvás ismét sekélyebbé válik. Ez a felszálló szár sokkal meredekebb, mint a leszálló, vagyis sokkal rövidebb ideig tart. Leggyakrabban csak a NREM-alvás 2., ritkábban a 3. és 2. stádiumának rövid közbeékelődése után az előző stádiumoktól minőségileg nagyban eltérő alvásfázis, a REM-fázis jelentkezik.

Az első REM-fázis az elalvástól számított 60–90-ik percben alakul ki. Leglátványosabb jellemzője a gyors szemmozgássorozatok ismételt megjelenése, innen kapta nevét is (Rapid Eye Movements = REM, azaz gyors szemmozgások). Az EEG ilyenkor leginkább a szendérgésben észlelthez hasonlít, eltűnnek a nagyfeszültségű lassú hullámok és helyüket változó, de mindenképpen nagyobb frekvenciájú és alacsony amplitúdójú, tehát kisfeszültségű hullámok veszik át. Ezekre átmenetileg kisfeszültségű théta-sorozatok rakódhatnak. Az EEG-jegyek alapján tehát egy ébrenléthez közeli állapottal van dolgunk, mégis ez az egyetlen olyan állapot, amelyben az izomtónus teljesen hiányzik. Erre a hiányzó izomtónusra helyenként mioklonusos rángások és kisebb végtagmozgások tevődnek rá. A szív- és légzésritmus ebben a fázisban fölgyorsul és szabálytalanná válik. Fokozódik az agyi véráramlás, nő az agy hőmérséklete és átmenetileg felfüggesztődik vagy zavart szenved a hőszabályozás. További jellegzetességek a REM-fázist kísérő péniszerekció és a középfül izmainak folyamatos kontrakciói. Egyértelmű, hogy a REM-fázisokban keletkeznek a legnagyobb gyakorisággal az álmok, de az is világos, hogy ezek nem tekinthetők az alvás közbeni szubjektív élmények kizárólagos formájának. Ezek formai és tartalmi jellegzetességeiről és az agyműködéssel való kapcsolatáról a következő alfejezetben lesz részletesen szó.

Állatkísérletes alvásvizsgálatokban a REM-fázis ideje alatt jól elkülöníthető a szemmozgássorozatokkal időben egybeeső hul-

lám, az ún. ponto-geniculo-occipitalis hullám (PGO-hullám vagy PGO-spike), ami az agytörzs hídi központjainak, a corpus geniculatum laterálnak és az okcipitális kéregnek a REM-alvás ideje alatti intenzív, egyidejű és ismételt aktiválódásából adódik. A PGO-hullámok tehát kétségtelenül összefüggenek a REM-alvás közbeni szemmozgássorozatokkal, de a humán EEG-regisztrátumokban nem figyelhetők meg. Valószínű, hogy az embernél az intenzív kérgi aktivitás mintegy elfedi a PGO-hullámokat előidéző neurális folyamatokat, és ezzel azok kimutatását is megnehezíti. Salzarule és mtsai (1975) egy olyan beteget vizsgáltak, akinek a striatalis kérgében volt elhelyezve egy mélyelektroda. A REM-alvás közbeni regisztráláskor találtak ugyan PGO-szerű hullámokat, ezek azonban nem mindig mutattak egyértelmű összefüggést a szemmozgássorozatokkal. Később McCarley, Winkelman és Duffy (1983) végeztek olyan vizsgálatokat, amelyekben a gyors szemmozgások előtti és közbeni EEG-regisztrátumok átlagolásával sikerült olyan parietookcipitalis potenciálokot kimutatniuk, amelyek nagy valószínűséggel az állatok REM-alvásakor regisztrálható PGO-hullámok humán megfelelői. Ezek az ébrenlét alatti szemmozgáskor is megjelentek, ráadásul a szemmozgások irányítottságával is összefüggtek, amennyiben a tekintéssel ellenoldali félteke fölött mutattak maximális értéket. Ezek az eredmények megegyeznek az állatkísérletes megfigyelésekkel, vagyis nagyon valószínű, hogy a szóban forgó kéreg alatti és kérgi központokban az ember esetében is a szemmozgásokkal egyidejű erőteljes neurális aktivitás tapasztalható.

Érdekes adalék Halász és Rajna publikálatlan esettanulmánya; ennek alanya egy epilepsziás beteg okcipitális göccel, akinek a bal okcipitális lebenyi epilepsziás facilitációja egyrészt fényingerléssel és pislogással kiváltható, másrészt pedig a REM-alvás közbeni szemmozgássorozatokkal egyidejűleg jelentkező PGO-szerű hullámokat eredményezett. Az epilepsziás facilitáció tehát olyan jellegű volt, hogy láthatóvá és kórosan kiemelkedővé tette az amúgy csak igen körülményesen kimutatható

PGO-hullámokat. Ezeknek a REM-alvással való kapcsolata olyan hangsúlyos volt, hogy a monoamin visszavételt gátló klórimipraminnal véghezvitt farmakológiai REM-depriváció az interiktális tüskéket is megszüntette, és ez a hatás nemcsak a REM-fázisban, hanem a lassú hullámú alvásban és az ébrenlétben is érvényesült.

A REM-alvás élettani jelei között elkülönítik az ún. tónusos és fázisos jelenségeket. A tónusos jelenségek többé-kevésbé a REM-fázis egész időtartama alatt fennállnak. Ilyenek a deszinkronizálódott, alacsony feszültségű EEG-hullámok, a hiányzó izomtónus, a péniszerekción, a viszonylag magas agyi hőmérséklet és a hőszabályozás hiánya. A fázisos jelenségek időszakos, hirtelen változások. A legismertebb fázisos jelenségek a szemmozgássorozatok, amelyeket szemmozgásmentes periódusok választhatnak el egymástól. Szintén fázisos jelenségek a PGO-hullám, a mioklonusos rángások és a végtagmozgások (ezeket a teljes izomatóniával jellemzett szakaszok határolják el), a középfül izmainak kontrakciói, valamint a szív- és légzésritmusban bekövetkező hirtelen változások (Mahowald és Schenck, 1991).

A REM-fázissal tehát bezárul egy teljes alvásciklus. Az újabb alvásciklus leszálló szára a NREM-alvás 2. stádiumával indul. Egy alvásciklus hossza embernél 90–120 perc.

Külön kérdés azonban az ébredési küszöb, illetve az ébredési készség az ultradián alváscikluson belül. Felosztásunkban ugyanis olyan egységeket igyekeztünk elhatárolni, amelyek nemcsak az alvás üzembe helyezését és folyamatosságát, hanem az ébredési készség „előre gyártott” programját is magukban foglalják. Eddig a cirkadián szabályozás alatt álló egész éjszakai „alvástömb”, valamint a cirkaszemidián ritmus által lehetővé váló esetleges kora délutáni alvásperiódus is megfelelt ennek a követelménynek, vagyis mindkét folyamatban kimutathatóak olyan elemek, amelyek az idő múlásával spontán módon ébredésbe fordítják az alvásfolyamatot. Az már előrelátható, hogy az ultradián alvásciklusok leszálló és felszálló ágai kapcsolatban

állnak az ébredési készséggel, hiszen a cirkadián és a cirka-szemidián ritmusoknál hasonló mechanizmusok érvényesülnek.

A kísérleti ébresztések sokkal nagyobb mértékben okoznak ébredés utáni zavartságot, konfúziót, alvási inerciát, retrográd és anterográd amnéziát és reakcióidő-csökkenést, ha a NREM-alvásban történnek (Gastaut és Broughton, 1965; Feltin és Broughton, 1968; Bonnet, 1983). A mesterséges ébresztés ilyen szempontból tehát a REM-fázisban sikeresebb.

Amennyiben az ébresztéshez szükséges ingerek erősségét és jelentőségét vizsgáljuk, úgy egy sajátos kétváltozós összefüggést tapasztalunk. A jelentéktelen vagy jelentés nélküli ingerek (pl. értelmetlen szavak) a REM-fázisból ébresztik föl a legnehezebben az alvót (Williams és mtsai, 1964). Később látni fogjuk, hogy ezek az ingerek beépülnek a REM-alvás alatt folyó álomba. A személyes jelentéssel bíró ingerek azonban, mint amilyen például az alvó nevének a kiejtése, nagyon könnyen fölébresztik a REM-fázisban levő embert, sokkal könnyebben, mintha a NREM-alvásban hallaná ugyanazt (Pisano és mtsai, 1966). Ez az összefüggés azt mutatja, hogy a REM fázis ideje alatt az alvó bizonyos mértékig „figyeli” a környezetét és csak olyankor szakítja meg az alvását, amikor valami jelentőset észlel.

A harmadik lehetőség a spontán ébredések alvászisok szerinti megoszlásának elemzése. A kísérleti eredmények szerint mind a nappali, mind az éjszakai alvásperiódusok spontán ébredés esetén általában REM-fázisokkal érnek véget. Ezt követi gyakorisági sorrendben az alvásciklusok felszálló szárában történő ébredés (Campbell, 1986). Legritkább és sokszor a patológiás ébredési zavarokkal kapcsolatos az alvásciklus leszálló szárában vagy mélypontján történő spontán ébredés (Broughton, 1968).

Az alvás ultradián komponensei tehát szintén olyan egységek, amelyek az alvás kezdeti mélyülése után üzembe helyezik az ébredést valószínűsítő mechanizmust. Az ébredés kilátásba helyezése még szembeszökőbb amiatt, hogy a cirkadián, cirka-szemidián, valamint az ultradián ébredési készség komplex kölcsönhatása olyan mintázatot hoz létre, amely optimálisan

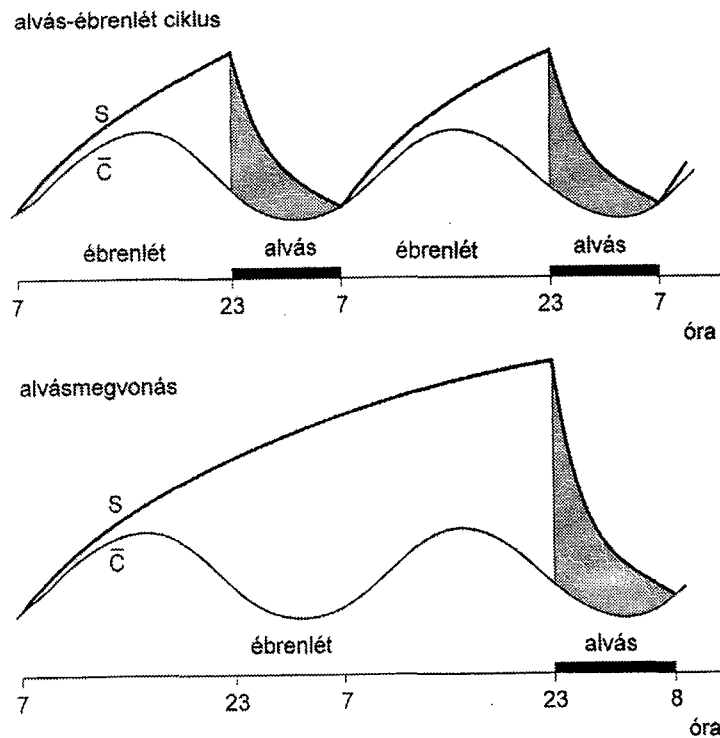
biztosítja az alvás folyamatossága és az ébredési készség közötti kompromisszumos kapcsolatot. Ez a kapcsolat a fenti tényezők kölcsönhatásából, vagyis az alvás makrostruktúrájából adódik, de mint később látni fogjuk, az alvás mikrostruktúrája is azonos célt szolgál.

2.1.1.4. Az alvásszerveződés makroszintje

A cirkadián bioritmusnak tehát az alvás időzítésében van nélkülözhetetlen szerepe, de egyaránt hozzájárul az elalvási készség és az ébredési készség szabályozásához. Az alvásszükséglet azonban az ébren töltött idő alatt folyamatosan nő (1. az alvásfaktorokról szóló részt az 1. fejezetben). A két tényező kölcsönhatásának értelmezése, mint már jeleztem, a kéttényezős alvásmodell vagy az ún. két folyamat modell egyik jelentős érdeme (Borbély, 1982). Ennek az idők folyamán többször módosított elméletnek (Borbély, 1991) lényege, hogy a szinuszoid formájú cirkadián ritmus az elalvási és ébredési küszöböt határozza meg (C-folyamat), és lényegileg független az időben halmozódó alvásszükséglettől, ami az alvásfaktorok ébrenlét közbeni felhalmozódásával kapcsolatos, és az alvás intenzitását, illetve mélységét határozza meg (S-folyamat). Az elalvásküszöb esti csökkenése egybeesik az alvásszükséglet magas szintjével, ami az ébredés óta folyamatosan emelkedett, így az elalvás is egyre valószínűbbé válik.

Az elmélet magyarázattal szolgál az alvás intenzitásának fogalmára is. Ez az alvásmélységgel szinonim fogalom egyértelműen az elektroencefalográfiás delta-hullámok mennyiségével mérhető, tehát az alvásciklusok NREM 3. és 4. stádiumaival kapcsolatos. Az erre vonatkozó meggyőző érvek közé tartoznak a következők:

1. A delta-hullámok részaránya az előzetesen ébren töltött időtől függ, azzal megbízhatóan korrelál, és az alvásmegvonást követő alvásban fokozott (Webb és Agnew, 1971).



2.3. ábra. Az alvásreguláció Borbély-féle (két folyamat) modellje. Az ábrán a szemléletesség kedvéért a cirkadián alváshajlandóság (C-folyamat) önmaga tükörképeként van ábrázolva (\bar{C}), vagyis a magasabb értékek nagyobb éberséget jeleznek. Az alvás a kumulatív alvásszükséglet (S-folyamat) és a cirkadián alváshajlandóság kettős kontrollja alatt áll. Az alvás kimaradása az S-folyamat szintjét emeli, ami a következő éjszakán nem elsősorban az alvás időtartamának növekedésében, hanem az elektroencefalográfiai delta-hullámok részarányának növekedésében, vagyis az alvás mélyülésében (intenzívebbé válásában) jut kifejezésre. Ez utóbbit az S-folyamat leszálló szára és a C-folyamat között megjelölt terület ábrázolja. (Borbély, 1998 nyomán, a szerző engedélyével)

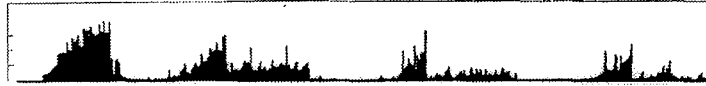
2. A delta-hullámú alvás olyan szempontból is intenzív, illetve mély, hogy az abból történő ébresztés alvási inerciát és ébredés utáni zavartságot okoz (Feltin és Broughton, 1968).

3. Végül a delta-hullámok részaránya az éjszakai alvás folyamatában exponenciálisan csökken, ami jelzi az alvásszükséglet kielégítését, illetve az egyes alvásfaktorok ma még többnyire ismeretlen módon történő lebomlását.

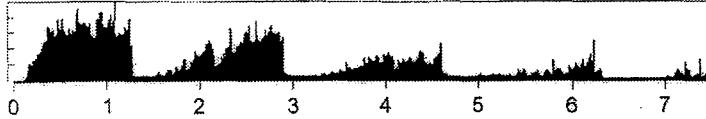
Ezek a tények mind azt jelzik, hogy a NREM-alvás 3. és 4. stádiumainak delta-hullámokkal kísért részei azok, amelyek az alvás időben halmozódó, homeosztatis jellegével kapcsolatosak. Azt is sikerült kimutatni, hogy nemcsak az S-folyamat alvás közbeni hatástalanítása (leépítése), hanem a napközbeni fokozódása is egy exponenciális görbe mentén történik. Ezt úgy mutatták ki, hogy a napközbeni rövid alvási periódusok delta-hullámú arányait viszonyították az előzetesen ébren töltött idő mennyiségéhez (Dijk, Beersma és Daan, 1987).

A nap bármely szakában történő alvás esetén tehát mindig először az előzetesen ébren töltött időnek megfelelő mennyiségű delta-hullámú alvás jelentkezik az 1–3. alvásciklusban, amit változó mennyiségű szenderegés, felületes alvás és REM-alvás előz meg és követ. A REM-alvás sokkal kevésbé függ az előzetesen ébren töltött időtől, annál inkább viszont a napszaktól. A REM-alvás ultradián alvásciklusokon belüli részaránya az esti elalvástól kezdve a reggeli ébredésig a delta-hullámú alvás mennyiségének csökkenésével párhuzamosan nő. Délelőtti alvás esetén részaránya változatlanul magas marad; a maximumot 7 és 8 óra között éri el, de kb. délig magas szinten marad. Mivel a délelőtti szundítások REM-részaránya a délutáninál jóval magasabb, a fenti adatokat is figyelembe véve Broughton (1989b) arra a következtetésre jutott, hogy a REM-arány erőteljes cirkadián befolyás alatt áll. Ezzel egybehangzó az az eredmény is, mely szerint nappali alvás esetén a REM-arány az éjszakaival szemben nem növekvő, hanem csökkenő tendenciát mutat (Akerstedt és Gillberg, 1982), valamint hogy ez a tendencia tartós átállás esetén is több napon át fennmarad (Weitzman és mtasai, 1970).

alvásmegvonás előtti alvás embernél



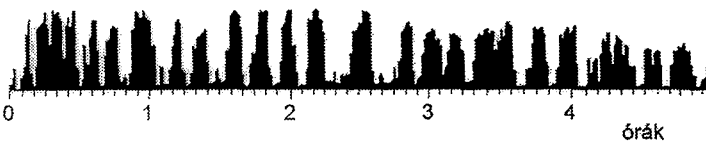
alvásmegvonás utáni alvás embernél



alvásmegvonás előtti alvás patkánynál



alvásmegvonás utáni alvás patkánynál



2.4. ábra. Az alvásmegvonás fokozza a lassú hullámok részarányát az alvás EEG-képében embernél és patkánynál egyaránt. Az ábra az 1–4 Hz-es tartománynak megfelelő spektrális görbéket mutatja embernél: normál alvásban és 40,5 órás ébrenlétet követő alvásban; valamint patkánynál: normál alvásban és 24 órás alvásmegvonást követően (Borbély, 1998 nyomán, a szerző engedélyével)

Ugyanakkor a REM-fázis megjelenése az ultradián ritmikuság által is szabályozott, vagyis csak bizonyos mennyiségű NREM-alvást követően jelenhet meg. Az ultradián és cirkadián bioritmusok ilyenyszerű kölcsönhatása egy olyan kettősséget hoz létre az alvásszerveződésben, ami – mint fent jeleztem – egyszerűen felel meg az alvásszükséglet kielégítésének és az ébredési készség fenntartásának. A cirkadián ritmus reggel magas REM-

arányt, így fokozott ébredési készséget és ébreszthetőséget idéz elő. Ehhez az is hozzátartozik, hogy a reggeli órákban a REM-alvás már csak felületes alvási periódusokkal (NREM 2.) változik, amelyekből szintén könnyebb fölébredni, mint a NREM 3. és 4. stádiumokból. A NREM-alvás sekélyebbé válása, mint láttuk, az alvásszükséglet kielégítésével (a delta-hullámú alvás részarányának exponenciális csökkenésével) kapcsolatos, de a cirkadián tényezők szerepe itt sem kizárt.

Ugyanakkor az egész éjszaka folyamán fennálló ultradián ritmikuság biztosítja az ébredési készség ismételt visszatérését, hiszen tudjuk, hogy a jelentős ingerek hamar fölébresztenek bennünket a REM-alvásból. Továbbá a REM-fázisok előtt és után fellépő felületes alvásstádiumok bizonyos mikroelemek révén (l. alább) szintén kitüntetett helyek az ébreszthetőség szempontjából. A NREM-REM ciklusok biztosítják tehát a nagyobb mértékű ébreszthetőség ismételt visszatérését. Lavie (1991) koncepciójának megfelelően az ultradián bioritmus nappali és éjszakai (alvás közbeni) szakaszai kiegészítik egymást: alvás közben az ébredés ismételt lehetőségét teremtik meg, ébrenlét közben az ismételt elalvás lehetőségének kedveznek. Mindkét folyamatban a ciklusok REM-fázisai vagy az ezeknek megfelelő éber periódusok játszanak szerepet. Ez részben megfelel a Kleitman által feltételezett BRAC-nak, vagyis az alap nyugalom-aktivitás ciklusnak, azzal a különbséggel, hogy az éber REM-ekvivalens periódusok nem az aktivitásnak, hanem a nyugalomnak felelnek meg, vagyis az ébrenlét során észlelhető ultradián ritmus mélypontjait képezik.

A két folyamat modell, bár hasznos, mégsem hibátlan jellemzése az alvásszerveződés makroszintjének. Bár többször és változó sikerrel történt kísérlet a kora délutáni elálmosodásnak és elalvásnak a két folyamat modell kereteiben történő értelmezésére, ehhez nyilvánvaló változtatásokra van szükség az eredeti elképzelések némely pontján. Lehetséges például, hogy a C-folyamat nem szinuszoid lefolyású, hanem egy kora délutáni mélypontja is van. Ezt az elképzelést alátámasztani látszik

Pickard és Turek (1983) már említett állatkísérleti eredménye, mely szerint a látóideg-kereszteződés fölötti mag féloldali léziója megszünteti a nyugalom-aktivitás ritmus kétcsúcúságát, miközben épen hagyja a cirkadián ritmust. Vagyis a cirka-szemidián ritmus a látóideg-kereszteződés fölötti mag működéséből eredeztethető.

Ezzel szemben Borbély és mtsai (1989) inkább azt az elképzelést részesítik előnyben, amely szerint a cirkadián ritmus felszálló ága nem reggeltől estig, hanem kora délutántól éjszakáig terjed. E szerint a módosított elmélet szerint tehát a cirkadián ritmus mélypontja kora délután és nem éjszaka van. Ez felelne meg a kora délutáni álomosságnak vagy alvásnak. A cirkadián ritmus időbeni eltolása így a spontán belső deszinkronizációval (a cirkadián ritmus késési tendenciájával) is összefüggésbe hozható. Sajnos a C-folyamat ilyen plasztikus eltolhatósága a matematika világába utalja a problémát, és megválaszolatlanul hagyja a cirkadián alvashajlandóság mibenlétének kérdését.

Ami miatt a Borbély-modell mégsem tud kielégítő magyarázatot adni a kora délutáni alvás jelenségére, az az, hogy az S-folyamatot (az alvás intenzitását meghatározó alvásszükségletet) feltétlenül csak az ébren töltött idő mennyiségével hozza kapcsolatba. Ez ugyanis ellentétben áll a jól megerősített kísérleti eredménnyel, amely szerint a kiterjesztett nappali alvás feltételei mellett az elektroencefalográfias delta-hullámokkal kísért mély alvás a kora délutáni órákban, elhanyagolhatóan rövid ébrenléti periódusok után, újra jelentkezik (Gagnon és DeKonick, 1984; Gagnon, DeKonick és Broughton, 1985; Broughton, 1986a). Vagyis az alvás egy belső bioritmusra hallgatva vált intenzívebbé, mélyült el. De hol maradt az előzetes ébrenléte? Gagnon és munkatársai kísérletében például az alanyok több napon keresztül 24–16 óra között aludtak. Alvásuk kora délutáni elmélyülésének mértéke azonban nemcsak hogy nem tükrözte az előzetes ébrenléti periódusok és/vagy NREM 1. stádiumok és/vagy REM-fázisok számát, hanem azokkal egyenesen negatívan korrelált. Vagyis a kora délutáni időszak-

ban akkor mélyült el leginkább az alvás, ha azt megelőzően folyamatos volt, és közbeiktatott ébrenlétektől mentes (Broughton és mtsai, 1988).

Ez viszont ellentmond a Borbély (1982) által megfogalmazott két folyamat modellnek, amely szerint az alvás mélysége lényegében független a cirkadián (vagy cirkaszemidián) hatásoktól. Anélkül, hogy tagadnánk a delta-hullámú alvás szabályozásának homeosztatisz jellegét, amit, mint láttuk, szintén meggyőző kísérleti érvek támogatnak, igazat kell adnunk Broughtonnak (1989b) abban, hogy a delta-hullámú alvásnak is van egy belső eredetű, bioritmusszerű szabályozási folyamata, amely kétcsúcú: kora délután és éjszaka mutat maximális értékeket. Ez a két csúcú közrefogja a REM-alvászárny cirkadián megoszlásának csúcát, ami legnagyobb valószínűséggel reggel $\frac{1}{2}$, 8 körül jelentkezik.

A delta-hullámú (mély) alvás tehát egyszerre homeosztatisz és bioritmussal szabályozottságú és minden bizonnyal e két fő hatás egymáratevődésének eredménye az alvás intenzitása vagy mélysége. Ezt az elképzelést egy ennél sokkal szélesebb körű összefüggésben a 4. fejezetben fejtem ki részletesen. Azt már itt előrebocsátom, hogy a fenti ellentmondásos kísérleti eredményeket könnyen közös nevezőre lehet hozni, ha az alvást, mint az nagyon nyilvánvaló, egy ösztönös viselkedésként fogjuk fel, és a tudományos ösztönelmélet, az etológia alapfogalmait alkalmazzuk vele kapcsolatban. A homeosztatisz reguláció gondolata ebben az összefüggésben is önként adódik, de a kulcsingerek és a belső hajlandóság ciklusos ingadozásainak tényezőivel egészül ki. Röviden, valamely ösztönös viselkedés viszonylag nagy intenzitással jelenhet meg akkor is, ha homeosztatisz szempontból kielégített (l. a kiterjesztett alvás kísérleti helyzetét). A kulcsingerek (a környezet adekvát jellege: sötét, csend stb.), valamint a belső hajlandóság (cirkadián ritmus) összejátszása ugyanis kiválthatja az ösztönös viselkedést. Erre az etológiában és a mindennapi életben számos példát ismerünk. Bizonyos időszakokban egyes állatok vándorolnak, akkor is ha

százszor visszaviszik őket az eredeti helyükre és így vándorlási ösztönük már rég kielégült. Fészket építenek, ha százszor szétszedik is a fészket. A szaporodási periódusokban egyes fajok hímjei akkor is újrakezdi fajfenntartó magatartásukat, ha már a sokadik nőstény kerül elébük (ún. Coolidge-effektus). Végül egész éjszaka alusznak akkor is, ha jobb híján nappal is ezt tették. Mindezen viselkedéseknek az egyik feltétele a megfelelő környezeti ingerek, az ún. kulcsingerek jelenléte. Amennyiben ezek megvannak, a belső hajlandóság ciklikus ingadozásai az illető ösztönös készítés kielégítettsége ellenére is képesek (bizonyos mértékig) kiváltani az ösztönös magatartást. E ciklikus ingadozások némelyike adaptívnek bizonyult a törzsejlődés magasabb szintjein is, tehát az embernél is fennmaradt. Ezért nem véletlen, hogy a modern alváskutatás legtöbb mozanata nyíltan kapcsolódik a bioritmushoz és az azokat vizsgáló kronobiológiához. A legtöbb alváskutató azonban megfélekedezik arról, hogy a kronobiológia az ébrenlét–alvás ritmusoknál szélesebb terület, és hogy az említett cirkadián, cirkaszemidián és ultradián bioritmuskok talán magukon viselik az ember által nagyjából már levetkőzött, de amúgy a természetben megfigyelhető bioritmuskok általánosabb funkcionális jegyeit.

2.1.2. AZ ALVÁS MIKROSTRUKTÚRÁJA

Az alvásfolyamat további, kisebb egységekre tagolása az alvás mikrostruktúrájára derít fényt. Az elemzés ilyen irányú folytatása több szempontból is indokolt. Először is, mint láttuk, nem tekinthettünk el az átmenti, fázisos jelenségek említésétől akkor sem, amikor az alvófázisokkal ismerkedtünk meg. Rámutattunk, hogy a NREM 1. stádiumban pozitív okcipitális meredek és vertex meredek tranziensek jelennek meg az EEG-regisztrátumban, hogy a felületes alvást többek között az alvási orsók és a K-komplexusok ismételt megjelenése jellemzi, amelyek

esetenként a mély alvásban is felismerhetők. A REM-fázisokban szemmozgássorozatok, PGO-hullámokat, mioklonusos rángásokat stb. említettünk. Már ott utaltunk arra, hogy ezek az átmeneti fázisos jelenségek jellegzetes momentumok az alvás folyamatában, amelyeknek az anyaállapottal (NREM 1–4., REM) való azonosítása félrevezető. Mint látni fogjuk, ezek a jelenségek valójában a makroállapotok mögött meghúzódó mikroállapotok jelei. Vagyis a „makroállapotok mikroállapotokból épülnek fel” (Halász, 1998). Bár meglehetősen nyilvánvaló, hogy egy 10–20 perces felülről alvófázis távolról sem tekinthető homogén tömbnek sem az agyműködés, sem pedig az alany szubjektivitásának szemszögéből, az alváskutatók mégis sokáig figyelmen kívül hagyták ezeket a mikroállapotokat. Újabban azonban egyre figyelemreméltóbb erőfeszítések történnek az alvásfolyamat ilyen, első megközelítésben hasznos, de alapjában véve mégis elnagyolt szemléletének meghaladására, vagyis a mikroösszetevők mibenlétének, természetének, valamint egymáshoz és a makroállapotokhoz való viszonyának tisztázására (Terzano, Halász és Declerck, 1991; Halász, 1998).

A másik érv, ami az alvófázisok mikroösszetevőkre bontása mellett szól, az az, hogy ezek a valójában miniatűr ébredési reakciók vagy alvást fenntartó mechanizmusok, vagyis éppen a makroösszetevők elhatárolásának szempontjából releváns jelenségek. Mert könnyű azt mondani, hogy az ultradián alvásciklusok felszálló szárában gyakoribb az ébredés, de ehhez vajon milyen élettani és elektrofiziológiai jelenségek társulnak? Továbbá különbséget kell tenni az alvófázisok között az ébreszthetőség szempontjából, nem is beszélve arról, hogy ébredés gyakorlatilag az alvás bármely pontján bekövetkezhet, de miben keressük ennek az okát? Mit is jelent tulajdonképpen az ébredés? Ezekre a kérdésekre az alvás mikrostruktúrájának szintjén nehéz vagy egyáltalán nem lehet válaszolni. A mikroösszetevők vizsgálata már jelentős előrelépést jelent, de a képet még távolról sem látjuk tisztán.

Az mindenesetre előrebocsátható, hogy az ébredési készség egyazon alvástádiumon belül is ingadozik és ez az ingadozás mikroösszetevőket vagy mikroelemeket határol el az alvás szerkezetében.

2.1.2.1. A K-komplexusok

A felületes alvásban percenként átlag 1-2-szer a háttértevékenységből kiemelkedő amplitúdójú polifázisos lassú hullám és azt követően egy kisebb feszültségű lassú hullámra rátevéődő 12–14 Hz-es alvási orsó, alfa-orsó vagy további delta-hullámok figyelhetők meg. Kezdetben a K-komplexus definíciója feltétlen módon tartalmazta az alvási orsót, később azonban megfigyelték, hogy ez nem szükségszerű összetevője a szóban forgó mikroállapotnak, és jelenléte annak csak az egyik változatát határozza meg.

A K-komplexusok a NREM-alvás legjellegzetesebb és legintenzívebben kutatott fázisos jelenségei. Mibenlétük és funkciójuk érdekes kérdéseket vet föl. Egyrészt hasonlóságot mutatnak a szendergésben regisztrálható vertex meredek hullámokkal (a vertex meredek tranziensekkel), de a vertextájékról jobban kiterjednek, ezzel mintegy az alvás folyamatának konszolidációját jelezve. Különös ellentmondásosság figyelhető azonban meg, ha a jelenséget ébredési vagy alvást fenntartó mechanizmusként próbáljuk csoportosítani. A K-komplexusok ugyanis ébredési reakciók abból a szempontból, hogy hangingerekkel kiválthatók, gyakran mikroébredési epizódokat előznek meg, gyakoribbak jelentkeznek az alvásciklusok felszálló szárán, mint leszálló szárán; ugyanakkor a K-komplexusok a mély alvást jelentő delta-hullámok spektrumába tartoznak, a NREM-REM ciklusokra számított gyakoriságuk a delta-hullámokéval együtt változik, sőt ez még a farmakológiailag manipulált delta-hullámú alvás esetében is érvényes. Időskorban a K-komplexusok és a delta hullámok aránya egyaránt csökken. Vagyis a K-komp-

lexusok a mély alvás alapelemei, ugyanakkor pedig az átmeneti ébresztési vagy ébredési reakciók jelei (Halász, 1993).

A spontán módon jelentkező K-komplexusokkal kapcsolatban fölmerült az a lehetőség, hogy ezek is különböző eredetű extero- vagy interoceptív ingerekre adott válaszok, vagyis lényegében nem spontánok. Ezt támogatják azok az EEG átlagolási technikákkal nyert eredmények, amelyek szerint a spontán K-komplexusok is tartalmaznak olyan elemeket, amelyek a kiváltott válasz paradigmában a külső ingerekre adott reakciók jelei (Niiyama és mtsai, 1996).

Újabbban azonban olyan kísérleti eredmények születtek, amelyek legalábbis megingatják ezt a következtetést, és azt valószínűsítik, hogy a spontán K-komplexusok egy jellegzetes 0,5–0,7 Hz-es EEG-ritmikusság részei (Amzica és Steriade, 1997a, b; Steriade és Amzica, 1998). A hagyományos EEG-technikákban alkalmazott szűrők ugyanis meggátolják az 1 Hz-nél kisebb frekvenciájú hullámok kimutatását (a műtermékek kiszűrésének céljából). Az idézett szerzők azonban 0,1 Hz–1 kHz-ig terjedő tartományban meggyőzően kimutattak egy 0,5–0,7 Hz-es, a delta-hullámoktól elkülönítendő lassú oszcillációt mind humán alvásban, mind különböző narkotikumok hatása alatt álló, vagy természetesen alvó macskákban. Ezt követően rámutattak, hogy a spontán K-komplexusok vagy K-komplexusszerű jelenségek ezzel a lassú oszcillációval szinkronizált jelenségek, vagyis 0,5–0,7 Hz-es frekvenciával jelentkeznek. Ez a ritmikusság az alvás mélyülésével egyre hangsúlyosabbá válik és a 0,7 Hz-es frekvencia felé tolódik el. Állatkísérleti eredmények alapján a kutatók úgy vélik, hogy ez az 1 Hz-nél kisebb oszcilláció a kéregben generálódik, de a talamuszra is áttevéődik. Lényege a depolarizáció és a hiperpolarizáció ritmikus váltakozása. A K-komplexus negatív feszültségű része a depolarizációnak felel meg, a hiperpolarizáció pedig a pozitív irányú kilengéssel és az esetlegesen jelentkező alvási orsóval azonos (Steriade és Amzica, 1998). A kutatásaik alapján levonható következtetések közül kettőt emelnék ki. Az egyik az, hogy a K-komplexusok egy

szinkronizált kortikotalamikus oszcilláció legszembevetőbb elemei; a másik pedig, hogy nem minden K-komplexus tekintendő külső ingerekre adott válasznak.

A szerzők egyébként azt az elképzelést is megalapozottnak látják, mely szerint ez a legutóbbi időig ismeretlen kortikotalamikus oszcilláció tulajdonképpen a talamokortikális eredetű delta-tevékenységet hivatott szinkronizálni. A talamokortikális rendszer neuronjai ugyanis nem képeznek szinapszist egymással, úgy hogy szinkronizáció híján nem lennének képesek szinkronizált delta-tevékenységet kiváltani. Az a kiterjedt kortikális hálózat azonban, amely ezt a lassú oszcillációt előidézi, egyidejűleg ingerli a talamusz neuronjait, miáltal a szinkronizált talamokortikális delta-aktivitás triggerévé válik. Eszerint tehát a K-komplexusok valóban a delta-hullámok előzményeinek tekinthetőek.

Sajnos ezek a nagyon részletes vizsgálatok még nem terjedtek ki a kiváltott K-komplexusokra, így ezeket inkább csak kivételes eseteknek tekintik. Pedig fontos lenne megállapítani, hogyan viszonyulnak ezek az említett 0,5–0,7 Hz-es lassú kortikális oszcillációhoz. Megszakítják és újraindítják? Vagy tőle függetlenül nyilvánulnak meg? Mindenesetre túlzásnak tűnik a kiváltott K-komplexusokat kivételes eseteknek tekinteni, hiszen bármilyen természetes környezetben érhetik külső ingerek az alvót. Sőt úgy tűnik, hogy a K-komplexusok egyfajta információfeldolgozási folyamat kijelzői is lehetnek, és mint ilyenek az alvó ember és a környezet közötti kapcsolatfelvételnek megfelelő mikroállapotok.

Ez utóbbi megállapítást azok a kísérleti megfigyelések igazolják, amelyek szerint a személy számára jelentéssel bíró ingerek (pl. nevének kiejtése) vagy a különös ingerek gyakrabban váltanak ki K-komplexusokat, mint a közömbös vagy megszórt ingerek, illetve ezek a K-komplexusok gyakran erőteljesebb és hosszabb módosulásokkal járnak a háttértevékenységben (McDonald és mtsai, 1975; Caekebeke és mtsai, 1991). Az alvó agy tehát, akárcsak a REM-fázis idején, valamilyen mér-

tékben különbséget tud tenni a környezeti ingerek jelentőségei között. Ennek a megközelítésnek a másik jelentős eredménye az a megfigyelés, amely azonosította a K-komplexusok egyes összetevőit az akusztikus kiváltott válaszok késői komponenseivel (Újszászi és Halász, 1988).

A kiváltott válaszok és a kiváltott K-komplexusok közötti összefüggések vizsgálatának fő tanulsága, hogy a „K-komplexus” nem homogén entitás, hanem valószínűleg olyan események sorozata, amelyek különböző régiókból erednek és különböző fajta feldolgozási folyamatok által mozgósítottak, amit bizonyos mértékig a kiváltó ingerek természete és kontextusa aktivál. A legkorábbi elemi akusztikus választ követően kezdetet vesz az információfeldolgozás. Először a szemantikus megkülönböztetés történik meg (...) Amennyiben a művelet teljes mértékben tudatelőttés formában zajlik, úgy a tulajdonképpeni K-komplexus (...) által jelzett frontális ébredési mintázat jelenik meg, miközben az információfeldolgozás folyamata folytatódik”. (Halász, 1993, 798.).

A kiváltott K-komplexusok tehát, úgy tűnik, megteremtik annak a lehetőségét, hogy az inger jelentésének függvényében az alvó folytassa vagy megszakítsa alvását. Nem kizárt ugyanakkor, hogy a lassú, szinkronizált kortikális oszcilláció – a NREM-REM ciklusokhoz hasonlóan – a környezettel való közelebbi kapcsolatfelvétel ismételt lehetőségét teremti meg a depolarizációs fázisban. Amennyiben ébresztő hatású külső inger nincs, a depolarizáció hiperpolarizációs gátlásba megy át, ami Steriade és Amzica (1998) szerint alvási orsó formájában jelenhet meg az EEG-regisztrátumokban. A spontán K-komplexusok, a lassú 0,5–0,7 Hz-es kortikális ritmus és az ébreszthetőség fent leírt kapcsolata egyelőre csak feltételezés (amire maguk a szerzők nem is utalnak), de a kiváltott K-komplexusok vizsgálata alátámasztja az ébreszthetőség fokozódásának és az alvás fennmaradásának ilyen viszonyát.

Sőt a hagyományos szűrési eljárásokkal fölvetett EEG-regisztrátumokban jelentkező spontán K-komplexus gyakoriság általá-

ban megnő az alvástádiumok közötti átmenetek határán, főként pedig a NREM 2.-REM átmenetkor (Paiva és Rosa, 1991), ami ezek szerint szintén egy ébredési reakciónak felel meg. Itt is megfigyelhető azonban az a már jelzett kettősség, ami a K-komplexusok alvást fenntartó illetve mélyítő, valamint ébredést elősegítő funkciója jellemez, mivel Paiva és Rosa (1991) eredményeiben a NREM 2-3., valamint a NREM 3-4. átmenetekkor is megfigyelhető bizonyos mértékű fokozódás a spontán K-komplexusok gyakoriságában.

2.1.2.2. Lassú szinkronizációval kísért mikroébredések

Az ún. mikroébredésekkel kísért kiváltott K-komplexusok típusainak elkülönítése arra utal, hogy egyes K-komplexusok az alvás fennmaradását vagy mélyülését, mások pedig az ébredési készség fokozódását vonják maguk után. A mikroébredések a háttértevékenységben bekövetkező markánsabb és hosszabban tartó (5–20 s) változások, amelyek általában az alvási orsózás gátlásáról, illetve frontális dominanciájú alfa-hullámokról, máskor pedig ismételt K-komplexusokról és/vagy hirtelen jelentkező magasfeszültségű delta-hullámokról ismerhetők föl. Gyakran egymásra tevődő alfa-delta-mintázat jelenik meg, és az átmeneti ébredést minden esetben a szívritmus fokozódása, fázisos izomfeszülések (izopotenciálok az elektromiogramban), illetve egyes esetekben szemmozgások és testhelyzetváltoztatások jelzik, amire az alvó teljes mértékben amnéziás. A NREM 2. stádiumában általában a K-komplexusok 18–20%-át kísérik hosszabb mikroébredések. Mivel ezek a mikroébredések a K-komplexusoktól függetlenül is megjelennek, a K-komplexusokkal összekapcsolt mikroébredéseket lassú szinkronizációval kísért mikroébredéseknek nevezték el, a K-komplexus lassú nagyfeszültségű összetevőjére utalva (Halász és mtsai, 1979).

A hangingerkkel kiváltott lassú szinkronizációval kísért mikroébredések vizsgálata arra utal, hogy ilyenkor 1–8 s időtarta-

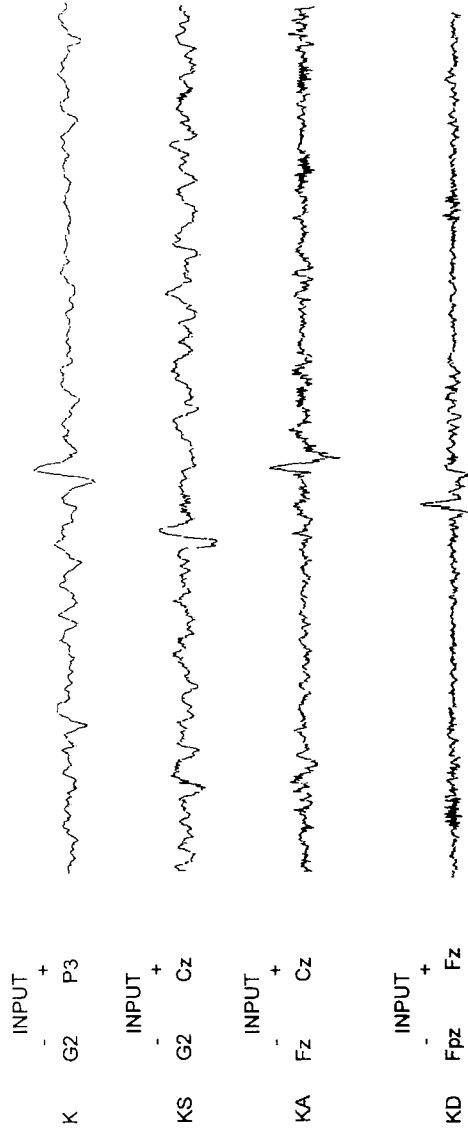
mig az EEG minden frekvenciasávban markáns teljesítményfokozódást (power elevation) mutat, amit egy hosszan tartó lassú csökkenés követ. Ez utóbbi alól egy jellegzetes kivétel figyelhető meg: a K-komplexus klasszikus szigma-orsózással egybekapcsolt változata esetén a kezdeti teljesítményfokozódás után minden frekvenciasáv az alapértékekre tér vissza (Halász és Újszászi, 1991; Halász, 1993). Ezekben a vizsgálatokban a szóban forgó mikroébredések több típusát sikerült elkülöníteni, amelyek minden bizonnyal egyazon mikroállapot különböző fokozatai, legalábbis ami az alvási (szigma) orsózás gátlását illeti.

Abban az esetben, amikor az inger nem követi lassú szinkronizációval kísért mikroébredés, az átlagolósos vizsgálatok szintén rámutattak az alvási orsózásnak megfelelő frekvenciasáv (12–14 Hz) átmeneti teljesítménycsökkenésére, vagyis az alvási orsózás gátlására.

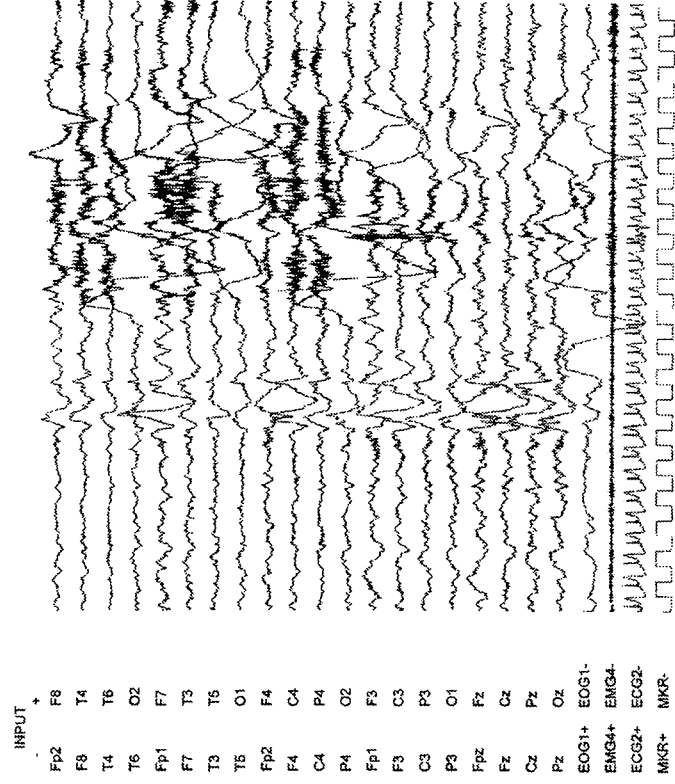
Ugyanez volt megfigyelhető azokban az esetekben, amikor a hangingerre adott reakció egyetlen K-komplexusból állt (K-típusú mikroébredés). Csakhogy ebben az esetben mind az említett kezdeti teljesítményfokozódás, mind az azt követő csökkenés fokozottabb volt. Az alfa-és a delta-sáv az ingadozást követő 14 s-ban állt vissza az alapszintre, a szigma-sáv viszont sokáig az alapszint alatt maradt.

A K-alfa (KA) és a K-delta (KD) típusok lényegében az előbb említett változások fokozottabb formái az alfa-, illetve a delta-komponens dominanciájával. Minél erőteljesebb a kezdeti delta-fokozódás, annál erőteljesebb az azt követő szigma-csökkenés, vagyis az alvási orsózás gátlása. Az alfa-komponensek mindkét típusban erőteljesek, ami egyértelműen jelzi az ébrenlét felé való elhajlást.

Ezzel szemben a K-sigma (KS) típusú reakció csak a kezdeti, minden sávra kiterjedő teljesítményfokozódásban egyezik meg a K, KA és KD típusokkal, annyi különbséggel, hogy itt a szigma-sáv kezdeti emelkedése jelentősebb. Ezt követően azonban minden sáv az alapszintre, és nem az alá esik vissza,



2.5. ábra. Példák K, K-szigma (KS), K-alfa (KA) és K-delta (KD) típusú EEG jelenségekre.



2.6. ábra. Lassú szinkronizációval kísért mikroébredés poligráfias képe

szemben a K, KA és KD típusú reakciókkal; az EEG-görbe tehát rövid idő alatt normalizálódik.

Egybehangzó vélemények szerint az alvási orsózás mögött a talamokortikális információtovábbítás gátlásával kapcsolatos neurális események zajlanak. Ennek fényében a fenti kísérleti eredmények úgy értelmezhetők, mint az információfelvétel lehetőségének fokozódása a K, KA és KD típusú mikroébredésekben, anélkül azonban, hogy az alvás megszakadna. Így kb. 20 másodpercig az alvó agy érzékenyebb a környezeti ingerekkel szemben, és amennyiben szükség van rá (esetleg újabb, jelentősebb ingerek érik), könnyebben bekövetkezhet az ébredés. Ugyanez vélhetően nem következik be a KS típusú reakcióban, ahol fokozódik az alvási orsózás és másodperceken belül visszaáll az alaptevékenység. Ez esetben a reakciónak egyenesen alvást fenntartó és mélyítő hatása van, ami nem is olyan valószínűtlen, ha belegondolunk, hogy a mindennapi életből ismerjük a hasonló jelenségeket.

A lassú szinkronizációval kísért mikroébredések modellje tehát két alapvető egységet foglal magában. Az első 2-3 másodpercben a K-komplexussal jelzett kérgi információfeldolgozás történik meg, ami az inger szemantikus diszkriminációját és jelentőségének becslését foglalja magában. A másik folyamat ezt követően akár a 20-ik másodpercig is eltarthat. Sajátossága a talamokortikális eredetű orsózás gátlása, ami fokozott szenzoros információbeáramlást tesz lehetővé, az esetleges újabb ingerek pontosabb észlelése céljából (Halász, 1993).

2.1.2.3. Mikroébredések

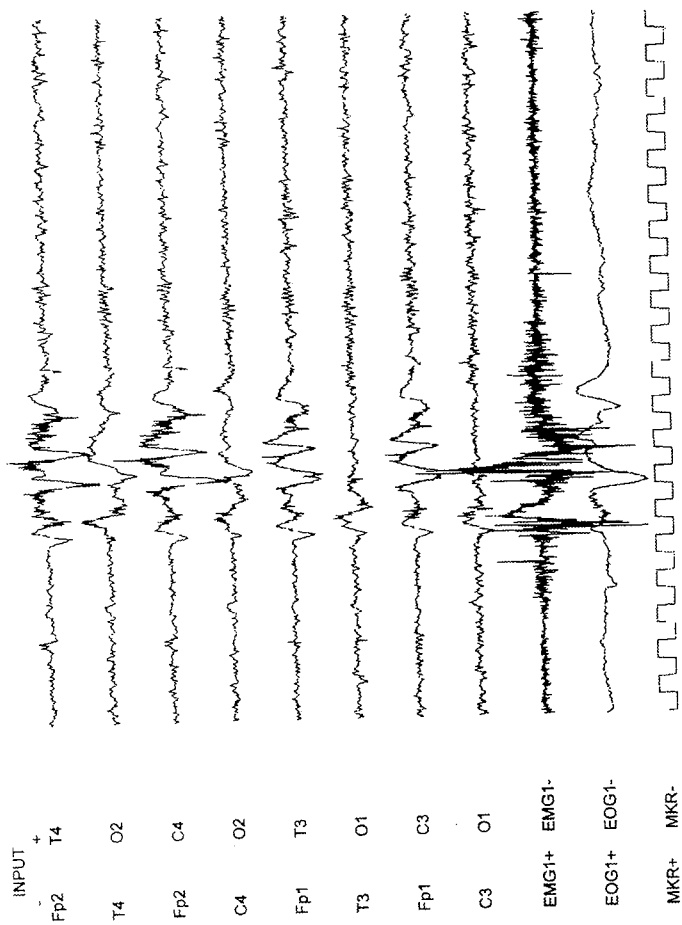
Mint fentebb jeleztem, nem minden mikroébredés társul K-komplexusokkal vagy lassú hullámú szinkronizációval. Egyesek az alfa-tevékenység ideiglenes visszatéréséből, vagy a béta-sávba tartozó nagyfrekvenciájú és kisméretű agyi elektromos aktivitás átmeneti megjelenéséből állnak. Ezekhez általában kisebb

testmozgások, testhelyzet-változtatások, a légzési ritmus, a szívverés és a pulzus felgyorsulásai, elektrodermális jelek és egyes esetekben szemmozgások társulhatnak. Ezek a mikroébredések nem mindig járnak együtt az alvási stádium váltásával, az alvás bármely stádiumában (a REM-fázisban is) jelentkezhetnek, és meglehetősen stabil jellemzői az alvás folyamatainak. Átlagosan 4-5 percenként, egy éjszaka folyamán 55–116-szor, leggyakrabban a NREM-alvás felületes szakaszaiban és a REM-ben észlelhetők. Gyakoriságuk az alvás előrehaladásával fokozódik. Első alkalommal Schieber, Muzet és Ferriere (1971) írta le őket, ami azért is fontos, mert ez a megfigyelés indította útjára az alvás mikroösszetevőinek tudományos vizsgálatát. A szerzők eredeti leírásai nyomán ugyanis nyilvánvalóvá vált, hogy az alvást nem lehet olyan nagy tömbökben vizsgálni, mint amilyeneket a NREM-REM ciklus és annak különböző stádiumai nyújtanak, illetve hogy ez csak az első megközelítésnek felel meg.

Természetesen az itt felsorolt tényezők együttállása nem jellemzi szükségszerűen a mikroébredések mindegyikét, a testhelyzet-változtatás és a testmozgások például gyakran hiányoznak a képből, de fázisos izompotenciálok ilyenkor is lehetnek az elektromiogramban. A REM-fázisban jelentkező mikroébredések általában alfa-orsózással és a gyors szemmozgások fel-függesztődésével társulnak. Ez utóbbi jelenség gyakran a mikroébredés utáni REM-alvás néhány másodpercében is jellemző (Muzet és mtsai, 1991).

Érdekes megfigyelés, hogy a mikroébredések hangingerekkel is kiválthatók (akárcsak a lassú szinkronizációval kísérték), de számuk így is stabil marad, vagyis a hangingerekkel kiváltottakat a spontán mikroébredések csökkenése követi (Muzet és mtsai, 1974). Ez erőteljes belső szabályozási folyamatra utal, és további bizonyítéka annak, hogy a spontán mikroébredések a normál fiziológiás alvás részei (Muzet és mtsai, 1991).

A spontán mikroébredések gyakorisága az alvás mélységével fordítottan változik, az alvásciklusok leszálló szárában csök-



2.7. ábra. Mikroébredés poligráfias képe.

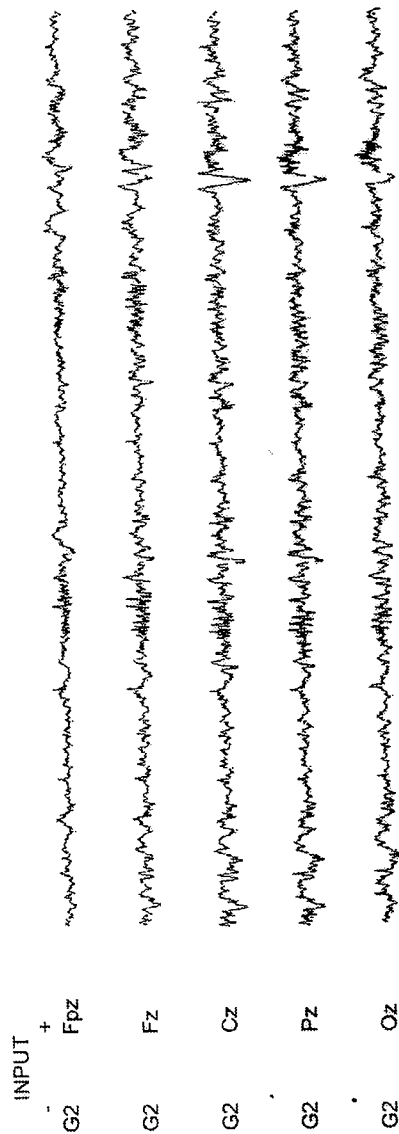
kenő, felszálló szárában pedig növekvő tendenciájú. Az alvász ciklusok felszálló szárában a mikroébredések halmozottan jelentkeznek a stádiumok közötti átmenetek környékén (Halász és mtsai, 1979).

Vizsgálták többek között a hálószoba hőmérsékletének a mikroébredésekre gyakorolt hatását. A fő eredmény itt is az, hogy a mikroébredések gyakorisága hajlamos a stabilitásra. Az a termális komfortzóna, amelyben a mikroébredések gyakorisága nem változik számottevően, kb. 13–25 °C közé tehető, tehát meglehetősen széles intervallum (Ehrhart és mtsai, 1980). Az ez alatti és e fölötti hőmérsékletek azonban már megnövelik a mikroébredések számát, sőt ilyenkor más módosulások is megfigyelhetők, vagyis az alvás lefolyása zavart szenved (Haskell és mtsai, 1981; Libert és mtsai, 1988).

Megjegyzendő, hogy a mikroébredések szinonimájaként a szakirodalomban a Schieber és mtsai (1971) által bevezetett francia nyelvű kifejezés (les phases d'activation transitoire) rövidített változata, a PAT és ennek angol megfelelője, a „transient activation pattern” (átmeneti aktivációs mintázat) egyaránt előfordul, de csak részben vonatkozik ugyanazon jelenségekre, mint a Halász és mtsai (1977) által bevezetett mikroébredések kifejezés. A mikroébredéseket, mint láttuk, lassú szinkronizációval kísért mikroébredésekre és lassú szinkronizáció nélküli mikroébredésekre lehet felosztani. Csak az utóbbiak felelnek meg a Schieber és mtsai (1971) féle PAT-nak. Nyilván a lassú szinkronizációval kísért mikroébredések csak a NREM-alvásban jelennek meg, a lassú szinkronizáció nélküli mikroébredések, illetve PAT-ok viszont az alvás bármely fázisában megjelenhetnek.

2.1.2.4. Alvási orsók

Az alvási orsókról már több helyen ejtettünk szót. Az eddig tárgyalt fázisos jelenségek valamilyen formában az ébredés irányába történő eltolódást jelentenek, az alvási orsók azonban



2.8. ábra. Alvási orsó EEG képe.

éppen a talamokortikális gátlás eredményei, ami tehát az alvás folyamatossá tételéhez és a szenzoros információbeáramlás csökkentéséhez járul hozzá. Ezek a 12–14 Hz-es növekvő, majd pedig csökkenő amplitúdójú, vertextájéki maximummal észlelhető szinuszoid hullámsorozatok csak a NREM-alvásban jelentkeznek. Legkönnyebben a felületes alvásban ismerhetők fel és gyakoriságuk az éjszakai alvás előrehaladásával csökken.

Többféle közvetett kísérleti adat utal arra, hogy az alvási orsók a talamokortikális hiperpolarizációs gátlás EEG-jelei (Wauquier és Declerck, 1991). Újabban olyan beültetett elektrodás és mikroelektrodás állatkísérleti eredmények születtek, amelyek szerint az alvási orsózás egy kortiko-talamokortikális folyamat eredménye, amit a már említett 1 Hz alatti frekvenciájú lassú kérgi oszcilláció szinkronizál (Steriade és Amzica, 1998).

2.1.2.5. PGO-hullámok és szemmozgássorozatok

Ezek szerint tehát a REM-alvás legjellegzetesebb fázisos jelenségei csak nagyon körülményesen és kivételes esetekben mutathatóak ki az EEG-regisztrátumokban, még akkor is, ha az azt megalapozó élettani folyamatok nagy valószínűséggel az embernél is érvényesülnek. Az állatkísérleti kutatások eredményei alátámasztják azt a feltételezést, mely szerint a PGO-hullámok az agytörzs hídi központjaiban generálódnak. Innen valószínűleg a corpus geniculatum lateralen keresztül impulzusok jutnak az okcipitális kéregbe. Az agytörzs szintjén azonban más serkentő és gátló hatások is érvényesülnek. Serkentik a PGO-hullámokat a gigantocelluláris tegmentális área neuronjai, valószínűleg a nucleus pedunculopontinus tegmentalisra hatva. Ugyanitt érvényesítik gátló hatásukat a locus coeruleus noradrenerg sejtjei és a nucleus raphe dorsalis szerotoninerg neuronjai, amelyeknek tüzelése a PGO-hullámokat megszünteti (Reese, Garcia-Rill és Skinner, 1995;

Drucker-Colin és Prospero-Garcia, 1990). A fenti megfigyelésekkel és a REM-alvás neurofarmakológiájával (l. alább) megegyezők azok a megfigyelések, amelyek szerint a PGO-hullámok kiváltására elsősorban az acetil-kolin agonisták és a monoamin transzmissziót csökkentő szerek (pl. rezerpin) alkalmasak, gátlásuk többnyire a fentiekkel ellentétes farmakológiai profilú készítményektől várható (Scherschlicht, Schaffner és Haefely, 1986; Ross és mtsai, 1990). Vagyis azok a sejtek, amelyek az agytörzs szintjén kiváltják a PGO-hullámokat megalapozó erőteljes látókérgi ingereltséget, valószínűleg acetil-kolinnal közvetítik impulzusaikat. Később látni fogjuk, hogy ez az egész REM-alvásnak lényeges élettani jegye, ugyanis a REM-alvás alatti kérgi deszinkronizáció a fokozott kolinerg ingerületátvitel következménye (Hobson, Lydic és Baghdoyan, 1986).

A PGO-hullámok mibenlétére és funkciójára vonatkozó kérdések nagyon sokrétű kutatásokat indítottak el. A PGO-hullámok minden bizonnyal összefüggésbe hozhatók a REM-alvás alatti kérgi ingereltséggel, a szemmozgássorozatokkal, sőt talán az álmodás és az alvás közbeni emlékezeti megőrzés folyamataival is. Ehelyütt azonban azt a tényt emelem ki, hogy maga a PGO-hullám, illetve az azt megalapozó élettani folyamat is az ébredési jelenségek bizonyos formája. Pontosabban a PGO-hullámok morfológiája és élettani jegyei nagyon hasonlítanak az éber állatokban regisztrálható ún. megrezzenési reakcióhoz (startle response), ami hirtelen ingerek hatására jelentkezhet. Mindkét jelenség összefüggésbe hozható az agytörzs nucleus pedunculo-pontinus tegmentálisával; ráadásul bizonyítékok szólnak amellett, hogy ez a hídi központ a hangingerék és a szomatoszenzoros ingerek feldolgozásában is szerepet játszik (Reese, Garcia-Rill és Skinner, 1995). Ez tehát úgy fest, mintha REM-alvás közben, belső ingerek hatására mintegy belülről gerjesztődnének a megrezzenési reakciók. Bizonyítékok szólnak amellett is, hogy ezek alvás közben külső hangingerékekkel is kiválthatók, sőt ennek hatására a

REM-fázisok hosszúsága is megnő (Ball, Morrison és Ross, 1989).

Mint láttuk, embernél csak nagyon körülményesen regisztrálhatók a PGO-hullámok, az azokkal együtt változó szemmozgások viszont jól kimutathatók. Éppen ezért jelentős az az észlelés, amely szerint egyes esetekben hangingerékekkel az ember REM-alvásának tipikus szemmozgásai kiválthatók a NREM-alvás 2. stádiumában is (Conduit, Bruck és Coleman, 1996). Ugyanakkor a REM-alvásban spontánul jelentkező szemmozgásokkal egy időben alkalmazott, ébredési küszöb alatti hangingerék jelentősen növelik a REM-alvás időtartamát az alvó embernél (Mouze-Amady, Sockeel és Leconte, 1986). Ennek a jelenségnek szoros kapcsolata van az álmodás vizuális jellegével és az álmok tartalmi gazdaságával (l. Gyors szemmozgások és álmok 2.3.), ugyanakkor nyilvánvalóan kiaknázatlan terület a pszichopatológia szemszögéből nézve (Drucker-Colin és Prospero-Garcia, 1990).

A szemmozgások REM-alvás közbeni sűrűsége, a REM-alvás egyik legstabilabb mutatója, éjszakáról éjszakára általában állandó marad (Feinberg, 1974). Többen feltételezik, hogy a gyors szemmozgások a REM-alvás intenzitásának mutatói, vagyis úgy viszonyulnak a REM-alváshoz, mint az elektroencefalográfias delta-hullámok a NREM-alváshoz. Japán kutatók adatai szerint az amúgy figyelemre méltóan stabil EEG-delta-teljesítmény és az egységnyi REM-alvásidőre számított szemmozgások száma az esetek döntő többségében fordítottan változik: vagyis ha egyik éjszakáról a másikra az egyik mutató valamelyest csökken, akkor a másik nő, és fordítva (Takahashi és mtsai, 1994). Ez a tendencia valamelyest egyazon éjszakán belül is megfigyelhető, hiszen az alvásciklusok egymásutánjában nemcsak a REM-fázisok hosszúsága, hanem a szemmozgások frekvenciája is nő (Declerck és Wauquier, 1991), míg a delta-teljesítmény köztudottan csökken. E szerzők azt is megfigyelték, hogy a gyors szemmozgássorozatok idején a légzésritmus fokozódik, a szívritmusban azonban nem figyelhető meg ez a változás.

Újabban ugyancsak humán vizsgálatokban észlelték azt az összefüggést, amely szerint a vízszintes irányú gyors szemmozgássorozatok idején jellegzetesen megszűnnek az izomrángások a bordaközi és az ajakizomban. Továbbá az ajakizom REM-alvás alatti rángásai általában a szemmozgások hiányával jellemzett periódusokban érvényesülnek. A jelenség megfigyelői arra következtettek, hogy ez a fázisos motoros gátlás az állatkísérletekből ismert PGO-hullámok idegéletteni jellegzettségével – a gerincvelői motoneuronok fázisos gátlásával – kapcsolatos (Kohyama és mtsai, 1995).

E könyv későbbi fejezeteiben látni fogjuk, hogy a gyors szemmozgások számos jelenséggel összefüggésben állanak. Ilyenek az álmodás jelensége (Conduit, Bruck és Coleman, 1996), a nehéz tanulást követő REM-nyomás (Smith és Lapp, 1991), az ébredés utáni hangulat (Rotenberg, Indursky és Hajdez, 1996), valamint egyes pszichopatológiai és farmakológiai összefüggések.

2.1.2.6. Az alvásszerveződés mikroszintje

Az alábbiakban olyan összefüggéseket vizsgálunk, amelyek az alvás mikroösszetevői közötti kölcsönhatás mikéntjét és szerveződésük módját körvonalazzák. Láttuk, hogy az alvás makroösszetevői mögött számos mikroösszetevő húzódik meg, amelynek legnagyobb része szintén az ébredési készséggel kapcsolatos. A mikro-összetevők vagy fázisos jelenségek legnagyobb része tehát ébredési jelenség, amely az alvás folyamatának megszakítása nélkül érvényesül. Ez mind a spontán, mind az ingerekkel kiváltott jelenségekre érvényes, és az alvás vagy az ébredés irányában ható erők pillanatnyi viszonyának kifejezője (Halász, 1998).

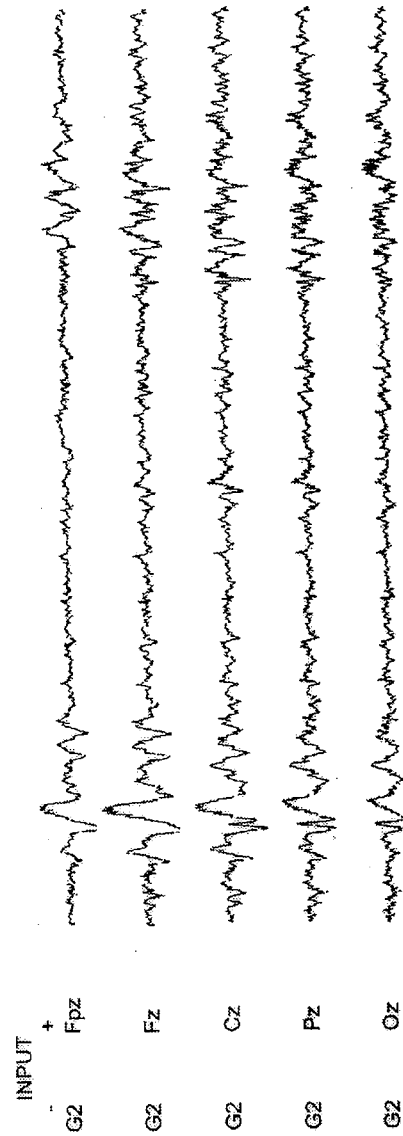
Az alvás mikroösszetevői között szabályszerű kölcsönhatások érvényesülhetnek. Többféle vizsgálat igazolja, hogy az ébredési és az alvást fenntartó jelenségek között kölcsönös gátlás érvé-

nyesül. Az összefüggés az alvási orsókra, az alvási orsókkal kísért K-komplexusokra, az alvási orsók nélküli K-komplexusokra és a mikroébredésekre vonatkozik (Muzet és mtsai, 1991; Halász, 1998).

Kimutatták ugyanis, hogy a mikroébredések előtt és után jellegzetes eloszlás mutatható ki a többi fázisos jelenség gyakoriságában. Az alvási orsók nélküli K-komplexusok, amelyek mint láttuk, az ébredés irányában történő eltolódást jelentenek, halmozottan jelentkeznek a mikroébredések előtti alvásperiódusokban (Ehrhart és mtsai, 1981). Ugyanebben a periódusban kifejezetten alacsony az alvást fenntartó funkciójukról ismert alvási orsók gyakorisága (Naitoh és mtsai, 1982). Továbbá az alvási orsókkal kísért K-komplexusok gyakorisága akkor a legnagyobb, ha a következő 10 s-ban mikroébredés nincs (Ehrhart és mtsai, 1981).

Ezek a tények mind azt jelzik, hogy a spontán mikroébredésre az alvó szervezet már másodpercekkel korábban felkészül: csökken az alvást fenntartó és fokozza az ébredést elősegítő mikroösszetevők gyakoriságát. Az is következik ebből, hogy a mikroébredés az ébredési készség alváson belüli ingadozásának csúcsa, amit a poligráfias jelek is alátámasztanak, az epizód ugyanis nem tartalmaz alvásspecifikus lassú hullámokat (Halász, 1998).

A mikroébredés lezajlása után ellenkező irányú változások következnek. Az alvást fenntartó alvási orsók gyakorisága kompenzációs jelleggel fokozódik, a K-komplexusok előfordulásának valószínűsége viszont csökken (Naitoh és mtsai, 1982). A fenti kísérleti eredmények úgy összegezhetők, mint az alvási orsók és a mikroébredések egymásra gyakorolt kölcsönös gátló hatásai, ami a két jelenség előfordulásának ciklikus jellegében fejeződik ki. A K-komplexusok köztes helyet foglalnak el a két véglet között, mégis úgy tűnik, hogy gyakoriságuk alapján közelebb állanak a mikroébredések jelenségköréhez (Halász, 1998). Ezt az is alátámasztja, hogy, mint láttuk, a lassú szinkronizációval (K-komplexusokkal) kísért mikroébredések (KS, KA, KD) a talamokortikális eredetű alvási orsók tartós gátlását



2.9. ábra. Ciklikusan váltakozó mintázat EEG képe

idézük elő. További kutatásoknak kell eldöntenünk, hogy mindez hogyan viszonyul a spontán K-komplexusok megjelenési valószínűségének Amzica és Steriade (1997a, b) által kimutatott 0,5–0,7 Hz-es ritmikus jellegéhez.

Az alvási orsók és a mikroébredések előfordulásának ciklikus megoszlása egy általánosabb jelenségkör része, ami CAP (Cyclic Alternating Pattern): ciklikusan váltakozó mintázat néven ismert a szakirodalomban (Terzano és mtsai, 1985; Terzano és Parrino, 1991). Ez az alvás bármely fázisában fellelhető jelenség az alvásmélységnek megfelelő háttértevékenység és az ébredési jelenségek átlagosan 1 percenkénti váltakozásából áll. A CAP két fázisa ezek szerint az A-fázis, ami ébredési jelenség, valamint a B-fázis, ami kompenzációszerűen visszatérő deaktíváció. A CAP-szekvenciák kritériuma, hogy legalább 2 ilyen egymás utáni CAP jelentkezzen. Ennek alapján az alvás NREM-fázisain belül elkülönítik a CAP és a NCAP (non-cyclic alternating pattern) szekvenciákat. Előbbiek az alvásmélységnek megfelelő alapállapot körüli változó erősségű oszcillációk, utóbbiak pedig az alvásfolyamat stabil részei.

A CAP A-fázisának különböző erősségű változatai vannak. Az alapállapottól való eltérés tekintetében 3 fokozatot különböztünk el. Az első fokozat (A1) reaktív szinkronizációs jelenségeket foglal magában: a NREM 1-ben alfa-hullámokat (l. pl. a paradox alfa-reakció jelenségét), a NREM 2-ben és/vagy 3-ban K-komplexusokat, a NREM 3-ban és/vagy 4-ben pedig reaktív lassú hullámú szinkronizációt, ami az alaptevékenység feszültségét több mint 1/3-ával haladja meg.

Az A-fázis második fokozatát (A2) az ún. lassú szinkronizációval kísért mikroébredések képezik (KS, KA és KD), a harmadik fokozatra (A3) lassú szinkronizáció nélküli mikroébredések jellemzők, amelyeket, mint láttuk, fázisos izom-potenciálok, testmozgások és vegetatív módosulások kísérnek. Az A-fázisok átlagos hossza 10–12 s.

A REM-alvás ideje alatt a CAP A-fázisa rendszerint az alfa-hullámok átmeneti megjelenéséből áll.

A B-fázisok 20–30 s hosszúságúak. Szenzoros ingerek a B-fázisban újabb A-fázist válthatnak ki, ennek a fordítottja viszont sohasem fordul elő.

Fölmerül természetesen a kérdés, hogy milyen mértékben tekinthető valós oszcillációs jelenségnek a CAP, illetve hogy mennyiben „idézi azt elő” a megfigyelő mintaérzéke. Jóllehet mára már annyi adat gyűlt össze a CAP valós jellegének bizonyítására, hogy azok áttekintése meghaladja jelen céljainkat, a legfontosabbakat mégis megemlítem. Ezek közé tartozik a CAP-arány nagyfokú állandósága egy adott korcsoport zavartalan alvásában és a CAP-arány jellegzetes életkorfüggősége (újszülötteknél és időskorban magas). Fontos adatok, hogy megfelelően erős, de még ébredési küszöb alatti szenzoros ingerrel nemcsak valamely ébredési jelenség, de egy egész CAP-szekvencia kiváltható. Ilyenkor az egymás utáni CAP-ok A-fázisainak intenzitásai progresszíven csökkennek, ezzel mintegy lecsengő oszcillációt idézve elő.

A CAP-szekvenciákkal jellemezhető alvásperiódusban alkalmazott szenzoros ingerekkel szemben furcsa módon nem alakul ki habituáció, vagyis ismételt alkalmazáskor az A-fázis intenzitása nem csökken. Ezzel szemben a stabil NCAP-periódusokban a habituáció egyértelműen megfigyelhető.

További CAP-specifikus jelenség figyelhető meg a folyamatos hanginger (pl. fehér zaj) alvás közbeni alkalmazásakor. Ez esetben ugyanis jelentősen nő a CAP-arány, de nem változik a CAP-ok hosszúsága, vagyis ez utóbbi (~1 perc) feltehetőleg az alvó agy funkcionális sajátosságát jelzi. A fehér zaj intenzitásának fokozása először a CAP-arányt növeli és ezeken belül is az A-fázis időtartamának fokozódását és a B-fázis időtartamának csökkenését idézi elő. Az alvás makrostrukturájában bekövetkező változások (a mélyalvás arány csökkenése) a mikrostrukturális változásokon keresztül érvényesülnek (Terzano és Parrino, 1991).

Általában elmondható, hogy a CAP-arány növekedése az alvás valamilyen eredetű zavartságának a kifejezője, és mint

láttuk, a makrostrukturális elváltozásoknál érzékenyebb mutató. Éppen ezért indokolt a CAP patológiai vonatkozásainak kutatása. Bár ez a megközelítés még csak kezdeti stádiumban van, mégis igen sikeresnek mondható.

A NREM-alvás fázisos jelenségei tehát egy jól meghatározott hierarchiába szervezhetőek. Ez a hierarchia az ébredési készség erősségét fejezi ki, amely a szinkronizációs jelenségektől (paradox alfa a NREM 1-ben, K-komplexusok és a lassú szinkronizáció a NREM 2–4-ben) a lassú szinkronizációval kísért mikroébredéseken keresztül (KS, KA, KD) a mikroébredésekig terjednek. Ezek a spontán vagy reaktív jelenségek kimozdítják az alvás mélységét az alapszintről, és egyes esetekben hosszan tartó CAP-jellegű oszcillációt idéznek elő az ébredési és alvási jelenségek között. Az ébredési jelenségek az agy információfeldolgozásának jelei, ami a felébredés lehetőségének és az alvás folytatásának folyamatos mérlegelését jelenti az aktuális körülményeknek megfelelően (Halász, 1998).

Azt azonban mindenképpen előre kell bocsátani, hogy a REM-alvás mikrostrukturájának feltérképezéséhez egyelőre nem rendelkezőnk elégséges kísérleti eredménnyel. Furcsa módon a REM-fázist az alváskutatók mindeddig inkább egy homogén entitásként, mint mikroösszetevők sajátos csoportjaként kezelték. Ugyanakkor a REM-alvás egyértelműen a legintenzívebben kutatott alvófázis, és ezt a nem szűnő érdeklődést minden bizonnyal az álmokkal való kapcsolatának köszönheti.

A mikroébredés az egyetlen olyan mikroállapot, amely egyszerre jellemző a NREM- és a REM-alvófázisokra. Mint már jeleztük, ezek az alfa-orsózással – tehát az ébredést EEG-jeleivel –, kisebb izomrángásokkal vagy testmozgásokkal és vegetatív módosulásokkal jellemezhető átmeneti periódusok leggyakrabban a REM-alvásban és a NREM-alvás 1. stádiumában lépnek fel. Azt is megemlítettük, hogy ezek a mikroébredések gátolják a szemmozgássorozat egyidejű jelentkezését, vagyis a REM-alvás másik jellegzetes mikroösszetevőjével váltakozva jelennek meg. Ezt azok a vizsgálatok is megerősítik, amelyek a

horizontális szemmozgások (a REM alatti szemmozgások leggyakoribb formája) ideje alatt a fázisos motoros izompotenciálok átmeneti hiányáról számolnak be.

Ezek az eredmények elvileg a NREM-fázis mikrostruktúrájához hasonló képet tárnak elénk: az ébredési és az alvási jelenségek „váltógazdálkodását”. A különbség csupán annyi, hogy a REM-alvásban az ébredési jelenségeknek csak a legintenzívebb változata – maga a mikroébredés – van jelen, hiszen a REM-fázis már önmagában is közelebb áll az ébrenléthez. Továbbá az alvásjelenségek REM-specifikusak: a szemmozgások és a mögöttük meghúzódó idegéletteni jelenségek. Láttuk, hogy amennyiben a NREM-alvásban PGO-hullámok és/vagy szemmozgássorozatok keletkeznek külső ingerek hatására, úgy azok a NREM-alvás kontextusában ébredési jelenségek. A REM-alvásban azonban, ahol spontán módon jelentkeznek, egyértelműen az alvás kifejezői, még akkor is, ha intenzív neurális aktivitást jelentenek. Ez az intenzív pontogeniculookcipitális kisülés ugyanis – mint azt az idegéletteni fejezetben látni fogjuk – egy REM-alvás-specifikus idegéletteni folyamat, ami egyrészt a monoaminerg transzmisszió szünetelésével, másrészt pedig a kolinerg transzmisszió burstszerű fokozódásával jár. Vagyis ez a fajta kérgi ingereltség minőségileg eltér az ébrenléti állapotot jelző ingereltségtől; úgy is mondhatnánk, hogy híján van a monoaminerg (noradrenerg és szerotoninerg) ingerületátvitelnek, ébrenlét közben ugyanis mindkét rendszer aktív. Ezzel szemben a szemmozgásmentes ún. csendes REM-periódusokban, amikor mikroébredések is felléphetnek, a szerotoninerg átvitel rövid idejű és kismértékű újjáéledése tapasztalható, ami ezek szerint közelebb áll az ébrenlétet jellemző agyi üzemmódhoz.

A REM-alvás mikrostruktúrájában tehát szintén felismerhető egy folyamatos fluktuáció az ébrenlét és az alvás mechanizmusainak dominanciája között. A REM-alvás mikrostruktúrájának kutatásában egyre több irányt adó kezdeményezés kínál lehetőségeket. Ígértesek ilyen szempontból a REM-alváspecifikus jegyek patológiás disszociációi (Mahowald és Schenk,

1991) ugyanezen jegyek együttállásának fokozatos kialakulásával kapcsolatos ontogenetikai szempontok kutatásai (Blumberg és Lucas, 1996), valamint azok a mikroelektródás állatkísérleti eredmények, amelyek a PGO-hullámok 1 Hz alatti frekvenciával történő jelentkezését bizonyítják (Steriade és Amzica, 1998).

2.2. „Alvásközpontok” az agyban és az alvás idegélettana

2.2.1. AZ ALVÁS-ÉBRENLÉT CIKLUS

Az alvás idegélettanát, vagyis az alvó agyban zajló folyamatokat nem lehet elkülönülten tárgyalni a cirkadián ritmusoktól, az alvás szabályozásától és az álmoság jelenségétől, sem pedig az alvás és az ébredés jelenségeinek összefüggéseitől vagy az alvás elektrofiziológiai jeleitől. Ez az oka annak, hogy már eddig is számos olyan részletre derült fény az alvó agy működésével kapcsolatban, amelynek a hagyományos diszciplináris felosztás szerint egy idegéletteni fejezetben lenne a helye. Jelen célunk azonban éppen az interdiszciplinaritás, tehát a tudományok közötti merev határok átjárhatóvá tétele, és az összefüggések keresése, ezért ezt a felosztást nem követhettük. Ebben az alfejezetben elsősorban azokra a neurobiológiai tényekre helyezem a hangsúlyt, amelyekről eddig nem esett szó az alvás különböző aspektusainak tárgyalása közben, a később tárgyalt jelenségek megértéséhez azonban elengedhetetlenül fontos az ismeretük. Igyekszem továbbá összefüggő képet is nyújtani ezekről a folyamatokról, természetesen a tudomány jelen állása által megszabott keretek között.

Az álmoság, illetve az elalváskészség időbeni fokozódásának okait kutatva láttuk, hogy az emlősök szervezetében több olyan alvásfaktor is felhalmozódik az ébrenlét során, amelyeknek min-

den bizonyos szerepük van az alvás homeosztatisz szabályozásában. Ezek nagy részét embernél is kimutatták, és feltételezhető, hogy az emberi alvást is hasonlóképpen szabályozzák.

Ezeknek az alvásfaktoroknak a hatásmechanizmusairól még meglehetősen keveset tudunk, ez a kevés azonban arra utal, hogy hipnogén hatásaiknak vannak bizonyos kitüntetett helyei a központi idegrendszerben. Ezeket a régiókat egy alapvetően más módszerrel megalapozott kísérleti kutatási irányzat alvás-, illetve ébrenlét-„központokként” tartja számon.

Az ún. Sleep-Promoting Substance vagy SPS, mint láttuk (1.2.3.), a hipotalamusz preoptikus áréájának neuronjaiban a noradrenerg és glutaminerg inputokat modulálja.

A muramil peptidok által mozgósított immunfolyamat az agy és a test hőmérsékletét növeli, a hőszabályozó központok viszont a hipotalamuszban, az „alvásközpontokkal” szoros kapcsolatban és átfedésben működnek.

Az adozin a kolinerg idegközpontokat, vagyis az ébrenlét és az éberség fenntartásában fontos régiók neuronjait gátolja, és feltehetőleg ezáltal vált ki hipnogén hatást.

Az alvás és az ébrenlét szabályozásában kritikus agyi központok kutatása léziós (irtásos) és transzszekciós (átmetszéses) vizsgálatokkal vette kezdetét. Ezeknek a módszereknek az alapfeltevése az, hogy valamely állapot létrejöttében kritikus agyi régió szelektív irtása, illetve valamely projekció átmetszése az illető állapot megszűnését vonja maga után. Meglehetősen pontatlan és sok kérdést megválaszolatlanul hagyó módszer ez, de az alapvető tények feltárásában használhatónak bizonyult. Az egyik jelentős megfigyelés, ami az alvás-ébrenlét ciklus szabályozásának ilyen irányú kérdésfeltevésével kapcsolatban született, Moruzzi és Magoun (1949) jól ismert eredménye, amely szerint az agytörzs retikuláris rendszere fontos szerepet játszik az ébrenlét fenntartásában (állatkísérletes irtása szinte folyamatos alvást idéz elő). Ennek a megfigyelésnek az eredménye a „felszálló-aktiváló retikuláris rendszer” kifejezés, ami arra utal, hogy a szóban forgó sejtcsoport tónusosan ingerli az agykérget,

és ezáltal hozzájárul az ébrenlét fenntartásához. Megerősítették ezt azok a kísérleti eredmények is, amelyek szerint az agytörzs retikuláris rendszerének elektromos ingerlése a motoros aktivitás és az éberség EEG-jeleinek fokozódását idézi elő a kísérleti állatokban. A későbbi neurofarmakológiai és mikroelektrodás vizsgálatok rámutattak, hogy elsősorban a noradrenerg és a kolinerg neuronok azok, amelyek ebben az ébrenlétet fenntartó és fokozó folyamatban szerepet játszanak. Később látni fogjuk, hogy a REM-fázist jellemző ébrenléthez közeli EEG az agytörzs kolinerg rendszerének erőteljes aktivitásával magyarázható.

Az alvás-ébrenlét szabályozás azonban korántsem az agytörzshöz szorított jelenség. Főntebb említettem a hipotalamusz szerepét. Először Nauta (1946), majd később más kutatók is kimutatták, hogy a hipotalamusz elülső részének léziója markáns inszomniát idéz elő a kísérleti állatokban, vagyis ennek a régióknak fontos szerepe lehet az alvás létrejöttében. Mint láttuk, az SPS hatásmechanizmusa részben a hipotalamuszban lokalizálódik. Ezzel szemben a hipotalamusz hátsó régióinak irtása folyamatos alvást idéz elő a kísérleti állatokban, ez a régió tehát a vele szomszédosával ellentétes funkciót, az ébrenlét fenntartását szolgálhatja (Feldman és Waller, 1962). A kép itt is – akárcsak a retikuláris rendszer esetében – kiegészül az ingerléses kísérletek bizonyítékaival: a hipotalamusz elülső részének ingerlése a folyamatban lévő viselkedés megszűnését és alvást idéz elő, de ugyanez a beavatkozás a hátsó régiókban ébresztő hatású (Hess, 1957).

Hipnogén struktúrákat írtak le ezenkívül a bazális előagyban (a frontális lebenyek ventrális részében), a talamusz nem specifikus magvaiban (amelyek tehát nem állnak a szenzoros információtovábbítás szolgálatában, de a kéregbe projektálnak) és a nyúltvelőben a nucleus tractus solitariiban. E régiók ingerlése szintén hipnogén hatású (Serman és Clemente, 1962a, b), az irtásos vizsgálatok azonban csak a bazális előagyi régiók léziója révén tudtak inszomniát előidézni (Villablanca, Marcus és Olmstead, 1976).

A látóideg-kereszteződés fölötti mag, amelynek a cirkadián ritmusok generálásában játszott szerepét másutt részletesen jellemeztem, szintén beilleszthető az irtásos állatkísérleti eredmények sorába: léziója az alvás időbeni tagoltságának hiányát idézi elő a kísérleti állatokban (Edgar, Dement és Fuller; 1993; ill. l. 1.4.). Jelenleg széles körű bizonyítékok támogatják azt az elképzelést, hogy ez egy tónusos hatást előidéző struktúra, amelynek működése bizonyos napszakokban valószínűbbé teszi az alvást, mint másokban. Ezt a tónusos hatást valószínűleg egy ma még ismeretlen neuromodulátor felszabadítása (Silver és mtsai, 1996), valamint a hormonális ritmusok, elsősorban a melatonin cirkadián ritmusának a szabályozása által éri el.

Az irtásos, a transzszekciós és az ingerléses vizsgálatok önmagukban sohasem fognak tudni összefüggő képet nyújtani az alvás ideje alatti, illetve az alvást előidéző agyműködésről. Jól jellemzi ezt a REM-alvás neurobiológiájának vizsgálata, amelynek céljából a különböző kutatócsoportok léziós és transzszekciós kísérletek egész sorát hajtották végre, a szabályozás mi-kéntjére vonatkozó legelfogadottabb és talán legvalószínűbb elképzelést mégis a mikroelektrodás egysejt vizsgálatok alapozták meg.

Jelenleg nincs olyan átfogó elképzelés, amelyik az itt felsorolt agyi központok összehangolt működését konkrét tényekre alapozva fölvezetné. Azt azonban egyre sokrétűbb bizonyítékok támogatják, hogy a talamokortikális rendszer működésében gyökereznek az olyan alapvető alvásjelenségek, mint az alvási orsók vagy a delta-hullámok az EEG-képben. Ezek ritmikus hiperpolarizációs jelenségek, amelyek a talamusz nem specifikus magvaiban generálódnak és az egész kéregre kiterjednek. A talamusznak e működésmódja fölött egyrészt a bazális előagy hipnogén struktúrái, másrészt pedig az agytörzs és a hátsó hipotalamusz ébresztő rendszerei gyakorolnak kontrollt. A hipnogén struktúrák szinkronizálják, az ébresztő-rendszerek pedig gátolják a talamokortikális oszcillációt. Az alvás és az ébrenlét szabályozásában részt vevő rendszerek tehát

egyrészt a talamuszra hatva érvényesítik egyidejű befolyásukat, bár mint láttuk a locus coeruleus ébresztő hatású agytörzsi magja a hipotalamusz alvasközpontjára is gyakorol némi gátló befolyást (l. az SPS hatásmechanizmusát az 1. fejezetben).

2.2.2. A REM-ALVÁS PARADOX JELLEGE

Miután kiderült, hogy az alvás nem egységes állapot, nyilvánvaló ellentmondásossága miatt a REM-fázis került a kutatás homlokterébe. Már az első EEG-regisztrátumokon alapuló tanulmányból kiderült (Dement és Kleitman, 1957), hogy a bizarr álmomentációt paradox jellegű fiziológiai folyamatok kísérik és/vagy tartják fenn: miközben az alvás állapota fennmarad, sőt a külső ingerekkel meghatározott ébredési küszöb és az izomtónus tekintetében mélyül, az EEG-jegyek az ébrenlét irányában történő változásra utalnak (Kulcsár, 1971). Ugyanez mondható el a kéreg glukózfelhasználásáról (Jouvet, 1994), valamint az agyi vérrellátásról (CBF = Cerebral Blood Flow) is (Blackman és mtsai, 1995). Bár utólag az ébredési küszöb kérdése relativizálódott (Broughton, 1986b), ez semmit sem változtat azon a megállapításon, hogy a REM-alvás „látszólagos ébrenlét a gyakorlatilag bénult testben” (Atkinson és mtsai, 1993/1994, 167. o.).

A kortikális béta- és a hippokampális théta-tevékenység egyaránt a fokozott központi idegrendszeri aktivitás mutatói, és a REM-alvás ún. tónusos jegyei közé tartoznak. Szintén tónusos jegyek az izomtónus megszűnése, a péniszerekcio és a középfül izmainak folyamatos kontrakciói. A fázisos jelenségek nem kevésbé paradox jellegűek: az ébrenlét során nem tapasztalható lefolyású és amplitúdójú szemmozgássorozatok jelentkeznek, a légzés és a szívverés ritmusa felgyorsul és szabálytalanná válik, a hídban, a corpus geniculatum laterálisban és az okcipitális kéregben nagy amplitúdójú monofázisos kilengések (ún. ponto-geniculo-occipitális vagy PGO-hullámok) mérhetőek, a perifériás

izmokban pedig időnként mioklonusos rángások észlelhetők. Ugyanakkor az egész fázist a termoreguláció egyfajta felfüggesztődése vagy zavara kíséri, aminek egyik jellegzetes aspektusa az agy hőmérsékletének hirtelen emelkedése (Alföldi és mtsai, 1986).

Az elmondottak alapján két kérdés merül fel. Milyen élettani mechanizmusok indítják be és tartják fenn ezt a különös állapotot? Továbbá, amennyiben a REM-nyomás nem tükrözi a szervezet általános alvásüregletét, úgy milyen természetűek azok a tényezők, amelyek a REM-arány fokozódását vagy csökkenését váltják ki?

2.2.3. AZ ULTRADIÁN ALVÁSCIKLUSOK ÉS A KÖLCSÖNÖS INTERAKCIÓ ELMÉLETE

Az alvás és ébrenlét szabályozásának fényében látszólag nehezen megközelíthető a NREM-REM ciklusok kérdése, hiszen a REM-alvás bizonyos szempontból az alvás sekélyebbé válását, az ébrenlét irányában történő eltolódását jelenti. A kérgi elektromos tevékenység deszinkronizálódása, a fokozott agyi anyagcsere, hőmérséklet és véráramlás egyaránt ebbe az irányba mutatnak. A Jouvet-iskola léziós és transzszekciós állatkísérletei már a 60-as években valószínűvé tették azt a feltételezést, hogy a REM-alvás generátora az agytörzsben, a híd szintjén van. Bár ezt a kutatássorozatot számos neurofarmakológiai kísérlet egészítette ki, sokáig nem volt világos, hogy az acetilkolint, noradrenalin és szerotonint tartalmazó sejtek miként lépnek kölcsönhatásba és hozzák létre a REM-alvás több szempontból ellentmondásosnak tűnő állapotát.

A '70-es években McCarley és Hobson (1975) mikroelektrodás vizsgálatai során vált egyértelművé, hogy a monoaminerg neuronok ingerületátvitelének a NREM-alvásban progresszíven csökken, majd a REM-alvásban gyakorlatilag teljesen felfüggesztődik, vagyis a REM-alvást jellemző kérgi deszinkronizációhoz a noradrenalin nem járul hozzá. Ezzel szemben a kolin-

erg idegsejtek a híd nucleus laterodorsalis tegmentalis és pedunculo-pontinus tegmentalis áréaiban erőteljes és ismételt kislüléssorozatokkal ingerlik az előagyat, az okcipitális (vizuális) kérget, de gyakorlatilag az egész agykéreg egyfajta ingerelt állapotba kerül. Ugyanez a híd kolinerg – a továbbiakban REM-on rendszer – felelős a nem specifikus talamikus magvak gátlásáért, tehát a talamokortikális oszcilláció felfüggesztődéséért.

A mikroelektrodás vizsgálatokban különálló idegsejtek akciók potenciáljait lehetett időben nyomon követni. Ennek eredményeképpen sikerült rámutatni a REM-alvás alatti működés-kimaradással jellemezhető sejtcsoportokra. Ezek a locus coeruleus noradrenerg neuronjai, a nucleus raphe dorsalis szerotoninerg neuronjai és a peribrachialis mag, amely utóbbi nagyrészt szintén noradrenerg neuronokat tartalmaz (McCarley és Hobson, 1975; Hobson, Lydic és Baghdoyan, 1986).

McCarley és Hobson (1975) már kezdetben feltételezték, hogy az említett noradrenerg és szerotoninerg pályarendszerek tónusosan gátolják a híd nucleus laterodorsalis tegmentalis és pedunculo-pontinus tegmentalis kolinerg neuronjait, akár csak önmagukat (különböző feedback mechanizmusokkal), ezeket tehát REM-off (a REM-alvást kikapcsoló) rendszereknek nevezték el. Az akkori ideglettani ismeretek azt is valószínűvé tették, hogy a REM-on rendszer mind önmagát, mind a REM-off rendszert serkenti. Ennek alapján a két kutató fölvázolta az ultradián alvásciklusok szabályozásának kölcsönös interakció hipotézisét. Ennek lényege, hogy az ultradián NREM-REM ciklikusságot a REM-off és REM-on rendszerek egymás fölötti dominanciájának váltakozása idézi elő. Eszerint elalváskor a monoaminerg ingerületátvitel progresszíven csökken. Ennek a REM-off szisztémának a működéscsökkenése egészen a működéskimaradásig folytatódik. Ekkor a REM-on rendszer kolinerg neuronjai felszabadulnak a gátlás alól, és idegimpulzusokat küldenek a talamuszhoz, miáltal az egész kéregben egyfajta ébredési reakció keletkezik. Az ébrenlét közbeni kérgi serkentettségtől eltérően azonban a felszálló noradrenerg és a szeroto-

ninerg pályarendszerek tónusos befolyása teljes mértékben hiányzik a képből, és járulékos mechanizmusok a szenzoros inputok és a motoros outputok erőteljes blokádját idézik elő. Ez az idegéletteni profil jellemzi a REM-alvást.

A REM-on rendszernek a REM-off rendszerre gyakorolt serkentő befolyása fokozatosan üzembe helyezi ez utóbbit, miáltal az ismét gátolni fogja a REM-alvást beindító és fenntartó REM-on rendszert, tehát újabb NREM-alvásfázis következik. A REM-off rendszernek a REM-on rendszer stimuláló hatására jelentkező késleltetett válasza nem egyértelműen jellemzett, bár születtek olyan kísérleti eredmények is, amelyek fényében értelmezhetővé válik a fenti jelenség.

A NREM-alvásban tehát mind a monoaminerg (noradrenerg és szerotoninerg), mind a kolinerg ingerületátvitel alacsony szintű, REM-alvásban pedig az előbbi gyakorlatilag teljesen felfüggesztődik, az utóbbi pedig rendkívül fokozottá válik. A fenti „forgatókönyv” nagy vonalakban összhangban van az empirikus kutatások eredményeivel, de az évek során kissé módosult és ki is egészült tudásunk az alvó agyról.

A monoaminerg ingerületátvitel elalvás utáni fokozatos csökkenése kezdettől fogva szilárd kísérleti talajon állt, és ezt a későbbi kutatások is egyértelműen igazolták. A locus coeruleus noradrenerg sejtpopulációjának aktivitása, akárcsak a dorsalis raphe szerotoninerg neuronjainak tüzelése a legjobban kontrollált állatkísérletek szerint is REM-off mintázatú (Foote, Bloom és Aston-Jones, 1983; Jacobs, Wilkinson és Fornal, 1990). Többnyire in vitro vizsgálatok utalnak annak az elképzelésnek a megalapozottságára, miszerint a noradrenalin és a szerotonin hiperpolarizációs gátlást idéznek elő a nucleus laterodorsalis tegmentalis és a pedunculopontinus tegmentalis neuronjaiban (Williams és Reiner, 1993; Leonard és Llinas, 1994). A szerotoninerg hiperpolarizációs gátlással kapcsolatban azt is egyértelműen megállapították, hogy ezért az 5-HT_{1A} receptor-típus felelős. Bár az idézett kísérleteket állatokon végezték el, szinte biztosra vehető, hogy a NREM-REM-ciklikusság ideg-

életteni mechanizmusa az emberekben is hasonlóképpen szerveződik, mert a monoaminerg transzmisszió farmakológiai befolyásolása a fenti elképzelésnek megfelelő hatást gyakorol az alvásra: a fokozás REM-alvást csökkentő, a csökkentés pedig REM-et növelő hatású (részletesebben l. a Pszichofarmakológia című fejezetben). Ugyanakkor a monoaminerg rendszer autoinhibíciója az idegélettanban jól ismert tény. Ezt a negatív feedbacket autoreceptorok, és a szerotoninerg rendszer esetében gátló kollaterálisok valósítják meg.

A középhídi kolinerg rendszer REM-alvást beindító és fenntartó (REM-on) szerepét azok a kísérletek szintén alátámasztják, amelyeknek eredményei szerint egyrészt az acetyl-kolin (muszkarin) agonista karbakol pontin-mikroinjekciók hatására megnövekedett REM-alváсарány, sőt gyakran percekben belül előálló REM-alvásszerű állapot tapasztalható a kísérleti állatokban (Baghdoyan és mtsai, 1984). Másrészt in vivo mikrodialízissel REM-alvás közben megnövekedett acetilkolin szintet mértek a patkányok talamuszában (Williams és mtsai, 1994). A kép itt is kiegészül a humán farmakológiai eredményekkel (l. Pszichofarmakológia, 7. fejezet), de egyúttal az eredeti modell is pontosításra szorul. Nem tartható ugyanis fenn az az eredeti elképzelés, amely szerint a hídban található REM-on rendszerként leírt sejtcsoportok kizárólag a REM-alvásban aktívak. Az empirikus állatkísérletekben végzett mérések szerint az ébrenlét ideje alatt a REM-alváséhoz hasonló szintű aktiváció tapasztalható (Williams és mtsai, 1994). Később kimutatták, hogy a nucleus pedunculopontinus tegmentalis és laterodorsalis tegmentalis áréáknak csak bizonyos részei jellemezhetőek egyértelmű REM-on működésmintázattal, más részei viszont mind REM-alvás, mind ébrenlét közben aktívak. Továbbá csak a REM-on működésmintázatú neuronokat gátolják a szerotonin és a különböző 5-HT_{1A} agonisták, az ébrenlét és a REM-alvás közben egyaránt aktív középhídi kolinerg neuronok a szerotonin iránt érzéketlenek (Thakkar, Strecker és McCarley, 1998). Ez az eredmény tehát megmagyarázhatja azt a főtebb

említett megfigyelést, mely szerint az ébrenlét és a REM-alvás egyaránt a középhídi kolinerg aktivitás magas fokával jellemezhető.

A másik jelentős felismerés, hogy a szóban forgó kolinerg központok csak látszólag működnek pozitív feedback-elv (auto-excitáció) szerint. Az in vitro vizsgálatok (pl. Leonard és Llinas, 1994) egyértelművé tették, hogy az acetilkolin nem serkenti, hanem gátolja a kolinerg sejteket a hídban. Ezért valószínű, hogy a REM-alvás fenntartása nem a REM-on rendszeren belüli kolinerg szinapszissal kapcsolatos, hanem egyrészt a középagyi retikuláris rendszerrel (McCarley és Massaquoi, 1992), másrészt pedig a nyúltvelővel (Jouvet, 1994) való kölcsönös excitatorikus kapcsolaton alapszik. Ez azt jelenti, hogy a REM-on rendszer gyakorlatilag jóval kiterjedtebb és a REM-off rendszerrel való kölcsönös kapcsolata révén egy az agytörzsen belüli bonyolult hálózatot képez.

2.2.4. AZ EXCITATORIKUS AMINOSAVAK ÉS A REM-ON RENDSZER

A híd és a nyúltvelő kapcsolatának a REM-alvás szempontjából történő vizsgálata egy fontos összefüggésre derített fényt. A nyúltvelőben olyan excitatorikus aminosavakkal közvetítő neuronok vannak, amelyek a hídba (a peri locus coeruleus alphába) projektálnak, és amelyek ingerülete kainátreceptorok stimulálása révén REM-alvást idéz elő (Onoe és Sakai, 1995). A paradox alvás kiváltásának ezen „új útját” a kutatók egy sor kísérlettel egyértelműen igazolták.

A hídi retikuláris REM-on sejtek egyértelműen kolinerg jellegűek, de a medulla REM-on neuronjainak citológiai identitása kezdetben nyitott kérdés volt. Mivel egyes vizsgálatok szerint ezek a sejtek excitatorikus aminosavakban igen gazdagok, Onoe és Sakai (1995) intrakranális infúzióval kainátot vittek be a hídi REM-on rendszernek abba a részébe, ahova a

medulla REM-on neuronjai vetülnek (peri-locus coeruleus alpha). 50 mikroM kainát a REM-alvásarány 350%-os (!) növekedését idézte elő patkánynál. A hatást speciális kainát antagonisták egyidejű bevitelével teljesen ki lehetett védeni, az NMDA- vagy a muszkarin-antagonisták viszont hatástalanok voltak. Valószínűnek látszik, hogy a medulla excitatorikus aminosavval közvetítő REM-on neuronokat tartalmaz, amik kainátreceptorokon keresztül fejtik ki hatásukat. Ezt azok az adatok is alátámasztják, amelyek szerint a non-NMDA-agonistáknak (feltehetőleg kainátreceptor-agonistáknak) a peri locus coeruleus alphába és a medullába való jutása az izomtónus erős csökkenését, és ugyanazon a helyen az NMDA-agonisták motoros excitációt és az izomtónus fokozódását váltották ki (Lai és Siegel, 1991). Mivel a glutamát mindkét típusú receptorhoz kötődik, a REM-fázis alatti felszabadulása megmagyarázhatja a hiányzó izomtónus és a fázisos mioklonusos rángások furcsa kombinációját.

Ezek a megfigyelések összhangban vannak Jouvet (1994) következtetésével, mely szerint az agytörzs hídi szintű REM-on rendszere önmagában nem, csak a nyúltaggal való kapcsolata révén képes kiváltani a REM-alvást.

Az excitatorikus aminosavaknak az alvásszabályozásban játszott szerepe azonban nem szorítkozik csupán ennyire, és az összképet távolról sem látjuk tisztán. Láttuk, hogy a REM-on funkció a nyúltagyban kainátreceptorokon keresztül érvényesül, és hogy az NMDA-receptorok befolyásolása ebben a zónában nem gyakorol semmilyen hatást az alvásra. Az NMDA-receptor-antagonisták intraperitoneális adagolása kísérleti állatokban csökkenti az ébren töltött időt és fokozza az alvást (Juhász és mtsai, 1990; Campbell és Feinberg, 1996). Amellett is bizonyítékok szólnak, hogy a nonkompetitív NMDA-antagonisták (pl. MK-801) a mély, delta-alvás iránti szükséglet szintjét növelik (Campbell és Feinberg, 1996). Egy kompetitív NMDA-antagonista (az NPC-12626) intraperitoneális adagolása szelek-

tíven gátolta a patkányok REM-alvását (Stone, Walker és Gold, 1992). Ennek alapján feltételezhető, hogy az intraperitoneálisan alkalmazott kompetitív NMDA antagonistá nyomán kialakult REM-deficit más közvetítő mechanizmusokat involvál, és nem kapcsolatos a nyúltagy és a híd közös REM-on funkciójával, amely, mint láttuk, kainát-receptorokon keresztül érvényesül.

Ugyanakkor a REM-on sejtekként jellemzett hídi kolinerg neuronok talamikus projekciójánál szignifikáns REM-alvástól függő nitrogén-monoxid (NO) felszabadulást írtak le (Williams, Vincent és Reiner, 1995). Feltételezhető, hogy a NO-felszabadulás az excitatórikus aminosav transzmisszió mutatója. Nyilvánvaló, hogy a NO az acetil-kolin kotranszmittere az említett neuronokban, és valószínű, hogy ezek a REM-on sejtek a nyúltagy főntebb jellemzett REM-on központjából kapnak excitatórikus aminosav (glutamát?) inputot.

Nehezen értelmezhető eredmény az is, hogy a NO szintézisét gátló vegyületek intraperitoneális adagolása növelte a kísérleti állatok összalvását, NREM- és REM-alvását (Dzolic és DeVries, 1993). Pedig, mint láttuk, a NO felszabadulás a hídi központok talamikus projekciójánál éppen a REM-fázis alatt magas (Williams, Vincent és Reiner, 1995), ezért, ha ennek a NO-felszabadulásnak valamilyen szerepe van, akkor gátlásának csökkentenie kellene a REM-alvást.

2.2.5. GAMMA-AMINOVAYSZAV

A gamma-aminovayszav (Gamma Amino Butiric Acid: GABA) gyors gátló hatású transzmitter szerepét sokáig csak a NREM-alvás alatti kérgi gátlásban ismerték fel, és csak később derült ki, hogy a GABA_A-receptoroknak a nucleus raphe dorsalis szerotoninerg neuronjaira gyakorolt gátló hatása hozzájárulhat a REM alatti szerotonin-transzmisszió felfüggesztődéséhez (Nitz és Siegel, 1997a). Mivel később a locus coeruleus noradrenerg

neuronjait is GABA szenzitívnek találták, és a locus coeruleus aktivitásának felfüggesztődését is szelektív GABA_A-agonistákkal lehetett elérni, ugyanakkor alvás közben erőteljes GABA-felszabadulást észleltek az említett zónákban (Nitz és Siegel, 1997b), ma már egyre valószínűbb, hogy a GABAerg rendszer aktív szerepet játszik a REM-off rendszer szabályozásában (Gervasoni és mtsai, 1998). Ezzel a felismeréssel mintegy kitolódott a NREM-REM ciklusok élettanának vizsgálata a monoaminerg-kolinerg interakción túlra. Az alábbiakban olyan kísérleti eredményeket fogok ismertetni, amelyek többek között a GABAerg rendszer alvás közbeni aktiválódásának okát kutatják. Ezekkel a kutatásokkal eredetileg az arginin-vazotocin hatásmechanizmusát igyekeztek tisztázni, és mint látni fogjuk utóbb a GABAerg ingerületátvitel helyi fokozódását ismerték fel lényeges elemként.

2.2.6. A MELATONIN, AZ ARGININ-VAZOTOCIN ÉS A REM-ALVÁS

Először a hetvenes évek végén jelezték, hogy REM-alvás közben jelentősen megnő a liquor arginin-vazotocin (AVT)-tartalma, azaz ekkor egy AVT-szerű peptid felszabadulása feltételezhető. AVT-szerű bioaktivitás felnőtt emberek liquorában sem ébredés közben, sem pedig NREM-alvásból való ébredéskor nem tapasztalható. REM-alvásból való ébredéskor viszont AVT-szerű bioaktivitást észleltek egészséges önkéntes személyek és narkolepsziás betegek liquorában (Pavel és mtsai, 1979; Popoviciu és mtsai, 1979). Ugyanakkor az AVT perifériás adagolása elalvás előtt szignifikánsan növeli a REM-alvás mennyiségét (Coculescu, Serbanescu és Temeli, 1979). A hatást később narkolepsziásokon és szimptomatikus hiperszomniásokon (Popoviciu és mtsai, 1982), valamint prepubertás korú gyerekeken is leírták (Pavel és mtsai, 1981; Goldstein, Petrescu és Popa, 1987; 1989). Mindhárom populációban erősebb hatást

tapasztaltak, mint egészséges felnőtt önkénteseken, amit esetenként alvászkezdeti REM-fázisok (ún. SOREM-ek = Sleep Onset REM) jellemeztek. A gyerekeknél az intranazálisan adagolt AVT általi REM-fokozódás mértéke korrelál a standard EEG-görbék anomáliáival (alfa-ritmus anomáliák, théta-hullámok, alacsonyfeszültségű EEG). Ez utóbbi eredmény alapján a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az AVT-vel szembeni prepubertáskori szenzitivitás az idegrendszer és szűkebb értelemben a REM-alvást szabályozó mechanizmusok éretlenségének a jele. Figyelemre méltó, hogy a fenti összefüggést humán vizsgálatokban mutatták ki, és hogy az intranazális adagolás esetén arginin-vazopresszinnel és oxitocinnal kezelt csoportokat is vizsgáltak, náluk azonban semmilyen változást nem sikerült kimutatni. Ez megerősíti azt a következtetést, hogy a REM-arány fokozódása az AVT hatásának tudható be (Pavel és mtsai, 1981).

További jelentős megfigyelés, hogy a napközben adagolt AVT az alvás közbeni adagolással szemben nem idéz elő sem alvást, sem pedig REM-alvást (Coculescu, Serbanescu és Temeli, 1979).

Az AVT indukálta REM-fokozódás fajspecifikus. Macskáknál például az AVT a NREM-alvást fokozza és a REM-et csökkenti (Pavel, Psatta és Goldstein, 1977; Pavel és Eisner, 1984; Pavel és Adrien, 1989; Goldstein, 1983a; Goldstein és Psatta, 1984, 1987). Patkányoknál ellentmondásos eredmények születtek, de leginkább a számottevő hipnogén hatás hiányáról szólnak a közlések (Tobler és Borbély, 1980; Mendelson és mtsai, 1980).

Még az AVT alvásra gyakorolt hatásainak felismerése előtt több olyan adat állt rendelkezésre, amelyek arra utaltak, hogy az AVT releasing hormona a melatonin (Pavel, 1973; 1978; Pavel és Goldstein, 1979). Ezek közül a legfontosabb észlelés egyértelműen az, hogy macskáknál a melatoninadagolás fokozza az AVT-felszabadulást (Pavel, 1973). Az AVT-vel kapcsolatos újabb szakirodalom áttekintése nyomán Goldstein (1992)

arra a megállapításra jutott, hogy ez a hormon a tobozmirigyben (epifízisben) szintetizálódik, tárolódik és onnan is szabadul föl, valamint hogy releasing hormona maga a melatonin. Ezt a következtetést az is megerősíti, hogy a melatonin-adagolás az AVT-specifikus hormonális és viselkedési hatásokat is kiváltja. Az anatómiai és élettani adatok arra utalnak, hogy az AVT közvetlenül a liquor térbe ürül és csak másodlagosan diffundál a vérplazmába (Coculescu, 1986; Goldstein, 1992).

Az AVT centrálisan adagolva már 10^{-4} pg-os dózisban is növeli a macskák NREM-alvásának mennyiségét és csökkenti a dorsalis raphe szerotonin-forgalmát (a szerotonin metabolit, az 5-HIAA szintjét). Ez utóbbi hatás mellett, hogy megmagyarázza a hipnogén effektust, teljesen kivédhető a laterális habenula léziójával vagy GABA-antagonista pikrotoxin előkezeléssel. Ebből az következik, hogy az AVT egy GABAerg habenulo-raphe pálya aktiválása útján csökkenti a dorsalis raphe szerotonin-felszabadulását, és hogy ez váltja ki a hipnogén hatást, bár nem világos, hogy ez a hipnogén hatás miért fajspecifikus (Pavel és Eisner, 1984). A feltételezést alátámasztja az az előbb említett kísérleti eredmény is, amely szerint a REM-off rendszer leállítása (a monoaminerg transzmisszió felfüggesztődése) valószínűleg GABA-hatással kapcsolatos (Nitz és Siegel, 1997a, b), valamint hogy a dorsalis raphe lézió megakadályozza az AVT hipnogén hatásának kifejeződését macskákban (Goldstein és Psatta, 1984).

Az ilyen irányú vizsgálatok folytatása fontos adatokkal szolgálhat az ultradián NREM-REM ciklus és a cirkadián ritmusok összefüggésével kapcsolatban. Az mindenestre valószínűnek tűnik, hogy az ultradián alvásciklusok is a cirkadián szabályozás kontrollja alatt állnak. A folyamat ezek szerint a melatoninfelszabadulással veszi kezdetét. Ez mozgósítja az AVT-felszabadulást, ami a GABAerg habenulo-raphe rendszer aktiválása útján gátolja a szerotonin-felszabadulást a raphéban. A szerotoninerg ingerületátvitel erőteljes csökkenése nyomán – a kölcsö-

nös interakció értelmében – felszabadulnak az eddig gátlás alatt álló REM-on idegsejtek a hídban. Ezek beindítják a REM-alvást, és egyben stimulálják a monoaminerg REM-off rendszereket. Ez utóbbiak azonban továbbra is az AVT által mozgósított GABAerg gátlás alatt állnak, vagyis az ingerlésre nem reagálnak.

Saját eredményeire és más élettani tényekre alapozva Normanton (1986) fölvázolja a kölcsönös interakció neurohumorális kontrolljának elméletét, ami a fentiekén kívül két további fontos ténnyel egészül ki. Az egyik az AVT-felszabadulás pozitív feedback elvű szabályozottsága, a másik pedig a raphének a tobozmirigyen végződő gátló projekciója. Valószínű, hogy az AVT-felszabadulás további AVT-felszabaduláshoz vezet, más-képpen ugyanis nem volna magyarázható az, hogy miért észlelnek következetesen hipnógén hatást néhány száz molekulának megfelelő extrém alacsony dózisban, és hogy miért csak a tobozmirigyben vagy a laterális habenulában hatásosak ezek a dózisek (Goldstein, 1983b). Valószínű ugyanis, hogy itt a fiziológiásan hatékony AVT-felszabadulást idézik elő, ami a normál élettani alvás REM-fázisaiban kísérletileg is kimutatható. A folyamat ezek szerint két úton is fönntartja önmagát és a REM-alvást, mivel az utóbb említett pozitív feedbacken kívül a raphének a tobozmirigyre gyakorolt gátló hatását is kiiktatja. Normanton (1986) tanulmányozta az AVT-nek a laterális habenula neuronjaira gyakorolt hatását, és azt tapasztalta, hogy az excitációt hosszú időtartamú (50–90 perc) deszenzitizációs szakasz követi, ami megmagyarázhatja a REM-alvás NREM-be fordulását: a habenula neuronjai deszenzitizálódnak az AVT-vel szemben, miáltal megszüntetik a raphéra gyakorolt gátló hatást, és a kör bezárul.

Normanton (1986) elmélete figyelemre méltó kiterjesztése a kölcsönös interakciónak, ami nem korlátozza az agytörzsre az alvásszabályozás folyamatát. Ennek ellenére számos olyan részinformáció áll rendelkezésre az ultradián alvásciklusok szabályozásával kapcsolatban, amelyeknek a fenti folyamatokkal való

összefüggése egyelőre nem világos. Ezeknek azonban a jövőben még fontos elméleti és gyakorlati implikációi lehetnek, ezért a továbbiakban kitérek az eddig ismert legfontosabb összefüggésekre.

2.2.7. PROLAKTIN

Az említetteken kívül számos peptidszerkezetű transzmitter és neurohormon vesz részt a REM-alvás szabályozásában.

Bebizonyosodott a prolaktin REM-alvásarányt fokozó hatása mind hormonális, mind pedig transzmitter szinten, bár a hatás latenciaideje (1-2 óra) közvetett mechanizmusokra enged következtetni (Roky és mtsai, 1995). A szerzők összefoglalójának egyik következtetése, hogy a plazma prolaktinszintje csak a vér-agy gáton való átjutás révén befolyásolja a REM-alvást, vagyis a hatást lényegében ugyanazok az intracerebrális prolaktinreceptorok mediálják, amelyek a prolaktinnal (is) közvetítő hipotalamikus neuronok nem hipofizeális célsejtjeinek a membránján találhatóak. (A prolaktinnak a vér-agy gáton való átjutását egy speciális transzportmechanizmus valósítja meg.) A prolaktin REM-arányt fokozó hatásának mibenléte mindeddig ismeretlen, bár egy perifériás prolaktinhiányban szenvedő mutáns patkánytörzsnek a vizsgálata a REM-arány cirkadián megoszlásában játszott szerepére enged következtetni.

2.2.8. A VAZOAKTÍV INTESZTINÁLIS POLIPEPTID ÉS MÁS REM-ALVÁSFÁKTOROK

A VIP (vazoaktív intesztinális polipeptid) és a strukturálisan homológ PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide) REM-arányt fokozó hatása minden bizonnyal prolaktinmediált, mivel mindkét peptid fokozza a prolaktin-felszabadulást és a hipotalamusz prolaktin-mRNS termelését (Bredow és

mtsai, 1994; Fang, Paine és Krueger, 1995). Más kutatók szerint ugyanez mondható el a szomatotrop hormon hipotalamikus releasing faktoráról (GHRH = growth hormone releasing hormone) és az ún. PHM-ről (peptide histidine methionine), mert mindkettő kötődik a VIP-receptorokhoz és fokozza a REM-arányt (Roky és mtsai, 1995).

Ezek az adatok azonban nem válaszolnak azokra a kérdésekre, amelyek a REM-deprivált állatok liquorának emelkedett VIP-koncentrációja nyomán merülnek fel, és a VIP-et mint lehetséges REM-alvásfaktort kezelik.

A VIP-nek a REM-alvás szabályozásában játszott szerepét még távolról sem látjuk tisztán. Egyértelmű, hogy a VIP növeli a REM-alvásban töltött idő mennyiségét (Drucker-Colin és mtsai, 1984; Prospero-Garcia és mtsai, 1986; Prospero-Garcia, Jimenez-Anguiano és Drucker-Colin, 1993; Murck és mtsai, 1996), a hatás mibenlétével kapcsolatos kísérleti eredmények azonban ellentmondásosak. Mint láttuk, egyes megfigyelések szerint a VIP-nek a REM-arányt fokozó hatása prolaktin-mediált. Ehhez kapcsolhatóak azok a kísérleti eredmények is, amelyek szerint a VIP a cirkadián ritmusokra – többek között a prolaktin-szekréció cirkadián ritmusára (l. Murck és mtsai, 1996) – hat. Ezzel egybehangzó az az eredmény is, amely szerint a patkányagy hipotalamuszában megfigyelhető VIP immunoreaktivitás napszakos váltakozása szorosabban kapcsolódik a zeitgeberekhez (a fényhez és más időtagoló tényezőkhöz), mint magához a REM-alváshoz (Morin, Denoroy és Jouvet, 1993).

Más kísérleti eredmények szerint, mint már említettük, a VIP speciális REM-alvás faktorként viselkedik. Erre utal például az a kísérlet, amelyben a szerotonin-szintézist gátló para-klorofenilalanin injekciókkal inszomniássá tett kísérleti állatok REM-alvása mind az intraventriculáris VIP-injekciók, mind az előzetesen REM-deprivált donorrállatok liquorának beinjektálása hatására újra megjelent (Prospero-Garcia és mtsai, 1986). Ebből az következne, hogy a REM-deprivált donorrállatok liquorában

VIP- vagy VIP-szerű szubsztancia halmozódott föl. Egy másik kísérletnek sikerült ezt igazolnia, sőt mi több, a REM-deprivációt követő liquorextrakció megszüntette a donorrállatok REM-reboundját is (Jimenez-Anguiano, Baez-Saldana és Drucker-Colin, 1993). Ezenkívül a kutatócsoportnak egy további kísérlete is igazolja, hogy a VIP hatására újra megjelenik a REM-alvás az előzetesen para-klorofenil-alaninnal inszomniássá tett állatokban (Prospero-Garcia, Jimenez-Anguiano és Drucker-Colin, 1993). Ezek az eredmények arra a következtetésre juttatták az idézett kutatócsoportot, hogy az ébrenlét ideje alatt VIP halmozódik föl, amely a REM-nyomás progresszív fokozódásához vezet. A feltételezést megerősítette az a kísérlet is, amelyben egy intraventriculáris VIP-antagonista a REM-alvás mennyiségének 44%-os csökkenését idézte elő kísérleti patkányokban (Mirmiran és mtsai, 1988).

A VIP REM-alvásfaktorként való értelmezésének azonban ellentmond az az újabb megfigyelés, amely szerint a VIP-receptorok sűrűsége egyes agytörzsi és előagyú régiókban a REM-depriváció időtartamával arányosan fokozódik (Jimenez-Anguiano és mtsai, 1996). Persze érvelhetünk úgy, hogy valamilyen járulékos mechanizmus fokozza a VIP-receptorok sűrűségét a REM-depriváció ideje alatt, és így nem csak a VIP-koncentráció, hanem a VIP-szenzitivitás is fokozódik, de ez merő feltételezés; ráadásul ma úgy tudjuk, hogy valamely transzmitter felhalmozódása (ez esetben a VIP) a megfelelő receptorok számának csökkenését (ún. down-regulation-jét) vonja maga után. Ez az eredmény, akárcsak egy korábbi, amely a REM-depriváció hatására, az eddigiekkel ellentétben a VIP immunoreaktivitás csökkenéséről és nem fokozódásáról számol be (Morin, Denoroy és Jouvet, 1992), egyaránt ellentmondanak annak, hogy a VIP egy speciális REM-alvásfaktor.

Az eddig említett intenzív kutatási próbálkozások nyomán a legtöbb, ami a VIP-REM alvás összefüggésről elmondható az az, hogy a VIP fokozza a REM-arányt, és hogy a hatásnak, legalábbis részben, a prolaktin-szekrécióhoz és a cirkadián

ritmusokhoz is van köze. A feltételezett közvetlen VIP-REM összefüggést mindeddig homály fedi.

Újabbban azonban kimutatták, hogy a nucleus raphe dorsalis igen gazdag VIPerg inputot kap a hipotalamuszból, és hogy ezeknek a VIPerg rostoknak a fiziológias alvásszabályozásban igen fontos szerepe van. Erre utalnak azok az egybehangzó kísérleti eredmények, amelyek szerint a nucleus raphe dorsalisban végrehajtott lokális VIP-infúzió kísérleti állatokban erőteljesen fokozza a REM-alvást, vagyis a VIP valószínűleg ezen a területen fejt ki hatását, feltételezhetően a szerotonin-transzmisszió csökkentése révén (El Kafi és mtsai, 1994). Azt is kimutatták, hogy nemcsak a VIP, hanem a proopiomelanocortinok csoportjába tartozó, és az ACTH 18–39 aminosavszekvenciájának megfelelő CLIP (Corticotropin-Like Intermediate-lobe Peptide) is rendkívül szelektíven és erőteljesen REM-alvásarányt fokozó hatását (Wetzel és mtsai, 1997; Bonnet és mtsai, 1997), és hogy a VIP-hez hasonlóan ez a peptid is a szerotoninerg nucleus raphe dorsalisban fejt ki ilyen irányú hatását (El Kafi és mtsai, 1994, 1995). A CLIP ezenkívül a stresszhatáskor jelentkező késleltetett REM-alvásarány fokozódást is kiválthatja (Cespuglio és mtsai, 1994, 1995).

Ezek a megfigyelések tehát valamilyen formában mégiscsak alátámasztani látszanak azt az elképzelést, hogy a VIP és a CLIP valóságos REM-alvásfaktorok, amelyek a REM-nyomás kialakulásában játszanak szerepet. Jouvet kutatócsoportjának átfogó elmélete szerint az ébrenlét során a monoamin-transzmisszió speciális hipnogén peptidok felszabadulását eredményezi a hipotalamusz nem hipofizeálisan orientált neuronjainak szintjén. Ez nemcsak a hipotalamusz alváselettani szerepével egyeztethető össze, hanem azokkal a kísérleti eredményekkel is, amelyek szerint a hipotalamusz VIP- és főleg CLIP-projekciói a dorzális raphéhoz futnak, ahol REM-alvást facilitáló hatásukat érvényesíthetik (Leger és mtsai, 1994; Zaphiropoulos és mtsai, 1991). A locus coeruleus noradrenerg rendszere elsősorban stresszhelyzetekben válik operatívvá, és a hipotalamusz egyes

neuronjainak CRH (Corticotropin Releasing Hormone) felszabadulását mozgósítva idéz elő stressz-indukált REM-alvásarány fokozódást (Del Gonzalez és Valatx, 1997). A nucleus raphe dorsalis ezzel szemben mind alaphelyzetben, mind stresszhelyzetekben részt vesz a REM-alvás neuropeptiderg szabályozásában. Ezt a VIP- és CLIP-tartalmú hipotalamikus neuronok mozgósításával éri el, amelyek azután a feedback elve szerint csökkentik a nucleus raphe dorsalis aktivitását, és fokozzák a REM-alvásfázisok számát és hosszát (El Kafi és mtsai, 1994).

2.2.9. A NÖVEKEDÉSI HORMONTENGELY ÉS A SZOMATOSZTATIN

Elvértve található adatok a szomatosztatin REM-indukáló hatásáról, bár ezt inkább csak állatkísérletekben, patkányoknál sikerült megállapítani (Danguir és Kafi, 1989; Beranek és mtsai, 1997). Egy újonnan felfedezett és a szomatosztatinhoz hasonló molekulaszervezetű kortisztatin nevű neuropeptid viszont a szinkronizált NREM-alvást indukáló hatásáról vált ismertté (DeLecea és mtsai, 1996).

Tény, hogy a szomatosztatin REM-arányt fokozó hatását az alvás és a táplálkozás közötti kapcsolat vizsgálatai is megerősítik. Pontosabban: a proteinekben gazdag táplálékfelvétel fokozza a REM-alvás mennyiségét, legalábbis patkányoknál, és amellett is szólnak bizonyítékok, hogy a hatást a szomatosztatin-szintben bekövetkezett változás közvetíti (Carlson, 1991).

A növekedési hormon (GH) és hipotalamikus releasing hormonja (GHRH) bonyolult összefüggésben állnak az alvásszabályozással, és ezek az összefüggések emberre vonatkozóan is érvényesek. Régóta ismert jelenség, hogy GH-felszabadulás fiziológias körülmények között legnagyobb részben a lassú hullámú (NREM) alvásban, azon belül is elsősorban az első ciklusban tapasztalható. Időskorban mind a lassú hullámú alvás, mind a GH-felszabadulás mértéke csökken, ugyanakkor a delta-hullá-

mú alvást indukáló farmakológiai ágensek egyben a GH-felszabadulás mértékét is fokozzák. A GH felszabadulás a GHRH hatásának tudható be. A GHRH azonban nemcsak a GH-felszabadulást, hanem a lassú hullámú alvást is fokozza. Úgy tűnik, hogy a két hatás a nuclei arcuati és az azokon kívüli hipotalamikus területek szinkron GHRH-felszabadulásának tudható be, ahol az előbbi a hipofízis GH-felszabadulását, az utóbbi pedig – centrálisan – a lassú hullámú alvást stimulálja. A GH ugyanakkor elsősorban a REM-alváásra fejt ki stimuláló hatást (Van Cauter, Plat és Copinschi, 1998).

Az összefüggés azonban más elemeket is tartalmaz, mert mint láttuk, a GHRH a VIP-receptorokhoz is kötődik, és ezáltal is, nemcsak a GH-felszabadítás révén, hozzá járul a REM-alvás létrejöttéhez (Roky és mtsai, 1995). Továbbá a szomatosztatin hipnogén hatásának megítélése körülményes, mert az nemcsak és nem elsősorban a centrális szomatosztatin receptorokon, hanem perifériásan a növekedéshormon-tengely gátlása révén is hatást fejt ki.

Ettől eltekintve, összefoglalásképpen elmondható, hogy a növekedéshormon-tengely valamennyi eleme valamilyen formában hipnogén hatású, ezért a nettó effektus az alvás egészének fokozódása lesz. Továbbá az összefüggés kétirányú, vagyis egyrészt az alvás stimulálja a növekedéshormon-tengely működését, másrészt ez a működés visszahat az alváásra és konszolidálja azt.

2.2.10. ADENOZIN

Ismeretes, hogy egy nukleotid, az adenzin maga is transzmitter szerepet játszik az idegrendszerben, és legalább kétféle specifikus receptora van (A1 és A2) (Bánki, 1992). Szerepét a REM-alvás szabályozásában közvetlenül bizonyítja az a kísérlet, amelyben in vivo adenzin-perfúziót hajtottak végre szabadon mozgó macskák bazális előagyának substantia innominata ré-

szében (Portas és mtsai, 1995). Ennek hatására igen látványosan és dózisfüggően növekedett a REM-alvásban töltött idő, és csökkent az ébrenlét. A lassú hullámú alvásban történt változások viszont kevésbé meggyőzőek. Az összefüggés azért is figyelemre méltó, mert más kísérletekben az adenzin-transzmisszió felfokozódását a hosszan tartó stresszhelyzetekben, a tanult tehetetlenség okaként írták le (Minor, Chang és Winslow, 1994a; Minor, Winslow és Chang, 1994b). Ugyanakkor a REM-nyomás fokozódása – mint látni fogjuk – éppen ezekben a helyzetekben számít tipikusnak.

2.2.11. OXIDATÍV METABOLIZMUS

Bár, mint az említettekben kiderült, a REM-alvás megjelenésében részt vevő számos mechanizmust ismerünk, ezeket egyelőre nem sikerült egységes elméletbe foglalni. Jouvet (1994) úgy véli, hogy a REM-alvás neurobiológiájával foglalkozó szinte minden áttekintésből hiányzik az alvásfázisoknak az agyi metabolizmussal való kapcsolatáról szóló tények megemlítése.

Az egyik ilyen ismert összefüggés, hogy az ultradián ritmus ciklusideje, vagyis egy NREM-REM ciklus időtartama megbízhatóan korrelál mind az agy méretével, mind az általános metabolikus aktivitással. Ez az időintervallum egéknél kb. 10 perc, macskánál 24 perc, embernél 90 perc, elefántnál 120 perc.

Az agy mérete és a NREM-REM ciklus időtartama közötti korrelációt a kölcsönös interakció hipotézise az axoplazmatikus transzportoz szükséges idővel magyarázza (ti. az újonnan szintetizálódott noradrenalin és szerotonin a sejttagtól a végbunkóhoz való szállítása; I. Hobson, 1988). Jouvet (1994) szerint azonban más magyarázat is lehetséges, ha figyelembe vesszük azokat az adatokat, amelyek szerint a hipoxia csökkenti, a hiperoxia pedig fokozza a REM-arányt. Említésre méltó még, hogy a hídi központok léziójával előidézett igen

alacsony REM-arány 100%-os növekedését tudták elérni hiperoxiás feltételek mellett. Ezekből az következne, hogy a REM-alvásban levő agy oxidatív metabolizmus révén „táplálkozik”. Ugyanakkor kimutatott tény, hogy az ébrenlét állapotában a glukózból előállított és a gliasejtekben raktározott piruvát anaerob úton metabolizálódik laktáttá. A lassú hullámú alvás ideje alatt az agyi metabolikus folyamatok csökkennek, a fel nem használt glukóz glikogénné alakul át (glikogenogenezis) és szintén a gliasejtekben tárolódik. Az elmélet szerint a felhalmozódott glikogéntöbbletet az agy rövid idő alatt, oxidatív úton metabolizálja, ami neurofunkcionális szinten mint REM-alvás lép fel. Az elmélet összekapcsolja az oxidatív metabolizmust a REM-fázis felfokozott acetil-kolin transzmissziójával. Mivel az acetil-kolin nemcsak kolinból, hanem legfőképpen acetil-koenzim-A-ból szintetizálódik, amely a piruvát oxidatív metabolizmusának végterméke, a REM-alvást érthető módon a kolinerg ingerületátvitel dominálja (Jouvet, 1994, 82. o.).

Az ismertetett elmélet szerint tehát a REM-alvás energetikailag ellenőrzött („energy-gated”) folyamat.

2.3. Gyors szemmozgások és álmok

Már a század elején, sőt a múlt század végén megfigyelték, hogy az alvás során bizonyos időközönként gyors szemmozgások lépnek fel. A jelenség megfigyelői (Ladd, 1892; Jacobson, 1930) feltételezték, de nem mutatták ki, hogy a szemmozgásokkal kísért alvás idején a személyek álmodnak.

A gyors szemmozgásokkal kísért alvás szisztematikus tanulmányozása a század ötvenes éveinek elejéig váratott magára. A Chicagói Egyetem az idő tájt már elismert alváskutatója, Nathaniel Kleitman és tanítványa, Eugene Aserinsky olyan, lényegében egyszerű kísérleteket hajtottak végre, amelyekben az

alvó személyeket a szemmozgásokkal kísért vagy szemmozgások nélküli alvásból ébresztették föl, hogy álombeszámolókat kérjenek tőlük. Korszakalkotó, a modern alváskutatást megalapozó cikkükben leírták egyöntetű eredményeiket, miszerint a gyors szemmozgásokkal kísért alvásból felébredtve az emberek majdnem mindig egy éppen megszakadt álomról számolnak be, más esetekben pedig nem vagy csak nagyon ritkán tudnak valami álomszerű élményre visszaemlékezni (Aserinsky és Kleitman, 1953). A gyors szemmozgások kifejezés angol megfelelője nyomán az alvás szóban forgó szakaszait – mint ismeretes – REM-(rapid eye movements) alvásnak nevezik. Szinonimái a paradox vagy aktív alvás. A REM-alvást megkülönböztetik a NREM-(non-REM)-alvástól, vagyis a gyors szemmozgások által nem kísért alvástól, amelynek fő szinonimái a lassú hullámú vagy a nyugodt alvás.

Úgy tűnik azonban, hogy a szemmozgások még közelebbi kapcsolatban állnak az álmokkal. Jól dokumentált összefüggés szerint a REM-alvás ideje alatti szemmozgássűrűség megbízhatóan korrelált az álmok tartalmi gazdagságával és vizuális élnétségével (Hobson, 1988). Továbbá egy szemmozgássorozat idején vagy közvetlenül utána felébredtett kísérleti személy nagyobb valószínűséggel fog álombeszámolót adni, mint az akit a REM-alvás szemmozgássorozatok közötti, ún. nyugodt periódusaiban ébresztenek föl (Fukuda és mtsai, 1986).

Már a REM-fázis fiziológiai körülhatárolása idején fölmerült, hogy a szemmozgások tulajdonképpen az álombeli jelenetek pásztázásának jelei (ún. scanning-hipotézis). Dement és Kleitman (1957) például arról számolnak be, hogy miközben az egyik kísérleti személyük azt álmodta, hogy egy pingpong-mérkőzést néz, intenzív horizontális szemmozgásokat tapasztaltak nála.

A hasonló anekdotikus beszámolók bizonyító erejét azonban nagymértékben csökkentették azok a megfigyelések, amelyek szerint a REM-alvásban tapasztalható szemmozgások más természetűek, mint az éber vizuális explorációban tapasztalható

szemmozgássorozatok, valamint hogy az alvás alatti szemmozgás burstök újszülötteknél is megfigyelhetők, akiknél a vizuális élmények jelenlétét kevésbé feltételezhetjük. A REM-alvás alatti szemmozgások elnevezésük ellenére lassúbbak, mint az ébrenlét közbeniek. Ez utóbbiaktól abban is különböznek, hogy jóval nagyobb az amplitúdójuk. A gyors szemmozgások kifejezés annyiban jogos, hogy az alvás NREM-fázisaiban esetenként észlelhető szemmozgások egészen lassúak, úszó jellegűek, ezekhez képest tehát a REM-alvásban valóban gyorsak a szemmozgások.

Mínt hogy az álomtevékenység és a szemmozgás burstök időben egybeesnek, és a szemmozgások mennyisége az álomképek élénkségével változik együtt, vagyis a két jelenség éppen a vizualitás tekintetében függ össze, a kettő közötti kapcsolattól nem lehetett eltekinteni.

Az elképzelések egyik csoportja szerint a REM-alvás szemmozgásai csak közvetve függenek össze az álombeli történettel. Eszerint a szemmozgások a REM-alvást jellemző és az agytörzsből kiinduló központi idegrendszeri folyamatok és nem az álomtartalomból következő centrális mozgásparancs következményei. Ezek annyiban függenek össze az álomtartalommal, hogy a szemmozgásokról érkezett visszajelzést és az agytörzsből kiinduló mozgásparancsok következményes kisülését a felsőbb központok értelmezik és beépítik az álomtevékenységbe (Hobson, 1988). E szerint az elképzelés szerint tehát a szemmozgások motoros parancsai elsődlegesen, függetlenül az álomtartalomtól, azzal való kapcsolatuk csak közvetett, a visszajelzések és a következményes kisülések által mediált. A szemmozgások jellegzetességei és az álombeli történések közötti pontatlan megfelelés, annak tulajdonítható, hogy a szemmozgások elsődlegesen, és motoros parancsaik nem az álomtartalomból származnak. Az álomtartalom csak utólag igazodik valamelyest az agytörzsi motoros parancsokhoz és a kiviteleződő szemmozgásokhoz. Mint ismeretes, az agytörzs nemcsak szemmozgásokkal, hanem bonyolult, sztereotip, ösztönös

mozgásformákkal kapcsolatos, filogenetikusan ősi információkat is tartalmaz, és azokat a kérgi befolyás hiányában is elő tudja idézni.

A REM-alvásban tapasztalható szemmozgásoknak az éber szemmozgásokhoz képest nagyobb amplitúdója és hosszabb időtartama (kisebb sebessége) azonban nem feltétlenül érvényteleníti a scanning-hipotézist. A REM-ben észlelhető szemmozgások jellegzetességei ugyanis összefüggésbe hozhatók a szem és a fej koordinált mozgási programjával egy olyan speciális helyzetben, amikor a fej mozgásai nem kiviteleződnek. A REM-alvás alatt ugyanis az ember perifériás izmai bénultak. Ilyen esetben tehát a centrális mozgásparancs preszinaptikusan megvalósulhat, de az alfa-motoneuronok hiperpolarizációja miatt az álmodó ember feje mégsem fog a kívánt irányban elfordulni, a szándékolt fejmozgást a szemmozgásoknak kell kompenzálniuk. Ennek eredményeképpen tehát a REM-alvás alatti szemmozgások amplitúdója és időtartama nagyobb és változékonyabb lesz, mint az éber szemmozgások megfelelő mutatói (Porte, 1996).

Mivel az említett elmélet a szemmozgások regisztrálása nyomán nyert adatokkal összhangban van, a scanning hipotézis ma sem vethető el teljes biztonsággal.

Jóllehet az alvás alatti gyors szemmozgásoknak az álomtevékenységgel való kapcsolatát minden kétséget kizáróan sikerült bizonyítani, azt nem tudjuk, hogy ezek a szemmozgások okai vagy következményei, vagy csak velejárói az álmodásnak. Léteznek mindhárom elképzelést támogató tények, de a végeredmény minden bizonnyal a jövő álomkutatására vár.

2.4. Ritmikus álmodás

2.4.1. HIPNAGÓG HALLUCINÁCIÓK

Elalvás előtt a lehunyt szemhéjak „mögött” a legtöbb ember képekben gondolkodik, amit az EEG-hullámokban általában alfa-ritmus kísér (8–12 Hz). Ezt a jelenséget mindannyian jól ismerjük, de folytatásáról már kevésbé van tudomásunk. Pedig az olyan vizsgálatok, amelyekben az éppen „álomba zuhant” személyeket finoman fölébresztették és szubjektív átéléseikre kérdeztek rá, az esetek 75%-ában számoltak be az ilyenkor fellépő élénk vizuális élményekről. Az alvás kezdetén jelentkező ilyen vizuális és gyakran álomszerű élményeknek néhány meghatározó érvényű tulajdonságuk van, ami a REM-alvásban jelentkező álmoktól megkülönbözteti őket (Foulkes, 1985; Legewie és Ehlers, 1972).

Az elalvás előtti képszerű gondolkodás vagy inkább képzelődés még nem álomszerű vagy hallucinatorikus, mert az ember ezeket a képeket nem téveszti össze a valósággal, ami a még létező valóságorientációnak tudható be. A lassú hullámú alvás (NREM) 1. stádiumának beálltával azonban a helyzet hirtelen megváltozik. Az EEG-regisztrátumban az alfa-hullámokat egyre inkább a theta-hullámok (4–7,5 Hz) váltják fel, és az eddig képzelődésként azonosított folyamatot minden további nélkül valóságosként éljük meg. Sőt mi több, a képek általában élénkek és jól körvonalazottak. Többnyire nagyon valótlan dolgokat látunk, ezeket mégis mindenféle csodálkozás nélkül valóságosként éljük meg. Egy szó mint száz: elalváskor nagyon gyakran hallucinálunk. Ha akkor azonnal föl nem ébresztenek bennünket, ezeket a képeket örökre elfelejtjük. Az agyhullámokat regisztráló EEG-készülék nélkül pedig nehéz lokalizálni azt a kritikus 30–60 másodpercet, amelyben a képek keletkeznek. Mindeközben az izomtónus globális csökkenése, a szívritmus és a légzésritmus csökkenése és szabályosabbá válása, a belégzés

időtartamának a kilégzés időtartamához viszonyított megnyúlása, valamint a vérnyomásnak és a bőr elektromos vezetőképességének a csökkenése figyelhető meg.

A hipnagóg hallucinációk (vagy alváskezdeti látomások) formailag, sőt bizonyos fokig tartalmilag is különböznek az alvás más szakaszait jellemző mentális tevékenységtől, ezért nem nevezhetjük őket álmoknak a szó szoros értelmében. Nagyon gyakran nincs valós referenciájuk, csak különböző formákat, színárnyalatokat, azok változását és keveredését ábrázolják. Más esetekben ezek a benyomások valós referenciájú képzetekkel keverednek, mint amilyen, mondjuk, egy ismerős személy képe, dobozba csomagolt emberek, vagy narancssárgán csillogó tengerpart fölött kígyózva tovaszálló meghatározatlan lény.

A hipnagóg hallucinációk irreális jellege a következő sajátosságokban fejeződik ki:

(A) A koherens képalkotás defektusai (egy jelenetnek csak egy részét, és nem az egészét látjuk; – vagy egymásra tevődéseket látunk – pl. egy vasútállomás képére rátevődő földiepreket).

(B) A képzetnek a reflektív gondolatokhoz való kapcsolódásában jelentkező defektusok (egy dolgot látunk, miközben másra gondolunk).

(C) A történetalkotásban jelentkező defektusok; a képi szekvenciák nem függenek össze egymással semmilyen fölöttes tematikai vagy történeti szempontból.

(D) A jól kidolgozott képek tartalma természetfölötti – pl. szekrényben élő embereket látunk, vagy arról álmodunk, hogy a kezünkkel egy város fölött integetünk, amitől az elhomályosodik (Foulkes, 1985, 66. o.).

A hipnagóg hallucinációk tehát rendszerint nem szerveződnek történetszerűen (narratíván), mint azok az álmok, amelyekre ébredés után emlékezünk, és amelyek rendszerint a REM-alvásban keletkeznek. Ez utóbbiaknál általában rövidebbek is,

ami már eleve korlátozza a narrativitás kifejlődésének lehetőségét.

A hipnagóg hallucinációk további két meghatározó jegye az érzelemmentesség és az aktív énábrázolás viszonylagos hiánya. Az előbbi arra utal, hogy e természetfölötti és szokatlan látomások átélése közben az emberek teljesen közömbösek, az érzelmi átéléseket nélkülözik és még csak nem is csodálkoznak a „látottakon”. Ezzel szemben a REM-alvásban keletkező álmok az érzelmek felfokozódásával, leggyakrabban szorongással, félelemmel és meglepődéssel járnak (Hobson, 1988).

Az aktív énábrázolás a REM-alvásban keletkező álmok 80%-át jellemzi, és abban fejeződik ki, hogy az álmodó személy megálmodja magát mint az illető történet aktív résztvevőjét, sőt gyakran főszereplőjét. Ezzel szemben a hipnagóg hallucinációknak csak a 47%-ában jelenik meg az álmodó személye, ráadásul leggyakrabban mint passzív szemlélő.

Az eddigiek alapján úgy tűnik, hogy az elalvás előtti éber mentális aktivitás és a hipnagóg hallucinációk között erőteljes formai és tartalmi váltás fedezhető fel. Bár a szellemi működésben beálló formai változások nyilvánvalóak, vannak olyan megfigyelések, amelyek intuitív úton ugyan, de meggyőzően szemléltetik az ébrenlét alatti és az alváskezdeti mentális aktivitás tartalmi folyamatosságát. Ezt a folyamatosságot Silberer-jelenségnek nevezik, és Herbert Silberer bécsi orvos türelmes önmegfigyelései óta ismerik (Legewie és Ehlers, 1972; Freud 1900/1986).

Silberer úgy vette észre az éber gondolatok, illetve képek, valamint a hipnagóg hallucinációk közötti tartalmi megfeleléseket, hogy álmittas kora délutáni vagy esti periódusokban meghatározott dolgokon próbált gondolkodni. Ilyenkor gyakran elaludt, majd néhány másodperc múlva felébredt, és azt vette észre, hogy alvás közben az éber gondolatokat szimbolikusan ábrázoló álmokképeket látott. Mint említettem, a kapcsolat feltételezése spekulatív, ezért a jelenséget talán legjobban néhány eredeti példa szemlélteti.

„1. példa: Azon gondolkodtam, hogy egy cikkemben kijavítottok egy döcögős helyet.

Szimbólum: Látom magamat, amint egy darab fát gyalulok.

9. példa: Egy gondolatmenet közben elvesztem a fonalat. Azon fáradozom, hogy ismét megtaláljam, de be kell ismernem, hogy a kiindulási pont végképp kiesett az emlékezetemből.

Szimbólum: Nyomdai szedést látok, amelynek utolsó sorai kiesetek” (a példák Freud 1900/1986 idézetei, Hollós István fordítása, 244. o.).

A Silberer-jelenség egy másik változata az ún. autoszimbolizmus vagy funkcionális jelenség, ami az ébrenmaradásra és gondolkodásra irányuló törekvésnek, nem pedig a gondolkodás tárgyának megjelenítése.

„Egy délután álmosan fekszem a pamlagon, azután arra kényszerítem magamat, hogy egy filozófiai kérdéstről gondolkodjam. Azon igyekszem ugyanis, hogy összehasonlítsam Kant és Schopenhauer időfelfogását. Mivel nagyon álmos vagyok, nem sikerül – amint ez az összehasonlításhoz szükséges volna – a két filozófus gondolatmenetét egymás mellé állítanom. Több meddő kísérlet után a Kant-féle levezetést minden erőmmel még egyszer elmémbe vésem, hogy aztán a Schopenhauer-féle kérdésfeltevésre alkalmazzam. Ezután az utóbbira irányítom a figyelmemet; amikor most Kantra akarok visszatérni, kiderül, hogy megint eltűnt előlem, hiába igyekszem újból felidézni. A meddő fáradozás, hogy a fejemben valahol elraktározott Kant-aktákat gyorsan megtaláljam, csukott szemem előtt, mint valami álmokképet, hirtelen plasztikus szemléltető képet jelenít meg.

Valami felvilágosítást kérek egy mogorva titkártól, aki íróasztala fölé hajol és sürgetésemtől sem zavartatja magát. Félig felemelkedve, kelletlenül és elutasítóan tekint rám” (Freud 1900/1986, 351–352 o.).

A Silberer-jelenség tehát a hipnagóg hallucinációk sajátos, minden jel szerint az átlagosnál jobban strukturált és realiztikusabb változata. A jelenség léte azt igazolja, hogy a valóság-

kontroll és a realitásérzet igen változó mértékben vehet részt az alvás kezdetén jelentkező képi hallucinációk megalkotásában. Ezt a megállapítást egészíti ki Foulkes (1985) felismerése, amely szerint azok a személyek, akik önmagukat könnyebben adják át a képzeletnek, és önelfogadással jellemezhetőek, sokkal különösebb hipnagóg hallucinációkat látnak, mint az említett tulajdonságokkal nem jellemezhető személyek. Érdekes azt is mindjárt megjegyezni, hogy ezek a személyiségtulajdonságok nem függenek össze a REM-alvásban keletkező tipikus álommentáció bizarrságával. Mivel az alvás üzembe helyezése az akarati kontroll fokozatos feladását implikálja, ezek az eredmények azt sugallják, hogy „egyes emberek könnyebben »hagyják magukat elmenni«, mint mások, és hogy egyes emberek tovább »tartanak ki«, mint mások.” (Foulkes, 1985, 70. o.).

2.4.2. A NREM-MENTÁCIÓ

Az eddigiekben az alvás alatti mentális tevékenység első 60 másodpercéről vagy legjobb esetben első 2 percéről volt szó. Amint az alvás mélyül, és a NREM-alvás 2. stádiumának megfelelő élettani kritériumok (az EEG-regisztrátumokban például az ún. alvási orsók és K-komplexusok) beteljesülnek, a szellemi működésben újabb jelentős változás áll be: a hipnagóg hallucinációkra jellemző élénk színes képeket sokkal realistikusabb gondolatok és emlékek váltják fel. A hipnagóg hallucinációkhoz hasonlóan ezek is a felejtés áldozataivá válnak, mert spontán ébredések általában a REM-alvásban történnek, és ezeket amúgy is nehezebb felidézni, mint a tulajdonképpeni álmokat. Kísérleti ébresztésekkel azonban lehetővé válik a NREM-alvásban zajló mentális aktivitás tanulmányozása. Ezekből a kísérletekből elsősorban az derül ki, hogy a kezdeti feltételezés, amely szerint alvás alatti mentális tevékenységek az álmokra vagy a REM-alvás idejére korlátozódnak, nyilvánvaló túlzásnak bizonyult, valamint hogy a NREM-mentáció

kitüntetett sajátosságokkal bír (Foulkes, 1985; Broughton, 1986b).

A korai álmokutatásban (Aserinsky és Kleitman, 1953; Dement és Kleitman, 1957) elsősorban az akadályozta meg a NREM-mentáció kimutatását, hogy az ébredés után a kísérleti személyektől szó szerint álmokat „kértek”. Amennyiben azonban – a későbbi kutatások tanúsága szerint – a kérdést általánosabb formában teszik föl (pl. „Mi futott át az agyán, mielőtt fölébredt?”), a NREM-alvásból való ébresztések során 67–74%-os arányban kapnak valamilyen mentális tartalomra utaló beszámolót (a REM-alvásból való ébresztések során ez az arány 87–90%) (Legewie és Ehlers, 1972; Foulkes, 1985).

A NREM-alvás különböző szakaszaiból való ébresztések nyomán nyert beszámolók 20%-a utal ilyen vizuális képzeteket nélkülöző egyszerű gondolkodásra. A kísérleti személyek általában úgy fejezik ki magukat, hogy valamire gondoltak, és nem úgy, hogy valamin gondolkodtak. „Olaszországra gondoltam” – mondta Foulkes (1985) egyik kísérleti személye, akit NREM-alvásból ébresztettek föl. A NREM-mentáció tehát mindenféle konstruktivitást nélkülöz. Éppen ezért az emberek néha úgy írják le ezeket az élményeiket, mint emlékezést (éppen XY-ra gondoltam). A NREM-mentáció általában az elmúlt napok emlékeit, esetleg azok nagyon egyszerű kombinációját tartalmazza, ezért „banális, kreativitást nélkülöző és ismétlődő”, és úgy tűnik, mintha az agy ilyenkor „lustálkodna vagy egy helyben futna” (Hobson, 1988, 8. o.).

E sajátosságok hangsúlyozása céljából Foulkes és mtsai (1966) megalkották az ún. „Dream-like Fantasy Scale” (Álomszerű fantáziaskála) tesztjét, aminek segítségével a független elbírálók a véletlent kifejező 50%-os aránynál sokkal jobban el tudják különíteni egymástól az alvás NREM- és REM-fázisaiból származó beszámolókat, természetesen anélkül, hogy tudomásuk lenne az illető beszámoló eredetéről. A skála itemei fokozatosan haladnak a „thought-like” (gondolatszerű) irányból a teljes mértékben „dream-like” (álomszerű) beszámolók irányába:

1. A személy semmilyen tartalomról nem tudott beszámolni.
2. A személy semmilyen tartalomról nem tudott beszámolni, de megjegyezte, hogy valamilyen jelenség lezajlott a pszichikumában, anélkül, hogy emlékezne arra, hogy mi is az.
3. Mindennapi jellegű fogalmi tartalom.
4. Bizarr vagy szokatlan problémákra vonatkozó fogalmi tartalom.
5. Perceptuális, nem hallucinatórikus, mindennapi, nem szcénikus tartalom.
6. Perceptuális, nem hallucinatórikus, bizarr vagy szokatlan, szcénikus tartalom.
7. Perceptuális, nem hallucinatórikus, mindennapi nem szcénikus tartalom.
8. Perceptuális, hallucinatórikus, bizarr vagy szokatlan, szcénikus tartalom.

A NREM-mentáció egyes formái tehát vizuális képzeteket is tartalmaznak (perceptuális tartalom), ezek viszont a fentebb említett gondolatokhoz és emlékezésekhez hasonlóan nem szerveződnek történetyszerűen (narratíván), sőt többnyire még jelenetként (szcénikusan) sem. Ha valaki a NREM-alvásból fölébredtve azt mondja, hogy álmában az unokatestvérét látta, akkor ez a mentális tartalom perceptuális (vizuális), nem hallucinatórikus (valós), mindennapi és nem szcénikus (nem része egy jelenetnek), tehát az 5. pontnak felel meg. Ha a személy mondjuk arra gondolt, hogy valamit közölt egy másik személlyel, akkor ez, amennyiben nem társul vizuális képzetekkel, a 3. pontnak felel meg. Az olyan kísérletekben, amelyekben a vizuális mentációk élességét és tisztaságát próbálták meghatározni, a NREM-mentációk lemaradtak a tulajdonképpeni álmokhoz képest (Kerr, 1993). A kísérletek figyelemre méltó módszertani fogása az volt, hogy a személyeknek nem kellett verbalizálniuk álmaik vizuális kvalitásait, hanem különböző élességű és kromatikus minőségű képek közül kellett rámutatniuk arra, amelyik a leg-

inkább megfelelt álmaik és NREM-mentációik vizuális kvalitásainak.

A NREM-mentáció egyik többszörösen igazolt sajátossága, hogy tartalmát általában az epizodikus és nem a szemantikus memóriából meríti. Ezt fejezi ki az a megfigyelés, amely szerint

2.1. táblázat. Az alvást kísérő mentális tevékenység különböző formáinak főbb jellegzetességei

	Hipnagóg hallucinációk	NREM-mentáció	REM-álmok
Perceptuális tartalom	***	*	***
Képek élessége, tisztasága	***	*	***
Fogalmi tartalom	*	***	***
Mozgásábrázolás	*	*	***
Beszéd ábrázolása	–	*	***
Aktív énábrázolás	–	*	***
Érzelmi részvétel	–	**	***
Szcénikusság	***	*	***
Hallucinációs jelleg	***	–	***
Narrativitás	–	*	***
Önéletrajzi szabad asszociációk	**	***	***
Szemantikus szabad asszociációk	–	*	**
Emberi szereplők	*	**	***

Jelmagyarázat: * kismértékben jellemző;
 ** jellemző, jól felismerhetően jelen van;
 *** nagymértékben jellemző, kihangsúlyozott;
 – teljesen hiányzik, vagy elenyésző;

a NREM-beszámolók diszkrét egységeire adott szabad asszociációk legnagyobb része a személy életében megtörtént konkrét eseményekre vonatkozik (epizodikus memória), és csak elenyésző számban bukkannak fel általános ismeretekre, tényállásokra vonatkozó szabad asszociációk (szemantikus memória). A REM-alvásból való felébresztéskor adott beszámolók diszkrét egységeire adott szabad asszociációk között a szemantikus-epizodikus megoszlás jóval egyenletesebb (Cavallero és Cicogna, 1993).

A NREM-mentációt zavarba ejtő sokszínűsége miatt (fogalmi perceptuális tartalom, szokatlan-mindennapi tartalom stb.) csak részleges hatékonysággal lehet elkülöníteni a tulajdonképpeni álmoktól. A sokféleséget nyilván az magyarázza, hogy maga a NREM-alvás vagy lassú hullámú alvás igen változatos organikus állapotokat egyesít, amelyeket az alvás mélysége alapján különíthetünk el egymástól.

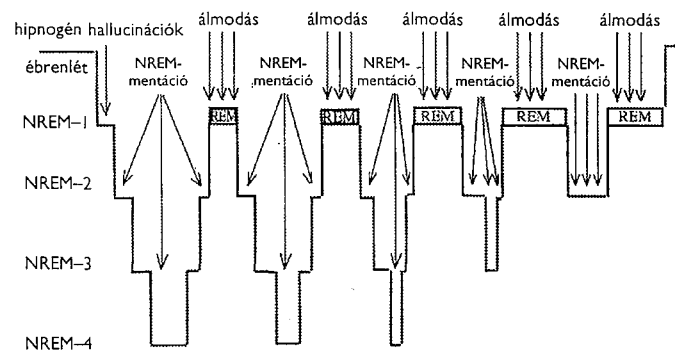
2.4.3. TULAJDONKÉPPENI ÁLMOK

Az elalvástól számított 80–90. percben újabb jelentős változás következik be az alvó személy agyműködésében. Megjelennek az első szemmozgássorozatok, és sok markáns fiziológiai változás kíséretében a személy elkezd álmodni. Mivel a következő alfejezetekben a jelenséget részletesen elemzem, ehelyütt csak a NREM-alvás ideje alatti szellemi működéshez képest eltérő sajátosságokra térek ki. Nos ezek az álmok már olyanok, amelyekre reggel szoktunk emlékezni: az éber fantáziával megegyező vizuális élességű (Kerr, 1993), a szemantikus és epizodikus memóriára egyaránt alapozó (Cavallero és Cicogna, 1993), szekvenciálisan, szcénikusan és narratíván szerveződő képsorok (Hobson, 1988; Foulkes, 1985). Minden eddig elvégzett ilyen tárgyú vizsgálat szerint jelentősen hosszabbak, mint a NREM-mentációk, továbbá tartalmilag is gazdagabbak (pl. több emberi szereplőt ábrázolnak (Foulkes, 1985), valamint több mozgást és bizarrságot tartalmaznak, mint a NREM-

alvás ideje alatti mentális tevékenység). Ezek a megállapítások akkor is érvényesek, ha az említett mutatókat a beszámolók hosszúságának különböző mértékével osztjuk el, vagyis a megfelelő jellegzetességeket időegységre számítva elemezzük (Hobson, 1988).

2.4.4. AZ ÁLMODÁS RITMUSA

Az első, kb. 10 percig tartó REM-alvást vagy álmot újabb NREM-alvás (2., 3. és 4. stádium) által kísért gondolatok, emlékek és kontextus nélküli vizuális képzetek sora követi. Egy idő után az alvás ismét sekélyebbé válik, és a delta-hullámok dominanciájával jellemzett 4. stádiumot előbb a 3., vagy még gyakrabban csak a 2. stádium váltja fel, hogy azután ismét jelentkezzen egy álommentáció által kísért REM-fázis, ami az előző REM-fázisnál valamivel hosszabb ideig tart. A jelenség általában 4-5-ször ismétlődik meg egy éjszaka. A NREM-alvás 3. és 4. stádiumának részaránya a ciklusok előrehaladtával progresszíven csökken, majd végül ezek a stádiumok teljesen eltűnnek, és helyüket egy 90 perces cikluson belül a NREM-alvás 2. szakasza és a REM-alvás veszi át. Ennek következtében a reg-



2.10. ábra. Az alvásciklusok és az álmodás ritmusa

geli órákban már a 20–40 perces REM-alvási periódusok sem ritkák. Az említett szabályszerűségek hozzájárulnak az álmodás ultradián (napnál rövidebb) ritmusát, amelyet gyakorlatilag minden bevezető jellegű kézikönyv és a témával kapcsolatos régebbi tanulmány bemutat (Dement és Kleitman, 1957; Kulcsár, 1971; Legewie és Ehlers, 1972; Halász, 1982; Kuko-relli, 1991; Carlson, 1991; Groves és Rebec, 1992; Popovicu és Foisoreanu, 1994; Gleitman, 1994; Atkinson, Atkinson, Smith és Bem, 1993/1994; Papalia és Olds, 1985; Davidoff, 1987).

2.4.5. A FANTÁZIÁLÁS RITMUSA

Az álmodás, valamint a nappali elálmosodás ultradián ritmusának (l. 1.6.) ismeretében több kutató feltételezte, hogy az éber fantáziátevénység szintén hajlamos ilyen 90 perces ciklusokban jelentkezni.

Az egyik erre vonatkozó kísérletben önként vállalkozókat tartottak 10 órán keresztül hangszigetelt szobákban, egyedül. Ötpercenként hangjelzést kaptak, ami azt jelentette, hogy egy erre kijelölt lapra le kellett írniuk azt, amire a jelzést megelőző 5 percben gondoltak. Párhuzamosan EEG-, EOG-, és EMG-regisztrátumokat vettek a személyektől telemetriás úton. A lejegyztett mentális tevékenységet és annak tartalmát független bírálók egy olyan skála segítségével pontozták, ami a fantáziaszerűséget volt hivatott mérni. Az így nyert pontszámok spektrálanalízise alátámasztotta a nappali fantáziátevénység ultradián (72–100 perces) ritmusát. A fokozott fantáziátevénység a pásztazó szemmozgás-szakkádusok hiányával és alfa-ritmusokkal társult, és e periódusok között a környezetre irányuló figyelem tendenciája volt megfigyelhető. Megjegyzendő, hogy a kísérleti személyek nem voltak tudatában annak, hogy fantáziájuk általában 90 percenként „szabadult el” (Kripke és Sonnenshein, 1978).

Egy másik kísérletben a kutatók igyekeztek természetes körülmények között is kimutatni a fantáziátevénység ultradián ritmusát. A kísérleti személyek egy diktafont szereltek fel magukra, amelyik 12 órán keresztül minden 10 percben hangjelet adott, majd automatikusan beindult. A jelre a kísérleti személyeknek el kellett mondaniuk, hogy az elmúlt 10 percben „mi járt a fejükben”. A felvételeket a kísérletvezetők leírták és a fent említett skála segítségével, független elbírálókkal értékeltették. A kísérleti személyek nagyon változatos tevékenységekben vettek részt, ami a szállodai tisztviselők vagy a számítógép-programozó munkájától a strandolásig terjedő „skálával” szemléltethető a legjobban. Ennek ellenére az adatok összesített elemzése nyomán ismét a fantáziálás időbeni eloszlásának szignifikáns, 72–120 percig terjedő (átlagban 90 perces) ciklusaira sikerült rámutatni. A ciklusok nem voltak ugyan olyan kiugróak, mint az előző kísérletben, statisztikai analízisük nyomán a fantáziálás ultradián ritmusának feltételezése mégis elfogadhatónak bizonyult.

Ezen eredmények értelmezése céljából egyesek feltételezték, hogy a jobb és a bal agyfélteke működőkészsége a nap folyamán (és az éjszaka folyamán is) egymáshoz képest 180°-os fáziseltolódásokkal ingadozik. A feltételezést alátámasztani lát-szott Klein és Armitage (1979) azon eredménye, amely szerint az egyes féltekék funkcióit mérni hivatott feladatokban nyújtott teljesítmények az említett fáziseltolódással és nagyjából 90 perces ritmusokkal ingadoztak a nap folyamán. A 24 órás EEG-mérések viszont azt mutatják, hogy helyesebb az elálmosodás globális jegyeinek ultradián ritmusáról beszélni (Manseau és Broughton, 1984). Kripke és Sonnenshein (1978) első kísérletében a fokozott fantáziátevénység szintén az elálmosodás vagy legalábbis a nyugalom EOG- és EEG-jegyeivel társult, ezért úgy tűnik, hogy a fantáziálás ultradián ritmusának az oka inkább az álmosági ciklusokban, mint a féltekei munkamegosztásban keresendő (Broughton, 1986b).

Mínthogy a hipnotikus transz gyakran gazdag fantázia-

tevékenységgel társul, és magának a hipnotizálhatóságnak is kedvez a gazdag fantáziatevékenység, a fenti adatoknak van egy érdekes gyakorlati implikációja. Ha a fantáziálásra való hajlam a nap folyamán meghatározott periódusidővel ingadozik, akkor a hipnotizálhatóság feltételezhetően szintén ezt a ritmust fogja követni. Nos, egyes hipnoterapeuták a fenti elméleti és szakirodalmi megfontolásoktól függetlenül megfigyelték, hogy a hipnotizálhatóság vagy a hipnózis-indukcióra való fogékonyság éppen ilyen 90 perces ritmusokban ingadozik, vagyis a hipnózis számára megfelelő időszak kiválasztása nem fér bele a hagyományos 50 perces pszichoterápiás ülésekbe. Továbbá, mivel a spontán transzállapotok és az ericksoniánus nondirektív technikával előhívott ún. általános köznapi transzállapotok viselkedési és fiziológiai jegyei meglepően hasonlóak az éberség ultradián ritmusának (a BRAC-nak, l. 1.6.) ilyen jegyeihez, Rossi (1986) feltételezi, hogy a hipnózis nem egy mesterséges állapot előidézése, hanem a BRAC megfelelő szakaszainak kihangsúlyozódása (talán egyfajta éber álm?).

Az álmodozásban vagy fantáziálásban jelentkező ultradián ritmus tehát azonos a BRAC-kal vagy az alap nyugalmi-aktivitás ciklussal. Ez azt jelenti, hogy az ébrenlét ideje alatt halvány REM-ekvivalens periódusok lépnek fel, amik átmeneti elálmosodással és a képzeleti tevékenységre való fokozott hajlammal járnak együtt.

A BRAC eredeti Kleitman-féle megfogalmazása és a Rossi (1986) általi értelmezése között egy jól kivehető ellentmondás húzódik meg (Kulcsár, 1991; 1993): Kleitman szerint az éber REM-ekvivalens periódusok az alap nyugalom-aktivitás ciklus aktivitás fázisainak felelnek meg, de Rossi ezeket paraszimpatikus dominanciájú pihenési szakaszokként fogja föl. Mint láttuk, a fantáziatevékenység fokozódása elálmosodással, alfaritmusokkal és csökkent vizuális explorációval társul, ami Rossi (1986) nézetét igazolja. Az ultradián ritmus alvási perióduson belüli ciklusában azonban a REM-fázisok aktívabb szaka-

szokat képviselnek a kérgi serkentettség, mind a mentális tevékenység viszonylatában, és ez inkább Kleitman megfogalmazásával áll összhangban. Az éber REM-ekvivalens periódusok és az alvás alatti REM-fázisok közös funkcionális sajátossága azonban, hogy mindkettő az ébrenlét és az alvás közötti átmenetet segíti elő: az éber REM-ekvivalensek elálmosodással, a tulajdonképpeni REM-periódusok pedig gyakoribb spontán ébredéssel társulnak (Campbell, 1986). Az előbbieket ezért az ébredéshez viszonyítva nyilvánvalóan nyugalmi szakaszok, az utóbbiak pedig az alvás kontextusában aktivitási periódusok. A BRAC ilyen komplementer megfogalmazása Lavie (1991) nevéhez fűződik. Az eddigiek alapján azt tehetjük hozzá, hogy az ilyen átmeneti állapotok intenzív mentális tevékenységgel, az éber REM-ekvivalensek esetében fantáziálással, a tulajdonképpeni REM-fázisok esetén álmokkal társulnak.

2.5. Az álmodás mechanizmusa és az álmok formája

2.5.1. AZ AGY ÁLMODÁSI ÜZEMMÓDJA

Az ultradián alvásciklusok szabályozása elsősorban az agytörzson belüli bonyolult funkcionális kapcsolatokról eredeztethető, amelyek azonban az egész agy működésére jelentős befolyást gyakorolnak. Régóta ismeretes, hogy mind a monoaminerg, mind a kolinerg pályarendszerek behálózzák az egész agyat, és ezáltal számtalan kérgi zóna válaszkészségét képesek tónusosan befolyásolni.

A pozitronemissziós tomográf scannerében alvó önkéntes kísérleti személyek regionális agyi véráramlásának vizsgálata a REM-alvással egyidejű hangsúlyozott aktivitás-fokozódást jelez a hídi központokban, a bal oldali talamuszban, az amygdala

magokban, az elülső cingularis kéregben és a jobb parietális operculumban. Negatív korrelációt tapasztaltak a REM-alvás és a mindkét oldali dorzolaterális prefrontális kéreg, a hátsó cingularis kéreg és a precuneus véráramlása között (Maquet és mtsai, 1996). A vizsgálat támogatja azokat a nem PET-módszerrel nyert adatokat, amelyek szerint a REM-fázist beindító, ún. „REM-on” neuronok a hídi retikuláris állományban helyezkednek el. Maquet és munkatársai szerint ezek aktiválják a talamuszt és az amygdalát. Mindkettő hozzájárul a kérgi deszinkronizációhoz, de az amygdala efferens projekciói olyan szubkortikális (hipotalmikus és agytörzsi) központokat is aktiválnak, amelyek viszont a REM-fázis vegetatív módosulásait váltják ki.

A REM-alvás neurobiológiájának szakirodalma tehát széles körű bizonyítékokat szolgáltat az álmodó agy noradrenalin- és szerotonin-transzmissziójának felfüggesztődésére. A locus coeruleus noradrenerg neuronjai, a szerotoninerg raphemagokból induló idegpályák és a peribrachiális mag idegsejtjei valamennyien beszüntetik működésüket a REM-alvás ideje alatt (Hobson, 1988). Ezért inkább az volna különös, ha ilyenkor az agyunk az ébrenlétkor tapasztalhoz hasonló stílusú fantázia-történetekkel „állna elő”, nem pedig az, hogy működésmódja az éber működéshez képest annyira eltér. Mégis a REM-alvás inkább az intenzív elektrokortikális aktivitás, mint ennek hiánya által hívta fel magára a figyelmet és vívta ki a paradox alvás elnevezést. A neurobiológiai kutatási eredmények ezt az aktivitást az agytörzsi retikuláris állomány hídi központjaiból induló magnocelluláris kolinerg projekcióinak, valamint a medulla excitatórikus aminosavakkal közvetítő, peri-locus coeruleus alphába projektáló idegsejtjeinek tulajdonítják. Mint láttuk, ezek a REM-on neuronoknak elnevezett idegsejtek aktiválják a talamuszt és az amygdalát, ami többek között intenzív kérgi deszinkronizációt von maga után. Úgy tűnik, hogy e kérgi deszinkronizációt a kéreg glutamáttal közvetítő neuronjai okozzák, mert, mint láttuk, az intraperitoneálisan be-

adott NMDA-antagonisták szelektíven csökkentik a REM-arányt.

Az agy álmodási üzemmódja tehát legalább két tekintetben tér el az éber üzemmódtól. Egyrészt a talamikus központokat nem a perifériáról érkező ingerek, hanem egy endogén burst rendszer idegsejtjei, a REM-on neuronok aktiválják. A talamusz minden bizonnyal az egyes analizátorok központi összetevőit is aktiválja (a látási, hallási stb. központokat), de ezúttal, az ébrenlét állapotától eltérően, ez nem a perifériás ingereknek, hanem az öngerjesztett és a külvilágról lekapcsolódott agynak tulajdonítható. Másrészt az intenzív kérgi deszinkronizáció nélkülözi a monoaminerg szabályozást, hiszen a megfelelő idegsejtek (a REM-off neuronok), mint láttuk, beszüntetik működésüket a REM-alvás ideje alatt. Ennek messzemenő következményei vannak, hiszen ismerjük azokat a fontos funkciókat, amiket ezek az egész agyat behálózó idegpályák betöltenek. A locus coeruleus noradrenerg sejtjeinek funkciójáról szóló összefoglalók (pl. Zuckerman, 1991; Lalonde, 1996) egyetértenek abban, hogy ennek a rendszernek igen fontos szerepe van a szelektív figyelem jelenségében. Ez gyakorlatilag az irreleváns ingerek kiszűrését jelenti. A jelenség vizsgálatának egyik tipikus állatkísérleti modelljében egy operánsan kondicionált válasz kivitelezése előtt vagy közben adott irreleváns ingert alkalmaznak és mérik a megjelenő kiváltott potenciálokat. Az ilyen irreleváns ingerek – legalábbis kérgi szinten – sokkal erőteljesebben interferálnak a releváns ingerekkel azoknál az egyedeknél, amelyeknél a locus coeruleus szelektív neurotoxikus lézióját hajtották végre DSP-4-gyel. Ebből tehát az következik, hogy a szelektív figyelem funkciója, illetve az irreleváns ingerek kiszűrése zavart szenved az álmodó agyban, hiszen ilyenkor a locus coeruleus noradrenerg sejtjei beszüntetik működésüket. A locus coeruleusból eredő noradrenalin-transzmisszió ugyanakkor a környezet ingerei iránti receptivitást is fokozza (Carlson, 1991).

A szerotoninnak általános gátló hatásokat tulajdonítanak (Bánki, 1992). A locus coeruleus noradrenerg sejtjeihez ha-

sonlóan ezek is agytörzsi magvakból a dorzális és a mediális rapheból erednek. Egyes vizsgálatok szerint az acetil-kolinnal szinergisztikusan hatva elősegítik a tanulást (Lalonde, 1996). Ugyanakkor közismert, hogy álmainkat milyen gyakran elfelejtjük és ez talán összefüggésben áll a fenti jelenséggel.

A fenti funkciók nyilván csak egy részét képezik annak a sokirányú szabályozásnak, amit a monoaminerg rendszerek a központi idegrendszeri működésben megvalósítanak. Hobson (1988) szemléletesen fejezi ki az álmodó agy megváltozott működésmódját. Felhívja a figyelmet arra, hogy az agytörzsi eredetű aminerg neuronok egyenként 100–200 ezer axonális végződése vízszintes irányban behálózza az egész agyat, keresztezve és egyben szinapszist képezve a szenzóriumból származó függőleges irányú talamokortikális afferenciákkal. Ily módon egy valóságos háló alakul ki, amiben „halakként akadnak fönna a külvilágból fölvevett ingerek”. A REM-alvás ideje alatt – amikor az aminerg ingerületátvitel felfüggesztődik – a háló feloldódik és „az agykérgi hal szabadon úszik”. Ilyenkor álmodunk.

Bár a REM-alvásnak nevezett „agyi vihar” minden bizonnyal komplex jelenség, mégis sikerült azonosítani néhány „frontonlát”. Képlete tehát: hídi eredetű kolinerg túlstimuláció és monoaminerg demoduláció. E funkcionális sajátosságok ismeretében született meg az álom ún. aktiváció-szintézis hipotézise, (Hobson és McCarley, 1977; Hobson, 1988), amely az álom egyes formai sajátosságait és post hoc logikáját, az álmomozgások jellegét, az álmok bizarrságát, az álmok felejtését és az álmombeli érzékszervi modalitások részarányát hivatott magyarázni. A koncepció lényegét az előbbiekből már ismertettük. Az „aktiváció” kifejezés a hídi központokból eredő burstszerű kolinerg stimulációt fejezi ki. Ez az ingerlés gyakorlatilag az egész agyat fölébreszti, beleértve a talamuszt, az amygdalát, az előagyat, valamint a különböző szenzoros és motoros központokat. A szintézis ezeknek az ingereknek az értelmezését és megszervezését fejezi ki. Mindez egy olyan

agytörzsi agytörzsi történik, amely nélkülözi a monoaminerg szabályozást, aminek egyik következménye, hogy igen változatos és a kontextusba nem illő képzetek hatolnak be a képzetáramlás folyamatába (inputszűrés hiánya). Ez annál is inkább érthető, mert maguk az ingerek sem a fizikai törvényeknek engedelmeskedő valóság ingerei, hanem egy endogén burst-rendszer mai ismereteink szerint kaotikus jelzései. Az agy azonban nemcsak egy többé-kevésbé koherens, de mindenképpen fantasztikus történeté szintetizálja ezeket a kaotikus jelzéseket, hanem egyben valóságként „ismeri fel” saját önaktiválódott állapotát. Valójában nem tehet mást, hiszen minden benne felhalmozott ismeret az ébrenlét alatt észlelt külvilágból származik, a külvilág jelzései pedig túlságosan ki vannak rekesztve ahhoz, hogy valamiféle igazodás megtörténhessen. Így például az álmodó nem érzi azt, hogy az ágyon fekszik és szemhéjai le vannak csukva, ehelyett, mondjuk, olyan érzése támadhat, hogy egy szűk mellékutcán szalad, ha a megfelelő motoros és szenzoros központjai aktiválódnak. A szenzoros inputok blokádja túl erős és emlékeink készlete túlságosan részrehajló ahhoz, hogy az álmodót álomként ismerjük fel. Hobson (1988) nem tér ki rá, de saját olvasatunkban elkerülhetetlen hozzáfűznünk azt, hogy a fenti két tényező bármelyikében bekövetkezett változás az álomhallucinációs jellegének változását vonja maga után. Ismertünk olyan eseteket (az ún. világos álmokat), amikor az álmodó tudja, hogy álmodik. A felismerés lehetősége természetesen nem kizárt, hiszen minél több álomra emlékszik az ember élete során, annál több ismeret (emlék) halmozódik föl az agyában a saját álmairól, azok formai, esetleg tartalmi vonatkozásairól. Ezeknek (memória egységek) birtokában az agy a fentitől eltérő, és tegyük hozzá: reálisabb értelmezést hajt végre. A tapasztalat azonban azt mutatja, hogy az álmok tartalmi alakulása ilyenkor is öntörvényű: az álmodó csak passzívan szemléli saját képzelgéseit, vagyis egyszerűen „elszenvedti” agytörzse hídi retikuláris állományának random neurális tüzelését. Másrészt viszont a világos álmok a REM-alvásnak az ébrenlét

állapotához közeli, alfa hullámokkal kísért állapotában keletkeznek a legnagyobb valószínűséggel.

Van még legalább egy olyan tipikusnak mondható eset, amelyben az álmodó részben vagy átmenetileg ráébred saját mentális tevékenységének hallucinatorikus jellegére. Az előbbi esettől eltérően, itt nem az emlékek készlete, hanem a szenzoros input-rendszer blokádjának hiányossága teszi lehetővé a szóban forgó felismerést. A jelenséget alvásparalízisnek hívják, és a REM-alvásból való részleges fölébredést értik alatta. Ebben az esetben a muszkuláris atónia fennmarad, jöllehet az alvó/álmodó személy rendkívüli erőfeszítéseket tesz a teljes ébredés vagy megmozdulás érdekében. A szenzoros inputok blokádja azonban csak részleges, ezért a személy ráébredhet, hogy a hálósobájában fekszik. Csakhogy észlelésébe az álom fönt említett mechanizmusai oda nem illő dolgokat „csempésznek”, amitől a máskor oly jól ismert hálósoba gyakran ijesztően furcsának tűnhet. A vizuális és akusztikus hallucinációk, mint említettem, teljes mozgásképtelenséggel járnak együtt, ezért az alvásparalízis általában rendkívüli szorongással társul.

A REM-alvás ideje alatt tehát az agy az ébrenléttől eltérő üzemmódra kapcsol és mintegy megteremti önnön tapasztalatait. A REM-alvásban az agyunk valóságos álomgenerátorként vagy álomgépként működik (Hobson, 1988).

2.5.2. AZ ÁLMOK BIZARRSÁGA

Az álmok bizarr, fantasztikus vagy egyszerűen csak szokatlan jellege az, ami fenntartja a laikusok és szakemberek érdeklődését a téma iránt. Mint láttuk, az agy álmodási üzemmódjával (a random jellegű kortikális input és monoaminerg demoduláció) az álmok bizarrsága jól összefüggésbe hozható. Nem szabad azonban megfeledkeznünk arról, hogy ezek az álomtörténetek inkább erősen valószínűtlenek, mint fizikailag lehetetlenek. A bizarrság fogalma ezért nem szűkíthető le a fizikai

képtelenségre, hanem az elvileg elképzelhető, de gyakorlatilag nagyon valószínűtlen összefüggéseket is magában kell foglalnia.

Igy például nagyon valószínűtlen az, hogy az udvaromban egy helikopter szálljon le. Még valószínűtlenebb az, hogy ennek a helikopternek az oldalán egy farzseb legyen, amibe én behelyezem a pénztárcámat. Egy ilyen álmodást mindannyian bizarrként könyvelünk el, pedig nem tartalmaz fizikai képtelenségeket. Ez a példa tehát kellőképpen illusztrálja a bizarrság pontos meghatározásának szükségességét. Az aktiváció-szintézis hipotézis egyik megfogalmazója (Hobson, 1988) nagy mennyiségű álombeszámoló elemzése nyomán körülírta az álmok bizarrságának jellemző összetevőit. Kiindulópontként a bizarrság szótári meghatározását használta, majd próbálkozás-tévedés (trial-and-error) eljárással határozta meg az álombeli bizarrság sajátos kategóriáit. A kapott kategóriákat mindig az álombeszámolók egy-egy újabb csoportjára alkalmazta, és addig módosította őket, amíg minimális számban lefedték az újabb beszámolók bizarrnak ítélt összetevői összességét. Bizarrak lehetnek:

- A) a cselekmény, a szereplők, a tárgyak vagy a cselekvés;
- B) az álmodó vagy más álombeli szereplők gondolatai;
- C) az álmodó vagy más álombeli szereplők érzései.

Ezek az összetevők a bizarrság három alapvető formáját ölthetik:

1. a folyamatosság hiánya (az azonosság, az idő, a helyszín vagy egyes sajátosságok megváltozása);
2. össze nem illőség (össze nem illő sajátosságok);
3. bizonytalanság (amennyiben a beszámoló erre expliciten utal).

Később ezeket kiegészítik az ún. D) kategóriával, ami ad hoc magyarázatokat fed le. Ezek annyiban bizarrak, amennyiben

más bizarr álombeli történeteket igyekeznek racionalizálni (Williams, Merritt, Rittenhouse és Hobson, 1992). Az álombeli bizarrság tehát 9+1, azaz 10-féle tipikus bizarrsági formát ölthet. A kategóriák segítségével valamely konkrét álombeszámoló bizarrságát is pontosítani lehet úgy, hogy minden bizarr összetevő egy pontot kap. Ezért a fenti lista tulajdonképpen egy ún. Álombizarrsági skála.

Természetesen fölvetődik a kérdés, hogy mennyiben áll kapcsolatban ez az empirikusan meghatározott és a valószínűséget is magában foglaló bizarrság feltételezett idegéletteni alapjával, vagyis az agy álmodási üzemmódjával. Amennyiben ez a kapcsolat fennáll, alapvető különbségnek kell lennie az álmodási és nem álmodási üzemmódban nyert beszámolók bizarrsága között. Továbbá a bizarrság az álmodási üzemmódban működő agy által produkált történetek konstans karakterisztikuma. Mindkét fenti hipotézist kísérleti eredményekkel sikerült alátámasztani:

1. Szignifikáns különbség van a NREM- és REM-beszámolók bizarrságsűrűsége között. A különbség akkor is fennáll, ha a beszámolók hosszúságát kontroll alatt tartjuk (Porte és Hobson, 1986a).
2. Szignifikáns különbség van az álmok és az éber fantázia-történetek bizarrsága között is (Williams és mtsai., 1992).
3. Az álombeszámolók bizarr itemeink frekvenciája együtt változik a beszámolók hosszúságával, tehát a bizarrság az álom állandó jellemzője (Hobson, és mtsai., 1987).

Úgy tűnik tehát, hogy a REM-alvás ideje alatti agyműködés szoros összefüggést mutat az Álombizarrsági skála pontszámával, ezért az utóbbi segítségével meghatározott bizarrság az álommentáció egyik alapvető kognitív jellemzője.

A továbbiakban egyik saját álmonmon mutatom be az Álombizarrsági skála használatát. Magát az álmot ébredés után írásos formában rögzítettem.

„Egy trolibuszmegállóban várom a következő trolit. Miközben tudom, hogy merre kell utaznom, ezzel ellenkező irányba induló járatot várok, mert úgy gondolom, hogy az hamarabb odaér. A megállóban várakozó trolira csak jobb híján ülök fel (ez célmal azonos irányban áll, tehát lassabban ér oda). Érdekes, hogy a trolinak vágánya van, mint a villamosnak, de mégsem néz ki villamosnak, és csak egy ilyen vágány van, úgyhogy az ellenkező irányú trolit nem is jöhetne (álomban erre nem gondolok). Miután felülök, elindul, de nemsokára egy kisiklott trolit kerül az útjába. Mellette emberek várakoznak, egyesek újságot olvasnak. Egyszer csak lovakat fognak be a kisiklott trolit elé és félrehúzzák onnan. A trolit továbbhalad. De mintha az előbbi (kisiklott) trolit zsákokkal megrakott lovas szekérré változott volna. Trolibuszunk vészes közelségben halad el mellette. Közben a lovas szekér köröket leírva halad előre, a trolibuszhoz egyre ijesztebb közelségben, úgy, hogy már a lovakat kezdem féltetni.

Közben a nagy piactéren, ahol ez történik, egy szekér áll egy sovány lóval. A szekéren egy paraszt ül, aki baltával (nem az élével) üti a lovat, de az nem indul. Egyre nagyobbakat üt, a ló kezdi lehunyni a szemét és elereszteni a hátsó lábait, mintha összeesne. Az öreg paraszt lehajol, hogy jól megnézze, milyen helyre fog ütni a baltával, és újra ütni kezdi a lovat, de az most sem indul. Közben a paraszt szitkozódik és fenyegeti a lovat. Azután lapjára fordítja a baltát és úgy üt vele. A ló nem indul el, én pedig nagyon sajnálom, de nem merek szólani. A paraszt ezután valami olyasmit mond a lónak, hogy: „ha nem indulsz így, akkor felforrósítom a baltát és azzal fogsz kapni”. Leszáll a szekérről és tűzbe helyezi a balta fejét. Én egy fűsszín mellett állok. Az öreg odajön, és mintha együtt lennénk, azt mondja: „látod, ha miniszterelnök leszel, nehogy baltát vegyél a kezébe”. Én azt válaszolom: „nem, dehogy, nem veszek én már most sem”. Erre meghökkenve kérdi: „Nem veszel most sem?” Én pedig azt válaszolom: „Nem verésre”. A paraszt hangos röhögésben tör ki. Közről látom a borostás képét és a nyitott száját.”

A bizarrság pontozásának első lépése rendszerint az eredeti beszámoló összetett mondatainak egyszerű mondatokra való bontása. Minden ilyen elemi kijelentés (az eredeti kontextusában) kap egy vagy több bizarrság kódot: a betűjel a bizarrság tárgyát (A, B vagy C), a szám pedig a formáját jelzi (1, 2 vagy 3). A post hoc magyarázatok független kategóriát képeznek, és csak D jelölést kapnak. A bizarrságot nélkülöző kijelentéseket 0-val kódoljuk. Általában minden álombeszámolót három független elbíráló pontoz. Az eddigi tapasztalatok alapján az Álombizarrsági skála igen magas reliabilitású, tehát az elbírálók pontozása nagyjából azonos pontértékelésekhez vezet.

És most lássuk a fenti álombeszámoló első mondatainak pontozását:

1. Egy trolibuszmegállóban várom a következő járatot. (0)
2. Tudom, hogy merre kell utaznom. (0)
3. Ellenkező irányú trolit várok. (0)
4. Úgy gondolom, hogy az hamarabb odaér. (B2)
5. A megállóban várakozik egy trolis. (0)
6. Célommal azonos irányban áll (lassabban ér oda). (0)
7. Jobb híján felülök rá. (0)
8. A trolinak vágánya van, mint a villamosnak. (A2)
9. Csak egy vágány van. (A2)
10. A trolis elindul. (0)

A 4. mondat a tárggyal össze nem illő (szakszóval inkongruens) gondolatot fejez ki. Ha ugyanis ismerem útirányom célját, akkor igen valószínűtlen, hogy egy azzal ellenkező irányú trolis egyáltalán „odaérjen”. Ez csak akkor lehetséges, ha a közlekedési eszköz körjárat, de mint tudjuk, ez egyirányú. A bizarrság tárgya ez esetben egy gondolatom, formája pedig az inkongruencia vagy össze nem illés, ezért kódja B2 lesz.

Ha valami trolibuszféle közlekedési eszközzel utazom, akkor

ehhez nem kellene vágányok, én mégis megálmodom őket, ami az össze nem illés tárgyi formája, a kód tehát A2.

Szintén tárgyi inkongruenciát fejez ki a 9. mondat. Egy és ugyanazon vágányon nem járhatnak két irányban járatok. A kód szintén A2.

További példák bemutatása végett álljon itt a fenti álombeszámoló teljes pontozása:

11. Útjába kerül egy kisiklott trolis. (0)
12. A kisiklott trolis mellett emberek várakoznak. (0)
13. Egyes emberek újságot olvasnak. (0)
14. Lovakat fognak be a kisiklott trolis elé. (A2)
15. Félrehúzzák onnan. (0)
16. A trolis továbbhalad. (0)
17. A félrehúzott trolisból lovas szekér lett. (A1)
18. Trolibuszunk vészes közelségben halad el mellette. (0)
19. A lovas szekér körökben halad előre. (A2)
20. Egyre vészesebb közelségben rója a köröket. (A2)
21. Féltém a lovakat. (0)
22. Mindez a nagy piactéren történik. (0)
23. Itt egy szekér áll egy sovány lóval. (0)
24. A szekéren egy paraszt ül. (0)
25. Baltával üti a lovat. (A2)
26. A ló nem indul. (0)
27. Egyre nagyobbakat üt. (0)
28. A ló kezdi lehunyni a szemét. (0)
29. Hátsó lábait elereszti, mintha összeesne. (0)
30. A paraszt lehajol. (0)
31. Jól megnézi az ütés helyét. (A2)
32. Újra ütni kezdi a lovat. (0)
33. A ló nem indul (0)
34. A paraszt szitkozódik és fenyegetőzik. (0)
35. A balta lapjával üti a lovat. (A2)
36. A ló nem indul. (0)
37. Nagyon sajnálom a lovat. (0)

38. Nem merek szólni. (0)
39. A paraszt mondja: „ha nem indulsz, akkor felforrósítom a baltát és azzal fogsz kapni.” (A2)
40. A paraszt leszáll a szekérről. (0)
41. Tűzbe teszi a balta fejét. (0)
42. Én egy fásszín mellett állok. (A1)
43. Az öreg odajön hozzám, mintha együtt lennénk. (0)
44. Azt mondja: „látod, ha miniszterelnök leszel, nehogy baltát vegyél a kezébe.” (A2)
45. Én: „Nem, dehogya, nem veszek én már most sem.” (0)
46. Paraszt (meghökkenve): „Már most sem?” (0)
47. Én: „Nem verésre.” (0)
48. A paraszt hangosan röhög. (0)
49. Látom a borostás képét és a nyitott száját. (0)

A fentiekben tehát a bizarrság más formái is megmutatkoztak. Ilyenek a tárgyi folyamatosság hiánya vagy identitásváltozás (17. mondat, A1 kód). Az álom folyamatossága is megtörik, mivel én megmagyarázhatatlan módon trolibuszból a fásszín mellé kerültem (42. mondat, A1 kód). Ismét más példák a cselekvés vagy mozgás inkongruitásai: pl. a szekér köröket leírva halad előre (19. mondat, A2 kód). Továbbá, bármennyire kegyetlen legyen is egy kocsis, igen kicsi a valószínűsége, hogy baltával üsse a lovát. Mivel a bizarrság, mint mondtuk, a valószínűséget is magában foglalja, a 25., 35. és 39. mondatok is A2-es kódokat kapnak.

A bizarrsági kategóriák megoszlása a fenti álomban a következő: $A1=2$, $A2=10$, $B2=1$. A bizarrság sűrűsége (bizarreness density) a bizarrsági pontszámok és az összehozott aránya, jelen esetben $2+10+1/49=0,26$.

Természetesen a fenti pontszámok az egyedi álmok esetében csak példaértékűek. Jelentőségük csak akkor lesz, amikor valamilyen kutatás adatait képezik, és több ilyen adattal statisztikailag dolgozzák fel őket.

Mindent egybevetve elmondhatjuk tehát, hogy az álmok bizarrsága inkább dramaturgiájukból, mint vizuális kvalitásaikból ered, inkább az események sorozata, mint az ábrázolt tárgy bizarr (Langenstein, 1986).

2.5.3. AZ ÁLOMMOZGÁSOK

A REM-alvás neurobiológiájára alapozó aktiváció-szintézis hipotézis az álombeli, tulajdonképpen fiktív mozgások magyarázatára is vállalkozik (Hobson, 1988). Amennyiben ugyanis a motoros központok REM-alvás alatti aktivációja álombeli mozgásokat eredményez, akkor a NREM-mentációnak kevesebb mozgásélményt kell tartalmaznia, mint a tulajdonképpeni álomnak. Ez a feltételezés megalapozottnak bizonyult, mert egymással összehasonlítható hosszúságú álmok és NREM-mentációk valóban szignifikánsan különböznek mind a tárgyi, mind a személyi mozgásélmények gyakoriságának tekintetében (Porte és Hobson, 1986b). Ez a megfigyelés tehát arra enged következtetni, hogy a REM-alvás alatti agytörzsi eredetű kérgi ingereltség a motoros központok működésbe lépése révén álombeli mozgásélményekkel társul. A NREM-alvás ideje alatt a motoros központok serkentettsége sokkal alacsonyabb szintű és kevésbé folyamatos, ami viszont a mentális aktivitásban a mozgásélmények viszonylagos hiányaként tükröződik.

A fenti vizsgálat mutatott rá arra is, hogy a mozgásélmények különböző formáinak relatív gyakorisága a REM- és NREM-beszámolókból nagyjából megegyező. Legnagyobb gyakorisággal a saját személyünk által, illetve más álombeli szereplők által kezdeményezett mozgásokról álmodunk. A tárgyi mozgások sokkal ritkábban fordulnak elő. Az álombeli szereplők mozgásai leggyakrabban a felső végtagok mozgásait jelentik. Ezt követik az alsó végtagok mozgásai valamivel kisebb gyakorisággal, és még ritkábbak a teljes test mozgásai.

Az álommozgások leíró jellemzésén túl Hobson (1988) fel-

tételezi, hogy a megfelelő kinesztétikus képzetek meghatározó szerepet játszanak az álomtörténet alakulásában. Bár elképzelését nem igazolta, konkrét formában mégis megfogalmazta azt. Eszerint a centrális motoros impulzusok által előidézett mozgásélmények képezik az álombeli történet vázát, amihez a többi tartalmi összetevő igazodik. Az automatikus motoros kisülések sztereotipikus, ösztönös mozgásprogramok (mint a rohanás vagy a közösülő mozgások), amelyek tartalmilag igen változatos formákat ölthetnek, és amelyeket szándékosan kivitelezettként élünk meg.

Az alvás funkcióinak tárgyalásakor látni fogjuk, hogy a centrális motoros központok működéskészségének fenntartása elsősorban a REM-alvásban és az ébrenlét ideje alatt történik (Kavanau, 1996a, b). Ezért, még ha a mozgásparancsok álombeli meghatározó szerepét nem tudjuk is bebizonyítani, az tény, hogy ezt az elképzelést egymástól független elméletalkotók nagyon hasonló formákban juttatták kifejezésre.

2.5.4. FORMAI ELEMZÉS ÉS ÁLOMLOGIKA

A külső ingerek álomba való beépülésére számos példát ismerünk. Azt is megállapították, hogy elsősorban a kevésbé jelentős ingerek épülnek be úgy az éppen folyó álomtevékenység tartalmába, hogy közben az álmodót ne ébresszék föl. A jelentőségteljes ingerek hatására (pl. az álmodó nevének a kiejtése) gyakoribbak az ébredési reakciók (Broughton, 1986b).

A külső ingereknek az álomba való beépülése azonban majdnem mindig valamilyen asszociáció formájában történik. Lássuk a következő példákat:

Egyszer egy fiatalember elmesélte, hogy álmában egy meredek sziklafal előtt állva fölfelé nézett, és látta, amint a magasból egy kő esik feléje. Már nem volt ideje félrehúzódni, és a be-

csapódás pillanatában fölébredt. Ekkor látta, hogy a könyvespolcra tényleg a fejére esett egy könyv.

Nagyon hasonló Maury híressé vált álma (l. Freud, 1900/1986, 31–32. o.), amelyben a francia forradalom résztvevőjeként elítélik és guillotine csapja le a fejét. Felébredve azt veszi észre, hogy az ágy oromzata a nyakcsigolyájára esett.

Ugyancsak egy múlt század végi szerzőtől (Hildebrant, id. Freud, 1900/1986, 33. o.) származik az az álombeszámoló, amelyben egy cselédlány egy rakás tányérral egyensúlyozva a kűszöbön elbotlik. A lehulló tányérok széttörnek, és látszólag vég nélküli csörömpölésbe kezdenek. Nemsokára kiderült, hogy a csörömpölés az ébresztőóra hangja.

Ezekből a példák közül a derül ki, hogy az álommechanizmus egy sajátos ad hoc „logikával” élt, vagyis valamilyen ingerre adott asszociációt anélkül, hogy az eredeti ingerforrást azonosította volna. Mindhárom esetben egy inger érte az alvót, amit agya tévesen értelmezett: a könyvet kőnek, az ágydesztkát guillotine-nak, az ébresztőóra hangját pedig tányércsörömpölésnek „nézte”. Sőt mi több, ezekből a példák közül az is kiderül, hogy – legalábbis a szóban forgó álmokból – hiányzott a tervezés vagy előrevetítés: az álmodási üzemmódban levő agy utólag próbált „ráhúzni” valami többé-kevésbé értelmes magyarázatot ezekre a hatásokra.

Nyilván alapvető problémákba ütköznénk akkor, ha az álomokat kizárólag külső ingerekre adott válaszokként konceptualizálnánk. Természetesen nem esik minden éjszaka a fejünkre egy könyv vagy egyéb. Persze külső ingerek mindig érnek bennünket, de az álomtevékenység mégis inkább egy sajátos állapottal (a REM-alvással), mint a külső ingerekkel van összefüggésben. Ami a REM-alvás ideje alatt történik, bizonyos szempontból mégis hasonlít a fenti példákban leírtakhoz. A REM-on sejtekből álló endogén burst-rendszer ugyanis erőteljes ingereket továbbít az agy többi része felé, amelyeknek azután agyunk egyfajta értelmezést ad. Agyunk tehát ez esetben is ismeretlen eredetű ingereket próbált meg értelmezni az általunk kiválasz-

tott asszociációk alapján. A fent említett sajátos álomlogika tehát a REM-alvásban levő agyműködés inherens jellegzetességének tűnik és gyakran a kognitív vagy tartalmi bizonytalanságában lepleződik le. Arról az álmok bizarrságának tárgyalásánál már említett sajátosságról van szó, amely valamely tárgy, személy vagy hely identifikációjának esetlegességében fejeződik ki. A felmérések ugyanis azt igazolják, hogy álmunk egyes szereplőiről, tárgyairól vagy helyszíneiről nagyon gyakran nem tudjuk eldönteni, hogy kik is azok, pontosan milyen tárgyról van szó vagy hol is történik mindez, ami jól kifejezi agyunk sikertelen próbálkozását, hogy a kaotikus ingerlésnek pontos jelentést feleltessen meg. Ez az álombeszámolóknak nyíltan kifejezett bizonytalanság az álom megkülönböztető sajátossága, ezért minden bizonnyal kapcsolatban áll az agy álmodási üzemmódjával, valószínűleg a Hobson (1988) által feltételezett és fent ismertetett módon.

Az ingerek értelmezése, illetve a jelentéstulajdonítás valamilyen formában mégis megvalósul, és ilyenkor az esetek döntő többségében egy álomtörténet keletkezik. Az álomban kifejeződő mentális tevékenység narratív-tematikus kizárólagossággal jellemezhető. Ez azt jelenti, hogy álmunkban mindig történeteket „hozunk létre”, vagyis ismereteink narratívan szerveződnek. Az álmoknak ezt a tulajdonságát „single-mindedness”-nek (egyetlen tudatnak) nevezik, amivel a narratív szerveződés kizárólagosságára utalnak (Rechtschaffen, 1978). Ébren ugyanis nagyon ritkán fordul elő, hogy valamely történés résztvevőiként fantáziánk ne terelődjön el más irányba, ne gondoljunk egyidejűleg más dolgokra is, vagy hogy ne reflektáljunk mintegy fölülről az aktuálisan zajló cselekvéseinkre. Álmunkban azonban ez a többszörös tudat hiányzik, egy tulajdonképpen öntörvényűen zajló történés önreflexióira képtelen résztvevői vagyunk, miközben gondolatainkat az aktuális történések teljesen kitöltik. Mindazonáltal a „single-mindedness” jelenségét csak leíró szinten ismerjük, és nem rendelkezünk semmiféle elfogadható magyarázattal az álmok ezen formai sajátosságának mibenlétét illetően.

Nem szabad azonban elfelejtenünk, hogy az álomban a jelentéstulajdonítás folyamata a tartalmi koherencia megszorításának van kitéve. Vagyis bármennyire kaotikus legyen is a kérgi központokat érő agytörzsi eredetű ingerlés, és bármilyen szerteágazó emlékeket elevenítsen is fel bennünk, a kialakuló álomtörténet többnyire egy nyomon követhető szálon halad előre. A tartalmi koherencia megszorításának megfelelni képtelen agyi aktiváció egyfajta „törést” idéz elő az álombeli történetben. Ilyenkor a történet más helyszínen, más szereplőkkel folytatódik, de ismét erős tendencia figyelhető meg az immár új történet folytonosságának fenntartására. Az öntörvényűen felelevenített emléknymok rendszerezésére tehát a valóság elveit próbáljuk meg bevetni, több-kevesebb sikerrel. Ezért a kialakuló álomtörténetnek szüksége van egy vagy több olyan horgonypontra, ami köré az emlékeink többi része szerveződhet. Minthogy az agy álmodási üzemmódja, mint láttuk, nélkülözi a tervezés és előrelátás funkcióját, maga a horgonypont megtalálása és az ismeretek narratív szervezése mintegy „menet közben” valósul meg. Ezt jól szemlélteti Hobson (1988) formai elemzési módszere, amely az emlékek tárházában megtett útvonal intuitív rekonstrukciójára tett kísérletet jelenti. A módszer nem algoritmizált és még kevésbé bizonyított érvényességű, ennek ellenére lehet hathatós kiegészítése a Freud-féle álomfejtés módszerének, amely a személyes jelentések feltárását tűzi ki célul. Az álmok elemzésének Hobson-féle formai módszere az illető egyedi álom keletkezésének mechanizmusára próbál fényt deríteni, tegyük hozzá: spekulatív úton. Természetesen ez utóbbi kiegészítés nem feltétlenül érvényteleníti a módszert, ezért, valamint a teljesség kedvéért, az alábbiakban egy álmomon mutatom be az emlékek narratív-tematikus szempontból konzisztens szervezésére tett kísérletet.

„Több személy társaságában álldögálok egy halványan körvonalozott és ismeretlen helyen. A többiek jó ismerőseimnek és barátainak érzem, bár a legtöbb arc elmosódott, a többi pedig így

látásra ismeretlen, és egyik barátomhoz sem hasonlít. Valamiféle szupertitkos akciót készülünk végrehajtani. Bár az akciót rendkívül megtervezettnek érzem, egyelőre sem a terv részleteiről, sem pedig az akció mibenlétéről nincs tudomásom. Egy ház előtt ólálkodva látjuk, amint férfi lakója, a férj, elhagyja a házat. Ezt nagy megelégedéssel vesszük tudomásul, hiszen így minden a terv szerint történt. Tudomásunk van róla, hogy egy fiatal nő van a házban és őt kell valami módon átverniük.”

Az álomnak ez az első része jó példa az álmodási üzemmódban levő agy ismételt próbálkozásaira, hogy egy tájékozódási keretet biztosítson a képzetáramlás többnyire kaotikus folyamatában. A kiindulópont nagyon halványan körvonalazott: sem azt nem tudom, hogy hol vagyok, sem pedig azt, hogy pontosan kikkel. Az ismeretlen külsejű vagy felismerhetetlen személyeket azonban egy inkongruens gondolattal közeli barátainak és jó ismerőseimnek hiszem, ezzel próbálva ellensúlyozni egy nyilvánvaló képtelenséget, hogy vadidegen emberekkel álldogáljak valahol úgy, mintha együtt lennénk. Ez azonban még túl kevés ahhoz, hogy a történés, illetve képzetáramlás irányt nyerjen. Barátaimmal álldogálunk valamilyen ismeretlen helyen. Hol és miért? Ezt az űrt vagy hiányzó horgonypontot ismét egy álombeli gondolat tölti ki, illetve teremti meg. Egy jól megtervezett szupertitkos akciót készülünk végrehajtani, gondolom álomban, és ezzel talán éppen azt a bizonytalanságot és céltalanságot próbálja leplezni az agyam, ami az eddig felelevenedett képzetek nyomán felmerült bennem. Az akciót jól megtervezettként könyvelem el, de álomban egyszerre csak egy dolgon járhat a fejem (single mindedness), ezért a terv céljáról és részleteiről halvány fogalmam sincs. Egyelőre megelégszem azzal a gondolattal, hogy tudom hogy tudom, és cselekvéseim jól meghatározott terv szerint fognak folyni. Mintha éppen azt a kaotikus és kényszerítő irracionális próbálnám leplezni, ami az álombeli cselekvések egymásutánjára jellemző. Keresem ottlétem célját és ér-

telmét, de egyelőre nem találom meg. Mindenesetre bármi, ami ezután fog történni, egy feltételezett terv részeként fogható föl. És valóban: nemsokára kiderül, hogy egy ház előtt álldogálunk, ahonnan egy férfi jön ki. Távozása tervszerű, de bármi más történt volna, tervszerű lenne, hiszen a terv gondolata csak egy dzsóker, ami bármikor bevethető a képzetáramlás racionalizálása céljából. Ezzel a képzetáramlás tulajdonképpen fel is élénkült: szupertitkos akció – terv – ház – a házat elhagyó férfi – férj – feleség – fiatal nő. Ezek szerint csak itt lehet valami dolgunk. Ha az akció titkos, és a férj elhagyta a házat, akkor nagyobb biztonsággal titokban tarthatjuk teendőiket. Hogy mit is kell tennünk, az számomra akkor még mindig nem volt világos. Az mindenesetre körvonalazódott bennem, hogy valaminek a házzal kell kapcsolatban állnia, és ha a feleség otthon maradt, akkor őt kell „átverniük”. A kérdés csak az, hogy hogyan és miért. Ezek a kérdések viszont nem merültek föl bennem, hiszen álombeli egyetlen tudatom (single mindedness) önreflexióra képtelen és az aktuális történések által teljes mértékben le van foglalva. A fenti képzetáramlás és gondolati asszociációs folyamat jól szemlélteti az általam fentebb álomlogikának nevezett sajátos post hoc magyarázatok sorozatát, vagyis azt a jelenséget, hogy tervezés hiányában az agyam állandóan az őt érő ingerek és tudatomba touló képzetek értelmezésével és rendszerezésével van elfoglalva.

„Érdekes módon (álomban ezen nem csodálkozom), a ház udvarára nyíló kapu teljesen egy küszöbvel ellátott és félig beüvegezett bejárati ajtó formáját ölti. Mi mindannyian a széles küszöbön és akörül guggolunk, hogy az üvegen keresztül ne láthasson meg minket az áldozat. Most már biztosan tudom, hogy a nő az áldozat, mért gépfegyverek vannak nálunk, és a sikeres lövőállásokat próbáljuk megbeszélni (a küszöbön). Felmerül, hogy legjobb, ha valaki a küszöbön fekvé maradj (közben beesteledett és a lövészállások kipróbálásánál a pihenés feltételeit is figyelembe vesszük), mert így a nő, amikor kijön, az illetőt

átlépi anélkül, hogy ezt a sötétben észrevenné, és ez a személy kerül a legjobb lövőállásba. A küszöbön fekvő személy saját elhatározásomból én leszek, a többiek pedig a közelben húzódnak meg.”

Mint az álombeszámoló folytatása is jelzi, agyamat újabb ingerek érik, a tudatomba pedig újabb képzetek tolulnak, de most már minden „terv szerint” történik. A képzetek között vannak egészen oda nem illőek (bejárati ajtó kapu helyett) és különösek is, mint például a gépfegyverek, amik talán a „szupertitkos akcióra” adott asszociációk. Mivel rajtunk kívül nincs más, mint a feltételezett nő a házban, hát minden bizonnyal őt kell lelőniünk, és mint minden más, ez is terv szerint történik. Közben a képzetáramlásba mindig újabb elemek keverednek (sötétség – beesteledés – pihenés), amelyeket viszont sikeresen csatolok a történet gerincéhez. Az eredmény egy meglehetősen inkongruens gondolat, amit így ébrenlét alatt minden további nélkül bizarrnak ítélnék: a küszöbön fekvő pihenek és közben várom, hogy a szóban forgó nő, anélkül, hogy észrevenne, átlépi rajtam, és akkor majd lelőhetem.

„Egy idő után elfog a félelem, hogy talán mégsem lehet rajtam észrevétlenül átlépni, és észreveszem, hogy fehér rövidujjú pólóban vagyok, ami sötétben nagyon látszik. Erre csöndben odaszólok a közelben fekvő bandavezérnek (akit most már egyértelműen azonosítok egy barátommal, annak ellenére, hogy nem hasonlít hozzá), és a kezemmel fehéren világító ruháimra mutatok. Erre ő int, hogy eljöhetek onnan, de csak óvatosan. Lassan felemelkedem és vigyázva benézek az ajtó beüvegezett részén át az udvarra, hogy az áldozat nem lát-e meg. Amikor látom, hogy nincs veszély, elindulok más helyet keresni. Látom, hogy a többiek vetett ágyakban fekszenek, amik az utcát határoló falak bemélyedéseiben vannak elhelyezve az álcázás kedvéért. Látom, hogy minden ágy foglalt, ezért megpróbálok a főnök ágya alá rejtőzni. A hely azonban nagyon szűk, ezért kénytelenek vagyunk az egyszemélyes ágyon

osztokodni. Ekkor megjelennek a megbízók: két öreg csavargó, amolyan 35–40 év körüli jól öltözött alvilági alakok. Utasításokat adnak, amelyekben óvatosságra és az atombomba eltulajdonításának további halasztására intenek. Ekkor felöltik bennem, hogy a házból tulajdonképpen egy atombombát akarunk megszerezni, amit a férjnek sikerült egyedül előállítania.”

Mintha álomban felismertem volna az előbbi gondolat abszurditását, most jóvá akarom tenni olyasmire való hivatkozással (fehér póló), amit eddig észre sem vettem magamon, vagy mondjuk úgy, nem álmodtam magamra. Ennek ellenére továbbra is álommódban működik az agyam és számos abszurd elemet csempész a történetbe: egy ismeretlen külsejű személyt álomban barátomként ismerek föl, az utcán a falak bemélyedéseiben ágyak vannak, ráadásul megvetve. Ez utóbbi képzet egyenes irányú következménye lehet annak, hogy nemrég a „sötétség – beesteledés – pihenés” memória-file-ban „jártam”.

Az agyamat érő újabb kaotikus ingerek mehozozzák a várva-várt megoldást az akció tulajdonképpeni célját illetően. Alvilági alakok adnak nekünk utasításokat és egy atombomba eltulajdonításáról beszélnek, aminek fényében azután látszólag értelmet nyerhet az egész előző történet. Ha már atombombáról van szó, akkor nem csoda, hogy lövöldözni akarunk. De hogy kerül ide atombomba? Mivel az atombomba (akárcsak a gépfegyverek) valamiféle férfias világot tükröznek, nyilvánvaló, hogy az álom eddigi képzetei közül elsősorban a férjjel kerül kapcsolatba. Az álomlogika post hoc megfogalmazása: az atombombát a férj állította elő. Ezek a fordulatok újabb példái az álomlogika retroaktív racionalizálásának, szemben az éber értelem proaktív tervezésével. Mint látjuk, álunkban mindig avval vagyunk elfoglalva, ami addig történt, és mindig az aktuálisan tudatunkba toluló képzetsorokat próbáljuk a valóság elveihez igazítani.

„Ezután a megbízók az ágygal szemben, az út másik oldalán levő kertben bújnak el és pihennek le. Most megint nappal van, és

nekem eszembe jut, hogy a télikabátomat az áldozat ajtajához közeli fogason hagytam, és ez feltűnő lehet. A társak óvatosságra intenek, és én nagyon lassan, lépésről lépésre közelítem meg a fogast, ami az utca enyhe kanyarán túl, azonos oldalon van, ezért állandóan számíthatok rá, hogy valaki szembe jön és meglát. Végül sikeresen odaérek a fogashoz és lekasztom a kabátot. Gyorsan elillanok, mielőtt még felvenném. Látom, hogy a két megbízó elégedett arccal távozik a rejtekhelyéről, és arra gondolok, hogy egyszerre több tevékenységet hajttatnak végre, amelyek közül az egyik most sikerült és nekünk ehhez semmi közünk. Erős csalódást érzek annak kapcsán, hogy nem mindenben közösködünk, és ez a mi ügyünk csak egy a sok közül.”

Bármennyire sikerült is értelmes keretet biztosítani a történetnek, az álom álom marad. Számos újabb képzet tolul a tudatomba, amelyeket el kell helyezni az említett keretben. Bár az elhelyezés sikeres, a történet nem törik meg, mégis igen különös jelleget ölt. Ennek megfelelően az utca egyik oldalán kert van, nálam pedig télikabát. Kiderül az is, hogy az utca enyhén kanyarodik, és hogy az áldozat ajtaja előtt (az utcán) fogas van, amire én minden elővigyázatosság ellenére (ki tudja mikor) felakasztottam a kabátomat. Ezzel szemben kevésbé tűnik irreálisnak az éppen távozó megbízók elégedettségének értelmezése, és az ennek kapcsán érzett csalódás.

„A következő jelenet: egy moziban ülök, ahol egy groteszk humorú komédiát vetítenek. Ennek képsorai az előbbi jelenet folytatását képezik, és arra gondolok, hogy a fentiek csak filmjelenetek és nem valóságos jelenetek voltak. Az akció egyik tagja (a filmvászon) bekopog az előbb említett ajtón. Kinyitja egy alak, aki fejét leszámítva emberformájú. A feje azonban nem: nagyobb a kelleténél, fekete csillogó bőr fedi, a szájánál pedig apró fehér fogak villannak ki. Leginkább egy őshüllőhöz hasonlít, és mosolyog. Kitérő boldogsággal a „látogató” nyakába borul és öleli azt, ez utóbbi pedig undorodó arckifejezéssel tehetetlenül áll. A nézők

óriási nevetésben törnek ki. A továbbiakban a film egy valódi őshüllőt mutat, amint a nézőkre tekint és krokodilszerű szájával, apró fogait kivillantva mosolyog. Ezután csodálkozva tekint a saját hátsó felére, ami a szájához hasonlóan kettéválik és mozog. Újra kitérő nevetés a nézőtéren. Közben mintha többször is lát-nám, hogy a társaim használják a gépfegyvereket (a vászonon), de nem tudom, hogy lelőnek-e valakit. Egyre jobban tudatosul bennem, hogy csak néző vagyok és az eseményekben nem is vettem részt. Majd hirtelen megint aktív résztvevővé válok (eltűnik a mozihelyzet) és megismétlődik a kabát lekasztásának hosszú jelenete.”

Az álomnak ebben az utolsó részében a történet megtörik és jelentős váltás következik be. A felelevenedett képzetek és emlékek már amúgy is olyan szerteágazóak voltak, hogy csak nagyon nehezen fértek egyetlen történet keretei közé. Ha eddig a „terv” volt az a dzsóker, ami mindenféle post hoc értelmezést lehetővé tett, akkor most a „film” lett az. Ez az előbbinél is tágabb és biztonságosabb tájékozódási keret, hiszen a filmvászon bármi megtörténhet, és ettől a vászon valóságossága nem szenved csorbát. Emeljük ki álombeszámolómm ez utóbbi részének egyik, szerintem jellemző mondatát: „... arra gondolok, hogy a fentiek csak filmjelenetek és nem valóságos jelenetek voltak.” Lehet-e ennél jobban szemléltetni az álomlogika tipikus post hoc jellegét? Nem hiszem. Miután nagy nehezen kiderült, hogy hol is vagyok (vagyunk) és miért, a képzetáramlásom „elkalandozása” új magyarázatot tett szükségessé. Az egész történet horgonypontjává a filmvászon válik, mert csupán ez tudja összetartani azokat a jelentésbelileg csak nagyon áttételesen kapcsolódó képeket, amelyeket álmom eddig felsorakoztatott. A moziban ülés és a filmvászon képzetei tehát nem úgy épülnek be az álomba, hogy mondjuk, a szóban forgó utcán egy mozi is van, ahová bementem, vagy feladtam a ter végrehajtását és elmentem moziba. Ezek helyett álmodási üzemmódban levő agyam a folytonosság képi (és nem fogalmi) formáját

választotta, és a post hoc értelmezés újabb példáját szolgálta.

A fellazult tájékozódási keret (a film) azután mindenféle képzetáramlást „elfogadhatóbbá” tesz. Ennek megfelelően a házból nő helyett egy undorító, érzésem szerint inkább hím-nemű szörny jön ki, sőt később a ház is eltűnik és a film egy groteszk krokodilszerű lény egyszemélyes paródiájaként folytatódik. A felmerülő képzetek tartalmának természetesen személyes jelentése is van, de ehelyütt csak a formai aspektusokra hívom fel a figyelmet. Mivel a filmben vágások is előfordulhatnak, a fenti jelenetet néha társaim lövöldözésének a képe váltja fel. Bármennyire csak formai legyen is egy elemzés, azt elkerülhetetlenül meg kell állapítanunk, hogy az álom tartalma itt két külön egységre „szakadt”, amit formailag csak egy képzelt filmvásznon tud egyesíteni. Sőt később még ez a filmvásznon is „szertefoszlik”, és én megint a kabátomat igyekszem lekasztani a fogasról és megint titokban. Talán a moziból készülök távozni? Bizonyos értelemben igen, hiszen a kabátom lekasztása után elhagyom egyszemélyes álommozimat és fölbredek.

Tisztában vagyok azzal a bírálattal, ami egy pszichoanalitikusan képzett pszichológusban a fenti elemzés nyomán fölmerül: az álom formai elemzése nemcsak spekulatív, de egyben feltűnően személytelen is. Erre adott válaszom, hogy a formai (dramaturgiai) elemzés, ami az álmódban működő agy sajátos gondolatmenetére derít fényt, nem zárja ki a személyes jelentések és asszociációk föl kutatását. Így például a fenti álom egyes részletei (a kabát lekasztása, a könnyen észrevehető fehér póló, a középkorú alvilági alakok) konkrét eseményekhez kötődnek a saját életemben és önéletrajzi memóriámban, vagyis fokozottan személyes jellegűek. De ezeken az asszociációkon kívül az alvilágnak, a szupertitkos akciónak, az éjszakának, vagy nők fegyveres megtámadásának szintén személyes jelentése van számomra. Nyilván a képzetáramlás iránya is nagymértékben jelzi az egyén személyes szféráját és ebben az álomban ez is hosszan nyomon követhető. Ezeknek a szabad asszociációknak és sze-

mélyes jelentéstulajdonításoknak a felgöngyölítése azonban messze vezetne az álom itt tárgyalt sajátosságaitól (post hoc racionalizálás, single-mindedness stb.). Ez utóbbiak úgy viszonyulnak az álmotartalom személyességéhez, mint egy festőművész stílusa a festményein ábrázolt tartalomhoz: a tartalom pszichológiai elemzéséből és a művész személyiségének beható ismeretéből nem következik egyértelműen művészi stílusa. Ennek megfelelően az álmodó személyisége és személyes konfliktusai sem határozzák meg teljesen az álmódban működő agy sajátos gondolatmenetének legfontosabb összetevőit.

2.5.5. ÉRZÉKSZERV MODALITÁSOK

Az álmok formai sajátosságainak egyik döntő aspektusa túlnyomó mértékben vizuális jellegű. Újabb kutatások szerint az álommentáció vizuális jellege a REM-alvás jellegzetes fázisos jelenségeivel kapcsolatos. Amennyiben ezek a NREM-alvásban is megjelennek, úgy a NREM-mentáció is álomszerű lesz.

Egyes kutatók macskákkal kísérletezve megfigyelték, hogy az ébredési küszöb alatti hangingerek gyakran PGO-hullámokat és szemmozgásokat idézhetnek elő az alvás NREM-szakaszaiban is (Ball, Morrison és Ross, 1989). Ezt az összefüggést felhasználva más kutatók embereknél vizsgálták a szemmozgások és a vizuális látomások együttljárását az alvás NREM-fázisának 2. stádiumában (Conduit, Bruck és Coleman, 1996). Kombinált hang- és fényingerlést alkalmazva sikerült fokozniuk a vizuális álmokképek gyakoriságát, ami a fázisos jelenségek és a vizuális álmok kapcsolatát bizonyítja. Feltételezhetjük tehát, hogy a REM-alvásban azért keletkeznek sokkal nagyobb valószínűséggel vizuális álmok, mert az alvásnak ez a szakasza fázisos jelenségekben (szemmozgás-burstokban) nagyon gazdag. Itt érdemes ismét utalni arra a REM-alvás neurobiológiájának ismertetésekor már említett megfigyelésre, amely szerint a PGO-

hullámokat és szemmozgás-burstöket többnyire a hídi központok REM-on sejtjeinek burstszerű tüzelése előzi meg, ami kiváltó, illetve oki szerepét valószínűsíti a REM-alvás fázisos jelenségeinek létrejöttében (Hobson, 1988). Az álmok vizuális jellege tehát az agy álmodási üzemmódjának egy inherens sajátossága. Ezt azok a megfigyelések is valószínűsítik, amelyek a PGO-hullámok farmakológiájával kapcsolatosak. Ezek szerint a PGO-hullámok indukálására az agyi noradrenalin- és szerotoninszintet csökkentő farmakológiai ágensek (Ro 4-1284 és p-klorfenil-alanin) alkalmasak. Ugyanakkor e beavatkozásoknak a REM-arányt fokozó hatása is ismert (Scherschlicht, Schaffner és Haefely, 1986).

Ezekből a megfigyelésekből tehát két fontos következtetés vonható le. Egyrészt az a már említett összefüggés, ami a REM-alvás ideje alatti monoaminerg demoduláció és kolinerg stimuláció, valamint a PGO-hullámok, szemmozgás-burstök és a vizuális élmények között van. Másrészt pedig értelmezhetővé válik a vizuális élményekkel társuló mentális aktivitás REM-alvásra való korlátozódásának statisztikailag szignifikáns tendenciája. Ez utóbbi összefüggés nyilván csak statisztikai érvényű, álomszerű vizuális élmények gyakran a NREM-alvásban is előfordulnak, ami a fázisos fiziológiai jelenségek nem teljesen következetes megoszlásának tulajdonítható (l. Conduit, Bruck és Coleman, 1996; kísérletét).

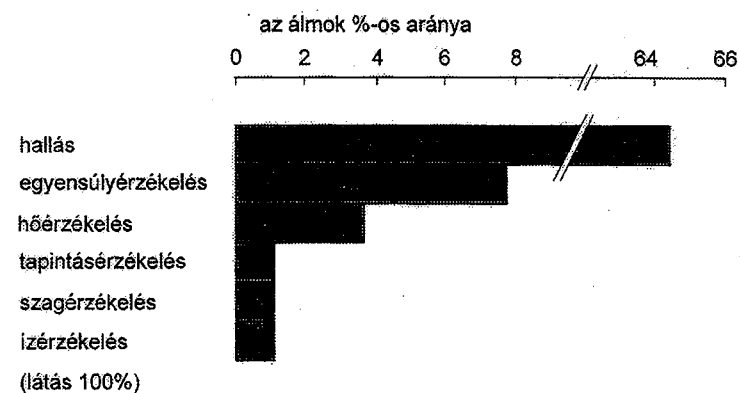
Az álmok vizuális kvalitása a vakon született személyeknél természetesen nem jön számításba. Az 5 éves korukig megvakult emberek álmai szintén nélkülözik a vizuális aspektusokat. Kb. 7 éves korra helyezhető az a kritikus idő, amikor a látás elvesztése már nem vonja maga után az álom vizuális összetevőinek teljes megszűnését: a 7 éves korban vagy azután megvakult emberek életük végéig változó mértékben vizuálisan álmodnak. A vakok álmaiban a tapasztalataiknak megfelelő érzékszervi benyomások dominálnak (Kerr, 1993).

A hallási képzetek, jöllehet gyakran előfordulnak álmainkban, korántsem mondhatók olyan kizárólagosaknak, mint a látásiak.

Egyes felmérések szerint az álmok 65%-a tartalmaz egyértelmű utalást arra, hogy az álmodó álmában valamit hallott (Hobson, 1988), míg mások ezt az értéket 80% körülinek találták (Meier, 1993). Mindkét felmérés megegyezik viszont abban, hogy vizuális összetevők minden álomban előfordulnak (leszámítva természetesen a születésüktől fogva vak vagy kora gyerekkorukban magvakult emberek álmait), valamint, hogy a hallás útján szerzett álombeli benyomások sokkal elmosódottabbak, mint a látás útján szerzettek.

A hallási képzeteknek az álmokban játszott viszonylag csekély szerepét az az eredmény is igazolja, miszerint az álomtartalmak alig 24,4%-ban voltak auditorosan is képviselve, a vizualitás tekintetében ez az arány 56%-os (Meier, 1993).

Az álmokban előforduló mozgásokkal más helyen foglalkozom (l. Az álommozgások 2.5.3.), a mozgás érzékelése mint önálló szenoros modalitás azonban ide tartozik. Az erre a kérdésre vonatkozó – tudomásom szerint egyetlen – kísérleti vizsgálat kinesztetikus és vesztibuláris érzeteket az álmok 8%-ában talált (McCarley és Hoffman, 1981).



2.11. ábra. A szenoros modalitások gyakorisága az álmokban

Az ún. ritka álombeli érzetek közé tartoznak a hőérzetek (az álmok 4%-ában fordulnak elő), a tapintási érzetek (1%), az íz-érzetek (1%) és a szagérzetek (1%).

A legritkább álombeli érzetünk különös módon a fájdalom. Álmunkban nem vagy csak nagyon ritkán érzünk fájdalmat, pedig az álom tartalma ezt gyakran indokolná (Hobson, 1988; Gleitman 1994). Ennek a jelenségnek újabban evolúciós előnyt tulajdonítanak abban az értelemben, hogy a fájdalom érzékelésének meg kell maradnia a valóság talaján, nem lehet egy álom része, mert általában létfontosságú dolgokat jelez. A fájdalmat okozó ingert el kell távolítani, illetve a fájdalom okát meg kell szüntetni, ehhez viszont föl kell ébredni. Ha az álmodó ilyenkor nem ébred föl, megkockáztatja, hogy örökre „elaludjon” (Gleitman, 1994). Ezzel szemben, ha az álomban gyakori lenne a fájdalom, akkor az gyakori ébredéssel járna, ami evolúciós szempontból szintén nem előnyös.

Ennek ellenére az enyhe, ébredési küszöb alatti intenzitású fájdalomingererek néha álombeli fájdalmat okozhatnak, a jelenlég azonban ritkaságszámba megy: minden 125 ilyen álomból egyben jelenik meg a fájdalominger, sokkal gyakoribbnak számít az inger „fájdalommentes” beépülése az álomba (Zadra és Mtsai, 1996).

2.5.6. AZ ÁLOMBELI BESZÉD

Annak ellenére, hogy az álmok tartalma döntően vizuális formában fejeződik ki, meglehetősen gyakorinak számít a párbeszéd vagy más szóbeli közlések által kísért álmokképek megtapasztalása.

Az alvás alatti mentális tevékenység verbális aspektusának egyik jellemző tendenciája, hogy a REM-alváshoz korlátozódik (Salzarulo és Cipolli, 1974). Pontosabban e szerzők azt tapasztalták, hogy a REM-alvásból való ébredéskor a kísérleti személyek gyakrabban számolnak be az álomban konkrétan elhang-

zott szintaktikus formulákról, mint a lassú hullámú alvásból való ébredéskor, amikor általában csak mentális tevékenységük szemantikai oldalát tudják felidézni. A kísérleti eredmények nem teszik lehetővé annak eldöntését, hogy a REM-, illetve NREM-mentáció valóban a beszéd szintaktikai oldalának részvétele szempontjából különböznek egymástól vagy pedig a NREM-alvásból való ébredéskor egy speciális emlékezeti zavar áll fenn, ami megnehezíti a konkrét verbális formulák felidézését (Popoviciu és Foisoreanu, 1994). Az említettek függvényében kézenfekvőnek tűnik, hogy a beszédet az ébrenlét mellett elsősorban a REM-alvásban tanulmányozták.

Az álombeli beszéd fenomenológiai vizsgálata azt a kissé meglepő eredményt hozta, miszerint az a szemantikai, szintaktikai és pragmatikai szabályoknak egyaránt megfelel, és csak az álmok 3,4%-ában tapasztalható valamilyen szempontból helytelen vagy bizarr beszéd (Meier, 1993).

A szemantikai szabályoknak való megfelelés azt jelenti, hogy az álombeli beszédben használt jelek (szavak) jelentése nem szenved módosulást a megszokott jel-jelentés kapcsolathoz képest, vagyis a szavakat helyesen használjuk a szándékolt közlés megfogalmazására. A szintaktikai szabályok a helyes mondatalkotásban jutnak kifejezésre. A pragmatikai szabályok az álombeli kontextusnak megfelelő nyelvhasználatot írnak elő, ami az álomban szintén megvalósul.

Az éber mentális tevékenységhez képest az álmokban nagyobb arányú a hangos beszéd és csak elenyésző mértékben jelentkezik belső beszéd (az álombeli hangos beszéd természetesen nem fizikai értelemben hangos, a szavak kiejtése szintén megálmodott jelenség) (Meier, 1993).

Az álombeli történetek zűrzavaros, bizarr jellegével szemben tehát a beszéd feltűnően helyes, jól megszervezett, és gyakran bonyolult mondatok formáját ölti.

Meier (1993) tanulmányozta a kétnyelvű személyek álmait az álombeli nyelv kiválasztását meghatározó tényezők feltérképezése céljából. A vizsgált személyek német-angol nyelvűek vol-

tak, és több éjszakát töltöttek egy alváslaboratóriumban, megfelelő mennyiségű, standard körülmények között begyűjtött álombeszámoló rögzítése céljából.

A vizsgálat egyik eredménye az volt, hogy a személyek nagyjából egyenlő arányban használták az anyanyelvüket és a második (életük során később elsajátított) nyelvet álmaikban. Más álombeli szereplők által beszélt nyelvek szintén azonos arányban oszlottak meg.

Továbbá az álombeli nyelvet az elalvás előtt használt nyelvel mintegy elő lehetett „hangolni”, vagyis az emberek hajlamosak álmaikban olyan nyelven beszélni, amilyen közvetlenül elalvás előtt beszéltek. Ez a hatás azonban csak korlátozott érvényű, mert általában nem hágja át az álombeli tartalom és kontextus, valamint a beszélt nyelv összeállításának befolyását. Azaz álmaikban is olyan nyelven vagyunk hajlamosak beszélni, amilyen hasonló helyzetben ébren beszélünk.

Mindent egybevetve tehát az álombeli beszéd meglehetősen realiztikus mind tartalmi és formai, mind pragmatikai szempontból. Ez utóbbira a két nyelvet beszélő emberek álmai is jó példa.

2.5.7. AZ ÁLMOK FELEJTÉSE

Az álmodás és a REM-alvás kapcsolatának felismerése egészen új megvilágításba helyezte az álmainkra való emlékezés problémáját. Mivel a laboratóriumi vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy egy éjszaka folyamán 90 perces ritmusokban álmodunk (kb. 4-5-ször), az álmok elfelejtése mindennapi, sőt mondhatni fiziológias jelenség. Egy éjszaka alatt lejátszódó 4-5 álmlátásból tehát legjobb esetben is csak egy, nagyon ritkán két álomra tudunk visszaemlékezni, míg a többi örökre a felejtés áldozata. Az álmok rendeltetése tehát nem lehet az, hogy visszaemlékezzünk rájuk. Amióta ismerjük az agy álmodási üzemmódjának fő irányvonalait, ez a jelenség kevésbé számít

különlegességnek. A monoaminerg modulációt nélkülöző agy ugyanis nincs olyan üzemmódban, amelyben emlékezeti megőrzésre parancsot kaphatna (Hobson és McCarley, 1977; Hobson, 1988). A tanulás és az emlékezés valamennyi neurobiológiai megközelítése kiemeli e monoaminerg (noradrenerg és szerotoninerg) moduláció szükségességét a memorizálás vagy bevésés megvalósulása szempontjából.

Az a tény, hogy az álmokra való emlékezés elvi lehetősége mégis fennáll az ébredéskor megváltozott üzemmódnak tudható be. A hirtelen ébresztés ugyanis gyakoribb álombeszámolókat produkál, mint a fokozatos ébresztés, leszámítva azokat az eseteket, amikor a hirtelen ébresztés fájdalmas ingerrel történik (Shapiro és mtsai, 1964). Ez tehát úgy értelmezhető, mint a figyelem és az emlékezeti bevésés az éppen zajló álomtartalomra vagy a külső fájdalmas ingerre irányulásának eredménye. Gyakorlatilag ezen az elven alapul az alváslaboratóriumokban nyert álombeszámolóknak a természetes körülményekhez viszonyított igen magas aránya.

Az alváslaboratóriumokban és a természetes körülmények között nyert álombeszámolók azonban, némileg meglepő módon, nemcsak mennyiségileg, hanem minőségileg is különböznek egymástól. Nevezetesen a természetes körülmények között felidézett álmok élénkebbek, több emocionalitást tartalmaznak, és bizarrabbak, mint a laboratóriumi körülmények között felidézettek (Domhoff, 1969). Ez a felismerés vezetett el az ún. kiemelkedési hipotézis („saliency hypothesis”) megfogalmazásához, amely szerint természetes körülmények között elsősorban azokra az álmainkra tudunk visszaemlékezni, amelyek valamilyen okból magukra vonják a figyelmet, tehát „kiemelkednek” a mindennapi tapasztalataink sorából (Cohen, 1974a).

A kiemelkedési hipotézist ma számos kísérleti adat támogatja. Így például az álmaikra gyakran és ritkán emlékező személyek laboratóriumi körülmények között nyert álombeszámolóinak összehasonlítása szignifikáns különbséget eredményezett az

élénkség (szenzoros tapasztalatok gyakorisága), az emocionális (pozitív vagy negatív érzelmi töltés), a bizarrság (hihetőség, valószínűség, furcsaságok) és az aktivitás (az események egymásutánjának gyakorisága) tekintetében (Cohen, 1974a). A különbség azt jelentette, hogy természetes körülmények között az álmaikra gyakran emlékező személyek álmai kiemelkedőbbek (élénkebbek, emocionálisabbak, bizarrabbak és aktívabbak) voltak, mint az álmaikra ritkán emlékező személyeké. Az álmokra való emlékezés mértékében mutatkozó egyéni különbségek tehát, legalábbis részben, magából az álmok milyenségéből vagy az álmodási stílusból adódnak.

A következő felmerülő kérdés természetesen az, hogy mi határozza meg ezt az álmodási stílust, vagy mi az oka annak, hogy egyesek különösebb vagy kiemelkedőbb álmokat látnak, mint mások. Ezekre a kérdésekre nem sikerült egyértelműen választ adni, az azonban minden kétséget kizáróan kiderült, hogy az álmaikra gyakrabban emlékező, tehát kiemelkedőbb álmokat látó személyek éber állapotban is élénkebb képzeleti tevékenységgel jellemezhetők, mint az álmaikra ritkán emlékező személyek (Hiscock és Cohen, 1973; Richardson, 1979). A fenti eredményekkel összhangban azt is megfigyelték, hogy az álmok kiemelkedőségében és felidézésük gyakoriságában a képzőművészeti és mérnöki szakok diákjai is különböznek egymástól (Cohen és McNeilage, 1974). Továbbá az elalvás előtti hangulat is befolyásolja az álmok kiemelkedőségét és a rájuk való emlékezés gyakoriságát. Ennek megfelelően az intenzív negatív emocionális állapotok negatív emocionális tónusú és kiemelkedő álmokhoz vezetnek azoknál a személyeknél, akiknek az önbizalma alacsony szintű (Cohen, 1974b, c).

Mindezeketől a kísérleti eredményektől eltekintve, meg kell említeni azt a hétköznapi megfigyelést is, miszerint az álmok iránti érdeklődés fokozásával felidézésük gyakoriságát is fokozni lehet. Így például a pszichoterápiás kezelés idején a kezdetben „ritkán álmodó” személyek „gyakran álmodókká” válnak az-

által, hogy álmaik tartalma érdekelni kezdi őket (Halász, 1982). Feltételezhető, hogy ezekben az esetekben a figyelem befelé irányulásának egyfajta készsége alakul ki az ébredést követő és az álmokra való emlékezés szempontjából kritikus másodpercekben.

2.6. Az álmok tartalma

2.6.1. ITERATÍV JELLEG

A modern álmok kutatás korai megfigyelései közé tartozik az egymás utáni álmok tartalmi koherenciájának felderítése. Később az is kiderült, hogy nemcsak ugyanazon éjszaka REM-alvási fázisai alatt zajló álmotevékenység vonatkozik részben azonos dolgokra, hanem a NREM- és REM-mentáció tartalmi is jelentős mértékben egybeesnek (Legewie és Ehlers, 1972). Ez azt jelenti, hogy egy éjszaka alatt néhány meghatározott dologra gondolunk és ezekről is álmodunk, az álmok tartalma tehát mégsem teljesen kaotikus, hanem egyes témák köré csoportosul. Egyelőre semmilyen konkrét elképzelés nem született meg ennek a tartalmi sajátosságnak az okáról és mibenlétéről, azt azonban sikerült igazolni, hogy nem az egy éjszaka alatti többszöri ébresztés módszertani műtermékéről van szó. Eredetileg ugyanis elképzelhető volt egy olyan mechanizmus is, ami az éppen folyó álmotevékenység ébresztéssel történő megszakítása után mintegy újra kezdte a megszakított témát. Van azonban legalább egy olyan kísérlet, ami meggyőzően bizonyítja, hogy az alvás alatti mentális tevékenység iteratív, és az egymás utáni álmokban előforduló közös témák ennek a sajátosságnak, nem pedig az újrakezdés tenenciájának tudhatók be. Ha az alváslaboratóriumban alvó kísérleti személyeket egy éjszaka alatt többször ébresztik föl, akkor az álmotartalmakban

jelentkező újrakezdési tendencia az egymás utáni ébresztések-ből nyert beszámolók esetében tapasztalható fokozottabb tematikus azonosságban tükröződik. Ehelyett azonban a kutatók azt tapasztalták, hogy nincs különbség az egymás utáni és nem egymás utáni ébresztésekkor nyert álmobeszámolók tartalmi összefüggései tekintetében, amennyiben ezek egyazon éjszaka álmaira korlátozódtak. Az újrakezdés tendenciája tehát nem volt tetten érhető, az iteratív jelleg azonban annál inkább, vagyis a vizsgált önkéntesek álmai egy adott éjszakán néhány fő téma köré csoportosultak, azaz meghatározott dolgokkal „foglalatoskodtak” (Cipolli és mtsai, 1987).

2.6.2. KÍSÉRLETI PRÓBÁLKOZÁSOK, TARTALMI KATEGÓRIÁK

Az álmok tartalmát leíró módon jellemző vizsgálatok főbb következtetéseit Davidoff (1987), valamint Papalia és Olds (1985) nyomán összegzem.

Az álmok tartalmi összetevői a mindennapi tapasztalatot tükrözik.

A legtöbb álombeli helyszín furcsa módon nem a természetben vagy a szabadban, hanem a lakásban van, ami többnyire nem az álmodó sajátja, hanem az ismert lakások sajátosságainak kombinációi (sűrítései). Gyakoriak a nappaliban zajló álombeli történetek, ezt követik a hálószoba, a konyha, a lépcsőház, az alagsor, az ebédlő és az előszoba. A fenti megfigyelések érvényessége természetesen a mintavételi részrehajlás miatt korlátozott, a megállapítások ugyanis tipikusan amerikai vagy nyugat-európai viszonyokat tükröznek. Nem valószínű ugyanis, hogy valaki a nappaliban zajló történetekről álmodjon, ha sohasem járt nappaliban vagy esetleg azt sem tudja, hogy mi az, mint ahogy az sem valószínű, hogy egy bantu néger álombeli történeteinek leggyakoribb színhelye a lakás legyen.

Van azonban más olyan megfigyelés is, ami további kutató-

sokra érdemes; például az, hogy a nők álmai gyakrabban zajlanak „házon belül”, mint a férfiak álmainak történései. Továbbá a férfiak gyakrabban álmodnak férfiakra (általában közeli barátaikról), a nők álmaiban viszont a két nem képviselői egyenlő mértékben vannak képviselve. A férfiak és a nők álmai között különbségeket talált Waterman, De Jong és Magdelijna (1986) vizsgálata is, amelynek tanúsága szerint a fizikai agresszió sokkal gyakoribb a férfiak, mint a nők álmaiban. Ugyanakkor az agresszivitással jellemezhető társas érintkezések (pl. veszekedés) és az álmodó által kezdeményezett bármilyen nemű agresszió inkább a férfissággal, mint a tulajdonképpeni biológiai nemmel függ össze, azaz a férfias nők is álmodnak ilyesmire, de a nőies férfiak nemigen.

Az álombeli szereplőkre vonatkozóan elmondható, hogy ezek leggyakrabban az álmodó személlyel közeli kapcsolatban állnak; minden 10 álombeli szereplőből általában 4 idegen. Az álmoknak csak 15%-a ábrázolja az álmodó személyt egyedül.

Az álmok érzelmi tónusa gyakrabban negatív mint pozitív. Az álombeli cselekedetek sorában az ellenségesek 2:1 arányban viszonyulnak a barátságosokhoz. A harag, az aggodalom és a félelem az álmok 64%-át jellemzi, míg a boldog álmok aránya mindössze 18%-os.

La Berge, Kahan és Levitan (1995) vizsgálata szerint az álmok korántsem nélkülözik olyan nagy mértékben a kognitív cselekedeteket, mint ahogy azt elsőre hinnénk. A spontánul (nem laboratóriumi körülmények közötti ébresztéssel) felidézett álmokban gyakorinak találták az alternatívák közötti megfontolt választást (a személyek 49%-ánál), a reflexiót (81%), a szándékosságot, a nyilvánosság előtti és a személyes öntudatos-ságot stb. Vizsgálatuk módszertani gyengesége viszont, hogy a személyek egy része az álmok iránt különösképpen érdeklődő speciális csoport tagjai voltak, ami valószínűsíti az ún. világos álmoknak a megszokottnál nagyobb gyakoriságát. Talán ez a tényező lehet az oka a reflexió és az öntudatoság különösen nagy gyakoriságának a vizsgált személyek álmaiban. Minden-

esetre az álmok jelentősen különböztek az éber mentális aktivitástól a megfontolt választások, a nyilvánosság előtti öntudatoság és az emóciók gyakoriságának tekintetében. Az utóbbit az álmokban, az előbbi kettőt pedig az éber mentális tevékenység során találták gyakoribbnak.

Hartmann (1996) intellektuális munkát végző személyek álmait vizsgálva azt találta, hogy ezekben az álmokban az olvasás, az írás és a gépelés (számítógéppel vagy írógéppel) kevésbé prominens, mint a vizsgált személyek mindennapjaiban. Ez a fordított összefüggés a szerző szerint összhangban van azzal a nézettel, miszerint az álmodás során a kognitív rendszer és az emlékezeti-neurális háló szélesebb spektrumában alakulnak ki kapcsolatok. Ez a fajta kogníció a napközben igénybe vett centrális és a használaton kívüli perifériás egységeket egyaránt bevonja az álomnak nevezett mentális tevékenységbe. A jelenség más megközelítéseiről az alvás és a REM-alvás funkcióinak tárgyalásakor lesz bővebben szó.

Ezzel egybehangzó az a megfigyelés, amely szerint a REM-alvásban keletkező álmok tartalmi összetevőire adott szabad asszociációknak csak kb. fele önéletrajzi vonatkozású. Az asszociációk másik fele a személy általános ismeretrendszerét képező szemantikus memóriában helyezhető el. Ugyanakkor mind a NREM-mentáció, mind a hipnagóg hallucinációk esetében az asszociációk döntő többsége önéletrajzi, vagyis az epizodikus memória része (Cavallero és Cicogna, 1993; Cavallero, Cicogna és Bosinelli, 1986). Ez az eredmény is azt mutatja, hogy az álmok a memóriarendszer széles spektrumára alapozva az ismeretek igen változatos formáit involválják, és nem korlátozódnak a napközben lejátszódott és a személy által megtapasztalt események egyszerű újrajátszására.

Mint az eddigi bemutatott vizsgálatokból is kiderül, az álmok tartalmának kutatása még meglehetősen távol van a pszichobiológiai integrációtól. Az élettani és tartalmi változók összefüggéséről még meglehetősen keveset tudunk.

Ennek az összefüggésnek a kutatása biztató eredményeket

hozott az álombeli arcképzeteknek és az emócióknak az EEG-koherenciával való együttjárása tekintetében. Az interhemiszférikus EEG-koherencia az agy funkcionális konnektivitását méri, ezért feltételezhetően együtt jár a jobb agyfélteke által előidézett érzelmi állapotok és arcképzetek bal agyfélteke által megvalósított narratív-szervezési folyamatokkal való integrációjával. REM-alvásból való ébredéskor begyűjtött 75 álombeszámoló ilyen irányú vizsgálata valóban pozitív korrelációt eredményezett az expliciten ábrázolt arcú álombeli szereplők aránya és az interhemiszférikus EEG-koherencia mértéke között. Az összefüggés a lassú théta-hullámok sávjában volt a legszembeszökőbb. Az álmodó személy által átélt negatív érzelmek gyakorisága szintén pozitívan korrelált az interhemiszférikus EEG-koherenciával, de a korreláció nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. Ezzel szemben a más álombeli szereplőknek tulajdonított negatív érzelmek gyakorisága az interhemiszférikus EEG-koherencia mértékével negatívan korrelált (Nielsen és Chenier, 1996). Ez utóbbi eredmény mindenesetre bizonytalan érvényességű, mert egy korábbi vizsgálat eredménye szerint a szóban forgó korreláció is pozitív volt (Nielsen és mtsai, 1994).

Más vizsgálatokban az álmodásnak, pontosabban a REM-fázisnak a koherens 40 Hz-es magnetoencefalográfias hullámokkal való együttjárását figyelték meg. Mivel ugyanez jellemzi az ébrenlét állapotát is és ugyanakkor ez a magnetoencefalográfias hullám a delta-alvás idején csak igen korlátozott mértékben tapasztalható, a kutatók azt feltételezték, hogy a kogníció (mentális tevékenység) egy élettani korrelátumáról van szó (Llinas és Ribary, 1993; Ribary és mtsai, 1993). A kogníció és a koherens 40 Hz-es magnetoencefalográfias hullámok szükség-szerű együttjárásának feltételezése azonban nem igazolódott be, mert a hipnagóg hallucinációk formáját öltő alváskezdeti intenzív mentális aktivitás nem jár együtt a szóban forgó hullámokkal (Germain és Nielsen, 1996).

Az álmok tartalmát kísérletileg vizsgáló kutatók az álomtartalom befolyásolásának lehetőségét és feltételeit is vizsgálták.

Ezekből a kísérletekből levonható néhány általános következtetés. Ennek megfelelően az álomtartalom egyes személyeknél elalvás előtti hipnotikus és nem hipnotikus szuggesztióval befolyásolható. Továbbá a szuggerált tartalom mellett vagy helyett gyakran maga a kísérleti helyzet, a laboratórium vagy a kísérletvezető személye inkorporálódik az álmokban (Campbell-Walker és Johnson, 1974).

Az álomtartalom természetesen az önszuggesztióra is fogékony lehet. Az egyik kísérletében például a tudatos vágyaknak az álomtartalomra gyakorolt hatását követték nyomon. Ennek érdekében az ún. Q-válogatás pszichológiai módszerével megállapították a kísérleti személyek azon vágyott személyiségtulajdonságait, amelyek tekintetében az én – ideális én diszkrepancia a leghangsúlyosabb. Gyakorlatilag személyre szólóan kiválasztották, hogy a kísérlet résztvevői milyen személyiségtulajdonság tekintetében szeretnének a leginkább megváltozni. Elalvás előtt megkérték őket, hogy tudatosítsák és verbalizálják vágyaikat (pl. „szeretnék bátrabb lenni”). Az ilyen módon, belső beszéd útján ismételtetett vágyott személyiségtulajdonságok vak bírák szerint hangsúlyozottabban jellemezték a REM-periódusok utáni ébresztéssel begyűjtött álombeszámolókat, mint az ugyancsak nagy diszkrepanciát jelző, de elalvás előtt nem ismételtetett melléknevek, vagy a semmiféle diszkrepanciát nem jelző és nem is ismételtetett melléknevek (Cartwright, 1974b).

Valamivel realisztikusabbak azok a kutatások amelyek a napközben szerzett ismereteknek az álomba való beépülését követik nyomon. Ezzel kapcsolatban már Freud (1900/1986) megfigyelte, hogy minden álomban fellelhető legalább egy ún. nappali maradvány, ami az előző napon történt valamely eseményt vagy az azzal kapcsolatos gondolatot tükrözi.

Általában úgy vélik, hogy a stresszt keltő ingerek által előidézett élmények nagyobb valószínűséggel válnak álmaink részeivé, mint az érzelmi szempontból semleges tapasztalatok. Ezt olyan kísérletekben is igazolták, ahol maga az inger nem volt stresszt keltő, de időben egybeesett egy más eredetű stressz-

állapot átélésével. Amennyiben ez az egybeesés nem állt fenn, úgy az inger ritkábban jelent meg az álmokban (Cipolli és mtsai, 1986).

Az elalvás előtt látott szorongást keltő filmek jeleneteivel kapcsolatos álomélményekről a kísérleti eredmények rendkívül szórványosak. Az egyik kísérletben elalvás előtt egy brutális, testi megcsonkításokat bemutató filmet vetítettek le a kísérleti személyeknek. A film jelenetei áttételes formában jelentek meg az álmokban, de ezek is csak akkor, ha alvás közben a film hangfelvételeiből játszottak vissza részleteket a kísérleti alanyoknak (DeKonick és Koulack, 1975). Más kísérletekben, ahol nem alkalmaztak visszajátszást, nem mindig sikerült igazolni a stresszt keltő ingerek gyakoribb álombeli inkorporációját (pl. Berger, Riemann és Lauer, 1986). Végül van olyan megfigyelés is, amely szerint az inkorporáció a filmekre adott eredeti érzelmi válaszok függvénye (Goodenough és mtsai, 1975).

Ezek a kísérleti eredmények arra utalnak, hogy az ingerek érzelmi értéke vagy a nappali tapasztalatok emocionális tónusa nem befolyásolja erőteljesen az álomtartalomba való beépülésük folyamatát. Van ugyan némi arra utaló bizonyíték, hogy ezek a fokozott érzelmi értékű ingerek fokozottabb mértékben tarthatnak számot az álombeli megjelenítésre, de ez a hatás távolról sem magyarázza az álomtartalom sokszínűségét. Úgy látszik tehát, hogy az álmok tartalma nem annyira külső meghatározottságú, mint amennyire azt a ma rendelkezésre álló kísérleti lehetőségek sugalmazzák. Természetesen módszertani probléma lehet az is, hogy az eredeti inger vagy élmény által kiváltott gondolati asszociációk álombeli megjelenítését már sokkal nehezebb nyomon követni, mint a direkt inkorporációt. Vagyis az álomtartalmak kísérleti befolyásolásának szakirodalma a mai napig nem képes válaszolni a Freud (1900/1986) által feltett kérdésre, amely a külső ingerek egyénenként eltérő mértékű és formájú álombeli megjelenítésének okára vonatkozik.

Vannak kísérletek, amelyek az újonnan szerzett tapasztalatoknak az érzelmi értéküktől független inkorporációját vizsgálják. Klasszikusnak számít az a módszer, amelynek a keretében a személyek vizuális inverziót okozó szemüveget viselnek. Ezek a szemüvegek 180°-kal elfordítják a tárgyak vizuális képét. Ebben a feje tetejére állított világban a kísérleti személyeknek gyakorlatilag minden új, a kialakult készségeket újra kell tanulni, és a cselekvés természetesen nehézkes. Prévost és DeKonick (1986) nyolc kísérleti alannyal dolgozva, egy teljes napi inverzió álmotartalmakra gyakorolt hatását vizsgálták. A 8-ból 4 személy álma tartalmazott egyértelműen vizuálisan invertált (a fejük tetejére állított) dolgokat. Továbbá az álmokban a személyek saját átlagukhoz képest több mozgásos ügyetlenkedést tanúsítottak, és ritkák voltak azok az álmok, amelyekben az álmodó személy aktívan részt vett. Azt is megfigyelték, hogy a „fordított világ” gyakori volt az inverziót okozó szemüveg hordása utáni második éjszaka álmaiban is, jóllehet ezt megelőzően már nem hordták.

Az újonnan szerzett tapasztalatok tehát bizonyos mértékben – és tegyük hozzá: egyénenként eltérő formában – szintén helyet kapnak az álmotartalomban.

Az álmotartalom kísérleti befolyásolásának egyik önálló módszerét az alvás alatti ingerlés képezi. Erről már volt szó a „Formai elemzés és álmologika” című részben (2.5.4.). Ehelyütt csak azt az ott már említett sajátosságot emelem ki, amely az ingerek önkényes és többnyire téves azonosításában áll. Az ingert az arra adott asszociáció helyettesíti az álomban. Ez a jelenség jól szemlélteti azt az általános következtetést, amelyik az álmotartalom kísérleti befolyásolásából nyert tapasztalatok alapján vonható le. Az ingerekkel ugyanis nem közvetlenül az álmotartalmat határozzuk meg. Az álmotartalom kérdése tehát nem a külső befolyásolás feltételeinek felsorakoztatásával, hanem egyfajta öntörvényűség elismerésével zárul. Ha az ébresztőóra hangja egyik reggel kakaskukorékolásként, másik reggel pedig tányércsörömpölésként épül be az álmunkba, akkor jogosan felvet-

hető a kérdés: a kakaskukorékolás élményét az ébresztőóra vagy az agyunk idézte elő? Nyilván mindkettő együtt, de ebből az is következik, hogy az álmotartalmak saját dinamikája meghatározó a külső ingerekkel szemben. Ha nem így lenne, akkor az ébresztőórát minden reggel kakasként azonosítanánk, és egy film megtekintése azonos álmokat idézne elő különböző embereknél. Mint láttuk, e két utóbbi megállapítás közül egyik sem igaz, ezért az álmotartalmak eredetét nem csak, és főleg nem a külső ingerekben, hanem elsősorban az álmodó agyában kell keresnünk. Bár ez a kutatási trend még meg sem született, mégis a fenti megállapításnak van egy nagyon fontos következménye: az álmok személyes jellegének elismerése. Mivel minden agy teljes mértékben egyedi, ezért az általuk alkotott álmok szintén azok.

2.6.3. SZEMÉLYES JELLEG

Voltaképpen az álmok személyes jellege olyan nyilvánvaló igazság, hogy első ránézésre kár vesztegetni rá a szót. Hisz valójában minden megnyilvánulásunk egyedi, és magán viseli személyiségünk alapvető vonásainak hatását. Mindenki a maga módján és a rá jellemző módon tévézik, eszik, ír, beszél, barátkozik, álmodik stb. Az álmot azonban annyira mentes mindenféle külső kötöttségtől és meghatározó tényezőtől, hogy kizárólagosan intrapszichés megnyilvánulásként kell elkönyvelnünk. Az észlelés folyamatában például a személyes jegyek eltörpülnek az objektív valóság mögött, ezért nehéz is felismerni őket. Vagy próbáljon meg valaki akkor tévézni, amikor elromlott a készüléke, esetleg egyéni módon szakadó esőben sétálni. Ezekben a megnyilvánulásokban tehát nehéz felismerni a személyes jegyeket, mert az objektív tényezők mintegy kölcsönhatásba lépnek a személyiségi változókkal. Álmunkban azonban a televíziókészülék meghibásodása vagy a szakadó eső szintén agyműködésünk termékei csupán, e tények esetleges jelentései szintén saját személyiségünkben gyökereznek. Olyan kérdéseket lehet

feltenni tehát, mint például: „miért romlott el a televízió?“, „miért pont akkor, és nem máskor szakadt meg a műsor?“, „ha a készülék nem romlott volna el, az adás mivel folytatódott volna?“, vagy: „miért pont az adott útszakaszon és nem máshol eredt el az eső?“, „miért nem sütött inkább a nap?“ stb. A valós világban ezekre a kérdésekre nyilván elektrotechnikai és meteorológiai válaszokat lehet adni, az álmokra vonatkozóan azonban a válaszok pszichológiaiak. Az ilyenszerű kérdésekre adott válaszok természetesen a pszichoterápiás munka termékei. A válaszok, akár csak a kérdések, teljes mértékben egyénre szabottak, ezen a területen nemigen találunk általános érvényű igazságokat. Így például mást jelenthet horgászatról álmodni egy szenvedélyes horgásznak, mint mondjuk a feleségének, aki évek óta kénytelen volt végignatkozni ezeket a túrákat.

Mint a bemutatott példákban is kiderül, az álmok személyes jellegének kérdése közvetlenül vezet el az álomfejtés problematikájához, ami a személyes jelentés feltárásának a módszereire vonatkozik.

2.6.4. ÁLOMFEJTÉS – MIRE JÓ ÉS MIRE NEM?

Mintegy száz évvel ezelőtt Sigmund Freud, bécsi ideggyógyász, neurotikus pácienseivel beszélgetve megfigyelte, hogy az ő álmaik gyakran tartalmaznak különböző rejtett utalásokat az őket foglalkoztató problémákra. Korábbi megfigyelései szerint ez a kényszeres, fóbias vagy hisztériás tünetekre vonatkozóan is érvényes volt, ezért úgy tekintette az álmot, mint abnormális lelki képződmények sorának első tagját. Ennek az álláspontnak már egyenes következménye volt az álomfejtés módszere: az álomtartalmakra adott szabad asszociációk vizsgálata. Ezzel a módszerrel azután az első ránézésre értelmetlennek tűnő álmokat is el tudta helyezni páciensei érzelm- és gondolatvilágában, ami tulajdonképpen az álmok értelmének feltárását jelentette. Az így szerzett tapasztalatait, és az ennek alapján megalkotott el-

méletét ismertette az „Álomfejtés” című korszakalkotó művében (Freud 1900/1986).

Freud egyik nőtetege például azt álmodta, hogy nővérének egyetlen gyermeke meghalt. Az analízis során már előzetesen kiderült, hogy a páciens nővérének másik gyermeke néhány évvel az álom előtt valóban meghalt, és temetésekor alkalom adódott egy hön óhajtott személy vizontlátására. A szóban forgó álom tehát egy újabb vizontlátás vágyának álcázott kielégülése volt.

Az álomtartalmakra adott szabad asszociációk általában a közömbösnek vagy értelmetlennek tűnő álomtartalmak rendkívüli személyes jelentőségére derítenek fényt; ennek az elemi azután a pszichoterapeuta és a páciens együtt igyekeznek összeilleszteni. A végső jelentéstulajdonítás mikéntje már erőteljesen függ a pszichológus elméleti beállítottságától. Freud és követői például mindig egy elfojtott és kielégítetlen vágy többé vagy kevésbé álcázott és szimbolikus kielégülését keresték az álmokban. A freudi iskola egyik legkiemelkedőbb disszidense, Carl Gustav Jung a vágyteljesülés helyett inkább a kompenzációt ismerte fel az álmok lényeges jegyeként (Jung, 1964/1993). Ez valamiképpen a pszichés teljesség elérését és fenntartását célzó általános tendenciával lehet kapcsolatban, mert a valamilyen szempontból mutatkozó egyoldalúság ellensúlyozását igyekszik elérni. Valójában egyik elképzelést sem sikerült bizonyítani; vannak tipikus vágyálmok, tipikus kompenzációs álmok, vagy olyanok is, amelyek mindkét értelmezést könnyedén lehetővé teszik.

A klinikai gyakorlatban a különböző álomfejtési módszerek általában könnyebben megférnek egymás mellett és jobban is illeszkednek egymáshoz, mint a különböző elméleti álláspontokat taglaló könyvekben. Mivel a személyiség megismerése nem kizárólag az álomfejtésből szerzett információkon alapul, gyakran elégségesnek bizonyul a fokozott személyes jelentéssel bíró szabad asszociációknak a földerítése ahhoz, hogy az álom jelentése az álmodó előtt világossá váljon.

A 2.6.3. alpontban utaltam arra, hogy az álmok tulajdon-

képpen a személyiség autonóm megnyilvánulásai, és ezért elemzésük fontos támpont lehet a személyiség megismerésében. Az álom valójában egy projektív személyiségteszt, ahol az ingereket egyes kéreg alatti központok öntörvényű működése képezi alvás közben. Ebben a mai ismereteink szerint strukturálatlan ingerhelyzetben próbál agykérgünk struktúrát teremteni. Az, hogy mit vél felfedezni az ingerek okaként, természetesen önmön mivoltunkat fejezi ki. Számos olyan személyiségteszt forog közkézen a pszichológiai gyakorlatban, amely hasonló alapelvvel működik. A Rorschach-teszt főlvételekor például a vizsgálati személynek szabálytalan tintafoltokról kell elmondania, hogy azok mihez hasonlítanak vagy mit vél fölfedezni bennük. A Tematikus Appercepciók Teszt (TAT) különböző képeihez a vizsgálati személynek egy történetet kell kitalálnia.

Az álmok elemzése tehát közelebb vihet bennünket az álmodó személyiségének megismeréséhez. Az alapvető logikai tévedés azonban az, amikor az álomfejtés különböző módszereit alkalmazva az álomfolyamatok lélektanába, vagy ha úgy tetszik, elméletébe vélünk bepillantást szerezni. Mert az a tény, hogy az álomtartalmak személyes jelentéskontextusát szabad asszociációkkal és esetleg kollektív szimbólumokkal körbeírtuk, nem jogosít fel bennünket az álom keletkezésének folyamatáról szóló elméletek megalkotására. Igaz ugyan, hogy már Freud közöl egy elképzelést az álmok keletkezéséről, de hangsúlyozza, hogy elméletét csak „jobb híján” alkotta meg, amit a későbbi ideglettani ismereteknek kell majd felváltaniuk. Freud követői és a freudi iskola disszidensei nemigen vettek tudomást erről a kitételről, és elméleti megállapításaikat mint bizonyított törvényszerűségeket ismertették, holott ezek a bennük szereplő fogalmakkal együtt csak feltételezések voltak.

Vajon a Rorschach-teszt tintafoltjaira vagy a TAT-képekre adott válaszok utólagos elemzése feltárhatja-e azokat a folyamatokat, amelyek az illető válaszok létrejöttéhez vezettek? A válasz egyértelműen nem. Ezek az elemzések ugyanis a személyiség-szerkezet egyes összetevőit hivatottak feltérképezni, mint

ahogy az álomfejtés célja sem lehet más, mint az álmodó személyiségének megismerése. Az orvosi gyakorlatban használatos számos klinikai teszt esetében egészen hasonló tényállással van dolgunk. Például amikor standard allergológiai tesztekkel vizsgálják, hogy valaki mire allergiás, akkor ebből a tesztből nem derül ki az adott allergia etiopatomechanizmusa is.

Az álomfejtés problematikájával foglalkozó későbbi pszichológusok módszereik népszerűsítése és bizonyos fokú leegyszerűsítése révén megkísérelték a klinikai szituációkon túlra is eljuttatni az álomfejtés gyakorlatát. Ennek egyik kedvező következménye az lett, hogy némileg csökkent a terapeuta mindenhatósága az álom értelmének meghatározásában, hiszen a mai páciensek egy része már nem egészen naiv saját álmainak megértését illetően. Ez egyaránt jelentheti a klinikai gyakorlat módosulását és a mentálhigiéné fokozódását. Kellemetlen következmény viszont az, hogy ha az álomfejtéshez mindenki érthet, akkor a kevésbé felvilágosított személyek önálló kísérletek helyett könnyen az „önkéntes aurafoltozók” (Bánki M. Csaba, 1995c nyomán) misztikus minden tudásának bűvkörébe kerülnek, és egy eredetileg tudományos kérdés a posztmodern irracionális emésztőgödreiben válik semmissé.

Ullman (1986) az álmokkal kapcsolatosan három alapvető tradíciót vél fölfedezni, amelyek közül sajnos egyik sem bátorítja a nem szakemberek ilyen irányú aktív érdeklődését. Az irodalmi és történelmi tradíció az álmok esztétikai és dramatikai sajátosságát emeli ki. A klinikai tradíciót Freud munkássága indította el, és ez az álmoknak a pszichoterápia folyamatában játszott rendkívüli jelentőségére mutat rá. Végül az utóbbi évtizedekben kialakult kísérleti megközelítés számos újdonságot fedett fel az álmokkal kapcsolatban, mégsem hozta közelebb az embereket a saját álmaikhoz. Ullman (1986) szerint azonban, az álmodás egyetemes emberi jellegéből kifolyólag az álmok egyetemesen hozzáférhetőek, megérthetőek. Az általa javasolt csoportos álommunka („group dream work”) nem annyira technika, mint inkább olyan eljárás, amelynek keretében az

álmokkal való foglalatosság szocializálódik. Az eljárás lényege, hogy a személy egy 6–8 fős csoport tagjaként igyekszik álmának személyes jelentésére fényt deríteni. Miután az álmodó a csoport minden tagja számára érthetően elmesélte álmának nyilvánvaló (tehát értelmezésektől mentes) tartalmát, a csoporttagok, úgymond, magukévá teszik az álmot. Ez azt jelenti, hogy egyes szám első személyben beszélnek róla, mintha mindenki ugyanazt álmodta volna. Az első lépésben érzéseket projektálnak az álombeli történetbe, majd egyenként metaforikus értelmet tulajdonítanak az álomnak. Mindeközben az álom valódi álmodója kívülállóként szemléli az elhangzó érzéseket és gondolatokat, és csak magában dönti el, hogy melyik vélemény áll hozzá közelebb vagy távolabb. Miután egyenként minden csoporttag megadta saját metaforikus értelmezését, következik az álmodó válasza. Ennek keretében kezdheti a hozzá legközelebb álló értelmezéssel, vagy saját szabad asszociációival és önéletrajzi támpontjaival. Az esetek legnagyobb részében a csoport gondolatáramlása elegendő ötletet szolgáltat az értelmezés elkezdéséhez.

A személyes szabad asszociációk, gondolatok, ötletek, érzelmek stb. feltárása után következik a csoportos álommunka legnehezebb része: a dialógus. Ennek keretében az álmodónak közel kell kerülnie az álmához, olyan értelemben, hogy felismeri az álom által fölvetett alapvető kérdéseket, az álomnak az álmodó aktuális élethelyzeteiben fellelhető forrását és múltjával való kapcsolatát. A dialógusnak akkor van vége, amikor az álmodó kompetensnek érzi magát, illetve a csoport kompetensnek érzi az álmodót a fokozottan személyes és intim részletek földerítésére, ami már nem csoportosan fog zajlani. Az Ullman (1986) által kidolgozott eljárás – gyökereit tekintve – a freudi módszerhez kapcsolható. Az álmok értelmezésének lényegét a szabad asszociációk képezik, és ezek végső soron a távoli múltba vezetnek vissza.

Ezzel szemben az álommunka Kaplan-Williams (1990) által kidolgozott ún. Jung-Senoi módszerei inkább a jungi hagyományokra alapoznak.

Céljaik szintén az álmokkal való foglalatosságnak a klinikai gyakorlaton túlra való eljuttatása és a személyiségfejlődés szempontjából való hasznosítása. Ullmanal szemben viszont Kaplan-Williams nem tartózkodik attól, hogy egy terjedelmes elméleti kontextust építsen módszerei köré, ami a jelen tudományos ismeretektől meglehetősen távol álló energiák és archetípusok halványan körvonalazott viszonyaira támaszkodik. Módszerei azonban nem kapcsolódnak közvetlenül az elmélethez, mert lényegük, hogy maga az álmodó tisztázza saját maga számára álma jelentőségét és jelentését. A bemutatott módszerek majdnem mindegyike feltételezi az álom objektíválását és az általa fölvetett kulcskérdések tisztázását. Az álom objektíválása egyfajta nagyon részletes elemzést jelent megadott lépések szerint (pl. az álomban fellelhető hasonlóságok és ellentétek kiemelése és jegyzékbe foglalása, a személyes szimbólumok, valamint a szimbólumok és az álombeli én közötti viszonyok leírása és jegyzékbe foglalása stb.). Az álom által fölvetett kulcskérdésekre a szerző számos lehetséges példát ad. Az objektíválás és a kulcskérdések tisztázása után olyan módszerek állnak rendelkezésre, mint az álombeli én nyomon követése, az álombeli szereplőkkel folytatott párbeszéd, az álom archetípusos elemzése, az álom meditáció közbeni újraélése stb. Egyes módszerek csoportosan is véghezvihetők. A Jung-Senoi megközelítés lényege, hogy az értelmezést szinte teljes mértékben az álmodóra bízva, ennek viszont elég nagy gyakorlat az előfeltétele. Erre a gyakorlatra viszont nem túl könnyű egy könyv elolvasása árán szert tenni, hanem sokkal hatékonyabbak az e célra kifejlesztett speciális tanfolyamok. Mindent egybevetve, a Jung-Senoi módszerek a tudomány és az áltudomány határán helyezhetők el, minthogy azok nemcsak egy intellektuális hozzáállást, hanem egy attitűd- és életmódbeli változást követelnek és ígérnek meg.

Valamivel realisztikusabb technikát igyekszik az álmodó kezébe adni Delaney (1994/1995) módszere, aki freudi és jungi hagyományokra egyaránt alapoz. Freudi, amennyiben a szabad

asszociációkra és ezek közül is elsősorban az önéletrajziakra alapoz, és jungi, amennyiben az álomnak előrejelző, kompenzációs jelentést is tulajdonít. Szexuális tartalmú álmokról szóló könyvében ismertetett módszere szerint az álmodónak úgy kell elmesélnie az álmát, mintha egy teljesen naiv, az emberek gondolkozásmódjáról és egyáltalán a világról semmit sem tudó, Delaney megfogalmazásában idegen bolygóról érkezett lénynek mesélné. A módszer az álmodó kérdező és válaszoló énjének szétválasztásával is keresztülvihető. A kérdezőt tehát „az is roppantul érdekli, hogy milyennek látja az álmodó a valóságot, amelyből az álom táplálkozik” (Delaney, 1994/1995, 60. o.). Persze ez a naiv kérdező azért szabad asszociációkat előmozdító kérdéseket is feltesz (pl: volt már ehhez hasonló élménye a valóságban is?). Az álmok és a valóság megfelelő területeinek ilyen széles és részletes „kibontása” gyakran a vártnál hamarabb rávezeti az álmodót az illető álom jelentésére.

Ezt az álominterjúnak nevezett módszert Delaney (1994/1995) kiegészíti az álmok ún. programozásával. Ez gyakorlatilag azt jelenti, hogy az álmodó igyekszik az őt érintő problémákról és kérdésekről álmodni. A programozás technikája lényegében az elalvás előtti önszuggesztióra alapoz: az álmait programozni óhajtó személy elalvás előtt egy kérdő mondat formájában, belső beszéd útján ismételteti saját életének egyik aktuális problémáját, egészen az elalvásig. Ez a technika nagyon nagy hatékonysággal képes befolyásolni az álmok tartalmát. Általában megfigyelhető, hogy egy-két próbálkozás után a megfelelő témák megjelennek az álomban. A kérdésre az álom képi formájában adott válasz nagyon újszerű is lehet, az álominterjú pedig az adott pszichés konfliktus lényegi elemeire is fényt deríthet. Tekintve, hogy az álomtartalmak önszuggesztió útján való befolyásolhatósága kísérletileg igazolt jelenség (Campbell-Walker és Johnson, 1974, Cartwright, 1974b), az álmok programozásának az álomfejtéssel való összekapcsolása az első jelentős lépés a kísérleti álmok kutatás és a pszichoterápiás álomfejtés hőnőhajtott egyesítése felé.

2.7. Az álmodás ontogenezise: álom és értelem

A gyermekek álmainak megkülönböztető sajátosságai iránti érdeklődés tulajdonképpen egyidős a pszichoanalízissel. Freud (1900/1986) már az „Álomfejtés”-ben több helyen érinti a gyermekek álmainak problémáját, majd valamivel később, a „Bevezetés a pszichoanalízisbe” című művében a következőképpen jellemzi a gyermekálmokat: „Ezek az álmok rövidek, világosak, összefüggők, könnyen megérthetők, egyértelműek, és mégis kétségkívül álmok” (Freud, 1917/1994, 102. o.).

A REM-fázis felfedezése után megnyílt a lehetőség, hogy viszonylag nagyszámú álombeszámolót rögzítsenek standard ébresztéses kísérleti feltételek mellett, a gyermekálmokat mégis csak az 1970-es évek végén kezdték el vizsgálni David Foulkes vezetésével. Azóta meglehetősen összefüggő kép alakult ki az álmok formai és tartalmi aspektusainak fejlődéséről, valamint az életkorral való, gyakran meghökkentő összefüggéseiről. A továbbiakban Foulkes (1985; 1987; 1993) munkái nyomán összegzem a gyermekálmokkal kapcsolatos kutatási eredményeket.

2.7.1. TESTI ÁLLAPOTOK ÉS ÁLLATI SZEREPLŐK (3–5 ÉVES KOR)

A gyerekek maguktól nagyon ritkán számolnak be álomélményeikről, pedig egy 3 éves gyerek már el tud mesélni egy látott történetet. Ha azonban REM-alvásból ébresztjük fel, akkor az ébresztések 27%-ában kapunk álombeszámolót.

A 3–5 éves gyerekek álmai leggyakrabban saját testi állapotokkal, valamint állati figurákkal foglalkoznak. Így például igen gyakoriak az olyan álmok, amelyekben a gyerek éhes vagy alszik.

Úgy tűnik, hogy ezek a beszámolók nem ébredés utáni konfabulációk, mert a gyerekek fantáziájának termékei inkább a cselekvésre épülnek, vagyis ha kitalálnak valamit, az nem egy statikus kép. Nagyon gyakoriak tehát az olyan esetek, amikor a gyerek azt álmodja, hogy valahol (pl. a fürdőkádban) alszik. Vagy azt álmodja, hogy valahol áll vagy ül, és éhes. Az álomból tehát meg-hökkentő módon hiányzik a cselekvés. Ehelyett valamilyen elemi biológiai készletés pszichés reprezentációjával állunk szemben.

A 3-5 éves gyerekek álmainak másik fő témáját az állatok képezik. Érdekes, hogy az álmok nem a gyerekek által személyesen ismert állatokat (pl. a saját kutyájukat vagy a macskájukat) jelenítik meg. Ehelyett még csak nem is valami különös, ijesztő vagy egzotikus lényekről, hanem egészen hétköznapiak mondható vadállatokról (őz, béka, madarak stb.) és háziállatokról álmodnak. Tipikusnak mondhatók az olyan álmok, mint például az, hogy „a csirkék esznek” vagy „a folyóparton egy edényben van egy hal” (Foulkes, 1985, példái).

Mint ahogy az eddigiekből is kiderült, ezek az álmok nagyon rövidek és csak egy-két képből állnak. A felnőttek álmaiban ritkán előforduló témákat ábrázolnak, és számos jellemző hiányzik belőlük. Így például az álmok nem elbeszélő jellegűek, tehát nem történetek, továbbá sohasem jelenítik meg az álmodó személyt mind aktív résztvevőt. Hiányoznak belőlük az ismert személyek, ritka a mozgás és a fizikai cselekvés, továbbá a kellemes vagy kellemetlen érzelmeket és személyi interakciókat (pl. beszélgetés) szintén nélkülözik.

Vajon ezek az álmok kezdetlegesek, vagy csak egyszerűen mások, mint a felnőttkoriak? Ezt a kérdést nehéz megválaszolni, mint ahogy az sem egyértelmű, hogy miért csak ilyen ritkán adnak álombeszámolót ezek a gyerekek: mert ritkán álmodnak vagy mert nem emlékeznek az álmaikra? Azt mindenesetre sikerült kimutatni, hogy a különböző intelligenciatesztek alapján értelmesebbnek ítélt gyerekek gyakrabban számolnak be álmokról a REM-alvásból való ébresztések során, mint az értelmileg kevésbé fejlett gyerekek.

2.2. táblázat. Az álmok egyes jellegzetességeinek alakulása az életkor függvényében Foulkes (1985; 1987; 1993) kutatásai nyomán

	3-5 éves	5-7 éves	7-9 éves	9-13 éves	13-15 éves	15 éves fölött
Testi állapot ábrázolása	***	-	-	-	-	-
Állati szereplők	***	**	*	*	-	-
Mozgás-ábrázolás	*	***	***	***	**	***
Narrativitás	-	**	***	***	**	***
Tartalmi koherencia	-	-	**	**	**	**
Aktív én-ábrázolás	-	-	**	***	***	***
Ismeretlen emberi szereplők	-	**	*	**	**	**
Ismert emberi szereplők	-	-	**	***	**	***
Érzelmek	-	-	**	***	***	***
Alkotó képzetek	-	-	-	**	***	***
Nemi különbségek	-	-	-	*	**	***
Absztrakt jelenetek	-	-	-	-	**	*

Jelmagyarázat: * kismértékben jellemző;

** jellemző, jól felismerhetően jelen van;

*** nagymértékben jellemző, kihangsúlyozott;

- teljesen hiányzik, vagy elenyésző;

2.7.2. KINETIKUS REPREZENTÁCIÓK ÉS NARRATIVITÁS (5–7 ÉVES KOR)

Ugyanezek a gyerekek két évvel később már kb. háromszor hosszabb álombeszámolókat adtak, de még mindig igen ritkán, a REM-alvásból való ébresztések 31%-ában. Ezek az álmok a két évvel azelőttiekhez képest minőségileg változtak. Sokkal gyakrabban ábrázoltak mozgást vagy helyváltoztatást, az alvó gyerek helyett olyan témák jelentek meg, amelyek társas érintkezésekre épültek. Ennek ellenére az álmodó gyermek énjé továbbra sem volt aktív résztvevője az álmoknak, sőt leggyakrabban hiányzott az álomból.

Az 5–7 éves gyerekek álmaiban továbbra is gyakoriak az állatok, de a 3–5 évesek álmaival ellentétben az emberi szereplők túlsúlyban vannak. Ezek az emberek nem az ismert személyek sorából kerülnek ki, hanem pusztán álombeli találmányoknak tűnnek.

Az álmokban megjelenik egy kezdetleges elbeszélő jelleg, vagyis történetek ábrázolása. Ezek az álmok a két évvel azelőttiekkel szemben már nem statikusak: olyan képeket tartalmaznak, mint egy úszó ember vagy a mezőn rohanó szarvasmarhák.

2.7.3. TARTALMI KOHERENCIA ÉS AKTÍV ÉNÁBRÁZOLÁS (7–9 ÉVES KOR)

Ugorjunk most újabb két évet az időben. A 7–9 éves gyerekek nemcsak gyakrabban számolnak be álmokról, mint az 5–7 évesek (a REM-alvásból való ébresztések 48%-ában), de álmaik hosszúsága eléri vagy megközelíti a felnőttátlagot. Az 5–7 éves gyerekek álmai egyszerűen a cselekmények egymásutánjából álltak, a 7–9 évesekét viszont már egy-egy közös téma fűzte össze és a cselekmény nemcsak az időbeli egymásutániségben, hanem a tartalmi összefüggésben is kifejeződik.

Az álmodó személy már aktív résztvevője az álmoknak, amelyekben ezzel párhuzamosan csökken az állatok gyakorisága. Foulkes ebből arra következtet, hogy az állatok tulajdonképpen primitív énábrázolások.

Ebben az életkorban a gyerekek gondolatokat és érzéseket tulajdonítanak álombeli szereplőknek, bár nem lehetünk biztosak abban, hogy eddig ez nem fordult elő, és esetleg a gyerekek nem tudták ezt szóban kifejezni.

Az álmokban egyre gyakrabban jelennek meg az ismerős személyek: a családtagok és más, a gyerekekkel gyakran érintkező emberek.

2.7.4. ALKOTÓ KÉPZETEK ÉS NEMI KÜLÖNBSÉGEK (9–13 ÉVES KOR)

A következő lépcsőfokot a 9–13 éves gyerekek álmai képezik. Ebben a korban az álmok gyakorisága és hosszúsága megegyezik a felnőttekével. Az eddig felsorolt tulajdonságok (mozgás, narrativitás, ismert emberi szereplők, aktív énábrázolás stb.) hangsúlyozottabban jellemzik az álmokat. A személyes részvétel és az emberi szereplők részaránya egészében egyaránt nő. Tovább csökken az állati szereplők gyakorisága. Az álombeli eseményeket egyre gyakrabban kísérik érzelmek, mint például a félelem, harag, öröm.

A legértelmesebb gyerekek álmaiban furcsa módon újra megjelennek az idegen személyek. Ezzel kapcsolatban Foulkes feltételezi, hogy a kora gyermekkori álmokban szereplő idegenek tulajdonképpen halványan ábrázolt és fel nem ismert ismerősök, az újabbak viszont valódi álombeli kreatúrák.

Ebben a korban kezdenek igazán különbözni a fiúk és a lányok álmai. A különbség egyszerűen az, hogy a fiúk fiúkkal, a lányok lányokkal álmodnak többet. A jelenség feltehetően az azonos nemű baráti körök kialakulásával állhat kapcsolatban.

Lényeges különbség mutatható ki az álombeli agresszív visel-

kedés tekintetében is. A lányok álmai kisebb mértékben tartalmazzák ezt, és ez a különbség felnőttkorban is fennáll. A lányok álmaiban többször szerepelnek a családtagok, és náluk az otthon gyakoribb helyszín, mint a fiúknál.

2.7.5. ABSZTRAKT JELENETEK ÉS IDEALIZÁLT VALÓSÁG (13–15 ÉVES KOR)

A 13–15 éves serdülők álmainak néhány említésre méltó megkülönböztető sajátossága van. Ezek az álmok gyakran meglehetősen absztraktnak tűnnek. Az előző életkorokban elért olyan teljesítmények, mint a mozgás vagy a cselekvés ábrázolása, megritkulnak, és ehelyett az álmodó egy bizonyos tárggyal van elfoglalva. Ilyen álmok például az, hogy valaki egy zöld hegyű ceruzát nézeget és forgat a kezében, vagy hogy egy hosszú szalagot forgat maga körül.

Ezek az álmok úgy festenek, mintha a NREM-alvásban keletkeztek volna. Ebben az életkorban valóban nehéz különbséget tenni a valódi (REM) álmok és a NREM-alvásban létrejött gondolatok vagy képek között. Érdekes, hogy ez a különbség később újra megjelenik, és a felnőtteknél a REM-alvásban ismét a narrativitás egyeduralma lesz jellemző.

A serdülők mentális élete már egy feltételezett, elképzelt, vágyott világgal, és nem csak a fizikailag létezővel van elfoglalva. Ez álmaikban is tükröződik. Azok a serdülők, akik gyakran álmodtak agresszív jelenetekről, a valós életben szorongásos és bizonytalan személyek voltak. Vannak olyan felmérések, amelyek szerint felnőttkorban is tettenérhetők hasonló összefüggések: a magukba forduló (introvertált) személyek álmai inkább aktív cselekvéses jellegűek, néha agresszívek, míg azok, akik az életben extrovertáltak, álmaikban introvertáltként viselkednek (DeJong, Waterman és VanSomeren, 1986). Márpedig ez gyerekkorban nincs így. 7–9 éves korban például maguk az agresszív gyerekek azok, akik önmagukat agresszívként ábrázolják álmaikban.

A 2. FEJEZET ÖSSZEFOGLALÁSA

Az alvás makrostruktúrája cirkadián, cirkaszemidián és ultradián összetevőket foglal magában, amelyek mindegyike kettős szerkezetű: első fele az alvás mélyülését, második fele pedig sekélyebbé válását, vagyis az ébredés irányába történő eltolódást képviseli.

Az alvás makroösszetevői kisebb elemekből, ún. mikroösszetevőkből épülnek fel. Ezek sajátos mikroállapotok, amelyek a makroállapotokhoz hasonlóan, az alvás mélyülésének és az ébredés lehetőségének egyidejű biztosítását szolgálják. A legfontosabb mikroösszetevők a K-komplexusok, a lassú szinkronizációval kísért és a lassú szinkronizáció nélküli mikroébredések, az alvási orsók, valamint a szemmozgássorozatok. Ezek kölcsönhatásba lépnek egymással, és kialakítják a ciklikusan váltakozó mintázatot vagy CAP-ot.

A REM-alvás meglehetősen ellentmondásos állapot. Ilyenkor ugyanis az agyműködés intenzitása kb. az ébrenlétével megegyező, az izomtónus azonban teljesen hiányzik. A hiányzó izomtónushoz néha mioklonusos rángások társulnak, amit az agyműködésben PGO-hullámok kísérnek. Számos más élettani furcsaság különös kombinációja, valamint ezeknek az álmodással való időbeni egybeesése indokoltá teszi, hogy ezen a ponton a lehető legmélyebbre ássunk.

A REM-alvást, úgy látszik, az agytörzs hídi szintjén elhelyezkedő kolinerg neuronok indítják be. Hasonló szerepük van a nyúltagyban elhelyezkedő egyes neuronoknak, amelyek excitatorikus aminosavakkal közvetítik impulzusukat a hídi REM-on rendszer kainát receptoraihoz. Az izomtónus megszüntetésében és a fázisos mioklonusos rángásokban ez utóbbi rendszernek szintén fontos szerepe lehet. A REM-alvásban levő agy leginkább abban különbözik az ébrenlétkori önmagától, hogy nélküli a monoaminerg transzmissziót és annak szabályozó hatását. Ez feltehetően azért nem tükröződik a globális aktivitás mutatóiban, mert a locus coeruleus és a raphe magok nem neuronjaik nagy számával, hanem inkább elágazó szinaptikus kap-

csolataikkal járulnak hozzá az éber agy működéséhez. A kéreg nagyszámú glutámmal közvetítő idegsejtje a REM-alvásban nagy valószínűséggel aktív.

A peptidszerkezetű transzmitterek közül a prolaktin, a VIP, a PACAP, a GHRH és a PHM fokozzák a REM-arányt. A VIP-nek közvetlen szerepe is lehet a REM-alvás szabályozásában, mert több kísérlet szerint kumulatív REM-alvásfaktorként viselkedik. Az adenzin a substantia innominatába adva szintén fokozza a REM-arányt, és ennek fontos szerepe lehet a REM-funkciókra nézve. A GABA hozzájárulhat a dorzális szerotoninerg raphe-magok működésének REM-alvás alatti felfüggesztődéséhez. Komoly jelentősége lehet még a REM-alvás ideje alatti AVT-felszabadulásának, valamint a hipoxia REM-arányt csökkentő és a hiperoxia REM-arányt fokozó hatásának. Ez utóbbival kapcsolatban fölmerült, hogy a REM-alvás a NREM-alvás közben felhalmozódott glikogéntöbblet oxidatív metabolizációja.

A modern alváskutatás azzal kezdődött, hogy felismerték a gyors szemmozgásokkal kísért alvászázisokat, valamint ezeknek az álmodással való egyértelmű összefüggését. A REM-alvásban jelentkező szemmozgások kapcsolatát az álom tartalmával egyelőre még nem sikerült tisztázni. Egyes adatok szerint a szemmozgások független fiziológiai folyamatot képviselnek, ezért az álmodással való kapcsolatuk csak közvetett. Ez a közvetett kapcsolat a közös agytörzsi kiváltó mechanizmuson és a már kivitelezett szemmozgások kinesztétikus érzékelésén alapulhat. Ugyanezek az adatok azonban összefüggésbe hozhatók egy olyan elképzeléssel is, amely szerint a szemmozgások a szándékolt, de gyakorlatilag kivitelezhetetlen fejmozgásokat mintegy utólag kompenzálják.

Az alvást kísérő mentális tevékenység az alvásciklusoknak megfelelő jellegzetes ritmikusságot tanúsít. Az elalvás előtti képeket, amelyeket az EEG-regisztrátumokban általában alfa-hullámok kísérnek (8–12 Hz), az elalvás perceiben hipnagóg hallucinációk váltják fel (az EEG-ben a theta-hullámok dominálnak: 4–7,5 Hz). A hipnagóg hallucinációk nagyon élénk, az

önreflexiót teljes mértékben nélkülöző vizuális élmények, amelyeknek formája és tartalma egyaránt rendkívül bizarr lehet. A szóban forgó élmények egy vagy két képet jelentenek, amelyek egyaránt nélkülözik a narrativitás tendenciáját, az énábrázolást és az érzelmi aláfestést. A hipnagóg hallucinációk egyik sajátos változata a Silberer-jelenség, amely az elalvás előtti megfeszített mentális tevékenység szimbolikus és/vagy autoszimbolikus vizuális megjelenítése.

Az elalvást követő 1. vagy 2. percben a mentális tevékenység a NREM-mentáció tipikus formáját ölti: a vizualitást gondolatok és emlékek váltják föl. Ezek sem szerveződnek narratívan, de még szcénikusan sem, ritka bennük a mozgás vagy a bizarrság. A NREM-alvás 2. stádiumában néha vizuális élményeket is átélünk, amelyek azonban rendszerint halványabbak, mint a tulajdonképpeni álmok. Az ebben az alvászakaszban tapasztalt vizuális élmények általában szemmozgássorozatokkal állnak összefüggésben, amelyek a REM-alvás meghatározó jegyei. Az alvási orsókkal és K-komplexusokkal jellemezhető 2. stádiumot egyre mélyebb, delta-hullámokkal kísért alvás követi, amelyben ritkán jelentkeznek vizuális élmények (NREM 3. és 4. stádium). A NREM-mentáció egyes elemei legnagyobbbrészt a személy napközben szerzett emlékeivel (az epizodikus memóriával) állnak kapcsolatban, és viszonylag ritkán az általános tudásrendszer (a szemantikus memória) elemei.

Az elalvástól számított 80–90-ik percben kialakul az első REM-fázis, amit ismét élénk és bizarr vizuális élmények jellemeznek. Ezekre viszont a narrativitás, az aktív énábrázolás, az érzelmi átélés és a szemantikus-epizodikus elemek keveredése jellemző. Ezek a tulajdonképpeni álmok hosszabbak, tartalmilag gazdagabbak és több mozgásos elemet tartalmaznak, mint a NREM-mentációk.

Ezt követően a reggeli ébredésig a NREM-mentációknak a tulajdonképpeni álmokkal való ciklikus váltakozása tölti ki az alvó ember szellemi életét. A NREM-alvás egyre sekélyebb és rövidebb, a REM-alvás pedig egyre hosszabb lesz, ami egyre hosszabb álmokat eredményez.

A valóság-hű gondolatoknak és emlékeknek az irreálisabb fantáziatévékenységgel való ciklikus váltakozása monoton körülmények között az ébrenlét ideje alatt is megfigyelhető. A 90 percnként elkalandozó fantázia az elálmosodás ultradián ritmusának kifejeződése, ami azonban nemcsak fokozott alvashajlandósággal, hanem egyben könnyebb hipnotizálhatósággal is társul. Az éber REM-ekvivalensek az elalvást, az alvás REM-fázisai az ébredést segítik elő.

Az agy álmodási üzemmódja tehát a kolinerg-monoaminerg rendszer egyensúlyvesztésével vagy sajátos működési állapotával jellemezhető, amelyben a kolinerg stimuláció teljes mértékben nélkülözi a monoaminerg szabályozást. Ez utóbbi következtében a környezet ingerei iránti receptivitás csökken, a szenzoros információfelvétel központi szinten ki van kapcsolva és az irreleváns (belső) ingerek szűrése is hiányzik. Ráadásul a felsőbb központokat érő ingerek nem a valóság ismert törvényeinek engedelmessé válva a külvilágból, hanem egy öntörvényű, belső eredetű ingerlésből származnak. Ezek mind hozzájárulnak az álmok bizarrságához, elfelejtéséhez és hallucinatórikus jellegéhez. Ez utóbbinak magyarázata, hogy a külvilág ingerei teljesen ki vannak rekesztve (amennyiben nem, úgy az ember fölébred), a belső ingereket azonban paradox módon csak éber állapotban a külvilágról szerzett ismeretek fényében tudjuk értelmezni. Az eredményt valahogy úgy lehetne szemléltetni, hogy álmunkban azt hisszük, valahol máshol vagyunk, mert nemcsak hogy nem érezzük, hogy itt vagyunk (azaz az ágyon fekszünk), hanem ráadásul azt érezzük, hogy valahol valamit csinálunk. Az álom tehát egyfajta hallucináció. Van legalább két olyan tipikusnak mondható eset, amikor az álmodó ráébred saját mentális tevékenységének hallucinatórikus jellegére. A világos álmok közben az álmodó tudja, hogy álmodik. Ez a felismerés annak a tanulási folyamatnak a kifejeződése, amelynek során a saját felidézett álmairól szerzünk egyre több ismeretet, és így az emlékeink készlete már nem csak a külvilágra vonatkozik. E memória-egységek birtokában a felsőbb központok azonosíthatják az

éppen zajló folyamat mibenlétét, lefolyását azonban nem módosíthatják jelentősen. Az alvásparalízis jelensége folyamán a személy az ébrenlét és a REM-alvás határán lebeg, a külvilág ingerei tehát nincsenek teljesen kirekesztve, izmainak tónusa azonban a REM-alváásra jellemzően hiányzik. A személy tehát a külvilág észlelésének köszönhetően felfogta helyzetét, de azon mit sem tud változtatni (a szándékos mozgáskivitelezés hiányzik). Élményéhez a még valamelyest álmodási üzemmódban működő agy akusztikus és vizuális hallucinációkat kapcsol.

Az álmok bizarrságának tanulmányozása céljából Hobson kidolgozta az ún. Álombizarrsági skálát. Az empirikus vizsgálatok 10 fajta bizarrságot határoztak meg, és az ezek összegzése nyomán nyert pontszám hatékonyan megkülönbözteti a tulajdonképpeni álmokat a NREM-mentációtól és az éber fantáziáktól, továbbá ez az álombeszámolók egyik stabil jellegzetessége.

Az álommozgások vagy megálmodott mozgások sokkal gyakoribbak a tulajdonképpeni álmokban, mint a NREM-beszámolóknál, és ez feltehetőleg összefüggésben áll a motoros központok REM-alvás ideje alatti fokozott aktivitásával. Hobson feltételezi, hogy az álommozgások képezik a megálmodott történet vázát, amihez a többi összetevő igazodik.

A külső ingerek, főleg ha nem jelentőségteljesek, beépülnek az álomba. Ez a beépülés, azonkívül, hogy megvédi az álmodót a fölébredéstől, igen sajátos formát ölt. Az inger minősége ugyanis ritkán határozza meg azt, hogy milyen módon fog beépülni az éppen folyó álomtevékenységbe. Ehelyett az ingerre adott önkényes tartalmi asszociáció lesz az álomtörténet része, ami jól szemlélteti az álmodási üzemmódban lévő agy ad hoc logikáját: az álmodó agy nem tervez, hanem mindig utólag próbál meg ráhúzni valami többé-kevésbé értelmes magyarázatot az ingerekre. Úgy látszik, ez az utólagos magyarázat a belső eredetű REM-fázisra jellemző ingerekre is vonatkozik, mert az álomtörténet legtöbbször úgy hömpölyög ide-oda, mintha mindig utólag próbálna igazolni önmagát. Ezt a jelenséget Hobson egy intuitív formai álomelemzési módszerrel szem-

lélteti, amelyik ugyan nem nevezhető tudományos módszernek, de még azzá válhat. Az álmokban kifejeződő kizárólagosságot, ami a narratív szerveződés egyeduralmát, valamint az önreflexió és a többszörös tudat hiányát jelenti, single mindednessként, azaz egyetlen tudatként emlegetik a szakirodalomban.

Az álmok érzékszervi modalitásai közül a vizuális a domináns. A vizualitás a REM-alváspecifikus fázisos jelenségekkel függ össze. Minthogy az utóbbiakat exogén ingerléssel a NREM-alvás 2. stádiumában is ki lehet váltani, ezek az ingerlések fokozzák a NREM-mentáció vizuális jellegét. A PGO-hullámok és a REM-fázis farmakológiájának azonosságából viszont az következik, hogy a vizualitás az álmok inherens sajátossága. A születésüktől fogva vak személyek természetesen nem álmodnak vizuálisan, de a 7 éves korukban vagy annál később megvakult személyek életük végéig változó mértékben álmodnak vizuális benyomásokról.

A hallás már sokkal alárendeltebb szerepet játszik az álmokban, de még mindig gyakoribb szenzoros modalitás, mint a kinesztétikus-vesztibuláris érzékelés, a hő-, a tapintás-, az íz-, a szag- vagy a fájdalomérzékelés. Ez utóbbi a legritkábban reprezentált szenzoros modalitás, ehhez a jelenséghez evolúciós magyarázatot társítanak.

A szintaktikai formulákat tekintve a beszéd gyakoribb a tulajdonképpeni álombeszámolóknak, mint a NREM-beszámolóknak, de nem lehet tudni, hogy ezt reális beszédprodukciónak különbségek, vagy pedig egy speciális emlékezetkihagyás okozza. Az álombeli beszéd meglepően helyes (csak az álmok 3,4%-a tartalmaz helytelen vagy bizarr beszédet), és a szemantikai, a szintaktikai, valamint a pragmatikai szabályoknak egyaránt megfelel. Ez utóbbi a kétnyelvű emberek álmainak vizsgálata is alátámasztja.

Az álmok felejtése az agy álmodási üzemmódjával és az ébresztési eljárással egyaránt összefügg. Érdekes ebben a vonatkozásban, hogy a bizarrabb, élénkebb, aktívabb és erősebb érzelmekkel kísért álmokat látó személyek gyakrabban emlékeznek álmaikra, mint a kevésbé kiemelkedő stílusban álmodó személyek. Az általában kiemelkedő álmokat látó személyek éber

állapotban is élénk fantáziatevékenységgel jellemezhetőek. Az álmok kiemelkedőségét az elalvás előtti hangulat is befolyásolhatja. Továbbá az álmok iránti érdeklődés fokozásával felidézésük gyakoriságát is fokozni lehet.

Az álmok tartalma iteratív, azaz hajlamosak vagyunk egyetlen éjszaka különböző álmaiban és NREM-mentációiban ugyanazokkal a témákkal „foglalkozni”. A nyugati civilizációban élő emberek körében végzett felmérések szerint a leggyakoribb álombeli színhely a lakás (különböző lakások sűrítése). Mégis a nők azok, akiknek álmai leggyakrabban „házon belül” zajlanak. A férfiak gyakrabban álmodnak férfiakról, mint nőkről, és a fizikai agresszió is gyakoribb álmaikban mint, a nők álmaiban. Az álmok emocionális tónusa gyakrabban negatív, mint pozitív, továbbá az álmok nem feltétlenül nélkülözik mindenkinél olyan nagy mértékben a kognitív cselekedeteket. Egyes vizsgálatok szerint az interhemiszférikus EEG-koherencia, vagyis az agyféltekék REM-alvás alatti funkcionális konnektivitása pozitívan korrelál az álom főszereplője (az álmodó) érzelmeinek gyakoriságával, valamint az expliciten ábrázolt arcképzetekkel.

REM-alvásban és az ébrenlét ideje alatt egyazon koherens 40 Hz-es magnetoencefalográfiás hullámok vezethetők el az agyról, amiért azután ennek a kognícióval való szükségszerű összefüggését feltételezték. A hipnagóg hallucinációk azonban nem társulnak ilyen hullámokkal.

Az álomtartalom hipnotikus és nem hipnotikus szuggesztióval, illetve önszuggesztióval befolyásolható. A külső ingerekkel csak kismértékben lehet befolyásolni az álmok tartalmi alakulását, függetlenül attól, hogy a személy az ingereket elalvás előtt vagy alvás közben „érezte”. Ezért az álomkutatásban az inger-válasz paradigma meglehetősen haszontalannak bizonyul. Az ingerek ugyanis egyénileg nagyon eltérő mértékben és formában épülnek be az álomba, ami az álomtartalom személyességének a bizonyítéka. Az álomtartalom személyessége lehetővé teszi az álmok, illetve elemzésük pszichoterápiás célú

felhasználását. Az álomtartalmaknak az álmodó személyiségével való közeli kapcsolatát Freud vette észre. Az álomfejtés módszere azonban, mint ahogy azt Freud is hangsúlyozta, csak az álmodó személyiségének a megismeréséhez és nem az álom keletkezésének megértéséhez visz közelebb bennünket.

Az álomfejtés problematikájával foglalkozó későbbi pszichológusok elsősorban az álmokkal való önálló foglalkozás fontosságát igyekeztek hangsúlyozni.

Újabban felfedezték, hogy az álmok az ontogenezis során jelentős változásokon mennek keresztül. A 3–5 éves gyerekek ritkán adnak álombeszámolókat. Ezek az álmok általában statikus képek. Tartalmukat tekintve leggyakoribbak az állati szereplők, vagy saját testi állapotuk (alvás, éhség stb.) ábrázolása. 5–7 éves korban az állati szereplők részaránya csökken, az álmokban megjelenik a mozgás és egyfajta kezdetleges narrativitás. Újabb két év múlva (7–9) a narrativitás tovább fejlődik, és a tartalmi koherencia jegyeit veszi magára. Az állati szereplők fokozatosan eltűnnek, ehelyett mind gyakrabban jelenik meg az álmodó személye mint aktív résztvevő. 9–13 éves korban az álmok a külvilágban közvetlenül nem tapasztalt jelenségeket is megjelenítenek, és elkezdnek különbözni egymástól a lányok és a fiúk álmai. A 13–15 éves serdülők álmaiban tovább hangsúlyozódik az alkotó képzetek részvétele, ami egy elképzelt világról való álmodást is lehetővé tesz.

3. AZ ALVÁS SZEREPE

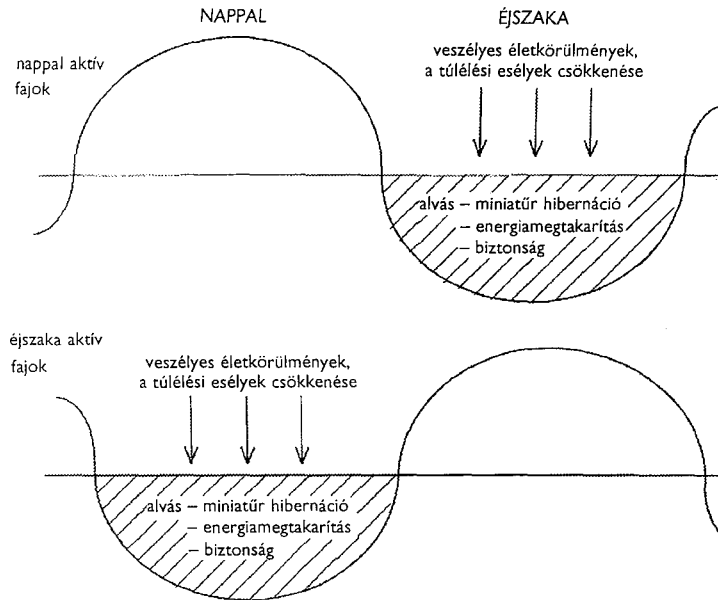
3.1. Az alvás mint pihenés

Az alvás szerepéről vallott legrégebbi elképzelés, amely a köz tudatban mai napig létezik, a pihenésben ismeri fel az alvás fő funkcióját. Ennek a tudomány előtti elképzelésnek a gyökerei minden bizonnyal a globális pszichomotoros inaktivitásnak az alvással való azonosításában rejlenek. Attól eltekintve, hogy az alvás komplex folyamata nem könnyelhető el egyértelműen inaktivitásként, a pihenés legalább két szinten értelmezhető: mint pusztán inaktivitás, tehát a szervezet „kopásának” elkerülése, vagy mint az aktivitás közbeni elhasználódást ellensúlyozó újjáépülési folyamat.

3.1.1. AZ ALVÁS MINT ENERGIAMEGTAKARÍTÁS ÉS ADAPTÍV VÁLASZ

Wilse Webb szerint az alvás egyszerűen azért alakult ki, hogy távol tartsa az élőlényeket a veszélyektől akkor, amikor fennmaradásuk szempontjából éppen semmi hasznosat nem tudnak tenni. Az alvás kialakulása tehát az evolúció során szelekciós előnyt jelenthetett. Ehhez nem utolsósorban az is hozzájárul, hogy alvás közben csökken az energiafelhasználás, ami szűkös életfeltételek között a takarékoskodás „ésszerű” formája (csökkent az energiaigényt akkor, amikor semmi fontosat nem lehet tenni, például sötétben).

Az alvás ebben a megfogalmazásban az egyes fajoknál megfigyelhető hibernációval egyenértékű, illetve annak miniatűr változata. Nem elhanyagolandó ebből a szempontból, hogy alvás közben, mint láttuk, a test hőmérséklete (a magtemperatura) valamelyest csökken.



3.1. ábra. Az alvás egyik funkciója, az energiamegtakarítás és a biztonságos inaktivitás azokban a periódusokban, amikor a túlélési esélyek csökkennek

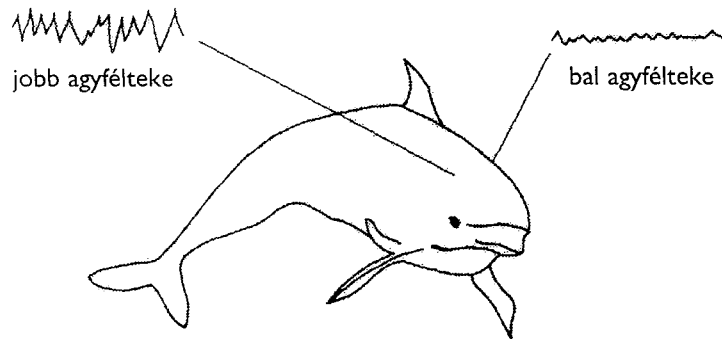
Az is következik ebből az elméletből, hogy az alvás semmilyen speciális fiziológiai funkció szolgálatában nem áll, és az ember modern életkörülményei között teljes mértékben nélkülözhető lenne. Amiért mégsem nélkülözzük, az egy erőteljes ösztönös késztetés, ami az evolúció folyamán kialakult magatartás végrehajtása felé hajt bennünket. Ennek a motivációnak a kielégítetlenségéből eredő frusztráció komoly stresszt okoz, a

magatartás eltűnéséhez viszont hosszú, evolúciós léptékben mért időre van szükség.

Ez az elképzelés, mint látni fogjuk, az alvásnak csak egy kisebb töredékére érvényes, továbbá az energiamegtakarítás az alvás folyamatának csak egyik – és nem is túlságosan kiugró – aspektusa. Ehelyütt azonban inkább olyan megfigyeléseket fogok felsorakoztatni, amelyek azt igazolják, hogy az alvásra, vagy legalábbis annak bizonyos összetevőjére feltétlenül szükség van, még akkor is, ha az energiamegtakarítás és a biztonságos inaktivitás evolúciós tényezői bizonyítottan nincsenek benne az összképben.

Webb elképzelésével összhangban vannak azok a megfigyelések, amelyek szerint a biztonságos búvóhellyel rendelkező fajok egyedei sokat alusznak, még akkor is, ha testméretük kicsi, és ezért gyakran kell táplálkozniuk. Ilyen faj például a házinyúl. A nagy testű ragadozók, amelyeket más fajok egyedei igen kevéssé veszélyeztetnek (pl. az oroszlán), szintén alvással töltik idejük legnagyobb részét. Az ember is beilleszthető ebbe a képbe, hiszen az éjszaka folyamán, amikor a látás nagymértékben korlátozott, a biztonságos helyeken való meghúzódás és a semmittevés alatt az energiamegtakarítás nyilvánvalóan adaptívabb viselkedés, mint a másik alternatíva.

Ismerünk azonban olyan fajokat is, amelyeknél az inaktivitás nem előnyös, sőt teljes mértékben inadaptív. Ilyen például a Platanista indi nevű delfinfaj, amelynek egyedei életbenmaradásuk érdekében folyamatos úszásra kényszerülnek. Az alvás ennek ellenére náluk is fennmaradt: kb. 7 órát alszanak naponként, 4-60 s-os periódusokban. Ez azt jelenti, hogy az alvásnak az energiamegtakarításon kívül más szerepe is van, ami ráadásul nélkülözhetetlennek tűnik. Ezt bizonyítja más delfinfajok (*Tursiops truncatus*, *Phocoena phocoena*) rendkívüli alvási szokása is, amelynek lényege, hogy a két agyfélteke felváltva alszik. Az alvó féltekében jobbra lassú hullámú alvás, tehát delta-hullámok figyelhetők meg, ami azt sugallja, hogy ezek egy nélkülözhetetlen élettani folyamat mutatói.



3.2. ábra. Egyes delfinfajoknak olyan rendkívüli alvási szokásai vannak, amelyek lényege a két agyfélteke közötti váltógazdálkodás: az egyik félteke alvása közben a másik ébren van és irányítja a viselkedést. Ezek az alkalmazkodásmódok meggyőző bizonyítékai annak az elképzelésnek, amely szerint az alvás bizonyos részei egy nélkülözhetetlen folyamatot képviselnek, és nem egyszerűen az átmenetileg kedvezőtlen életkörülmények közötti konzerválódást (miniatűr hibernációt)

3.1.2. AZ ALVÁS MINT ÚJJÁÉPÜLÉS: A RESTAURÁCIÓS HIPOTÉZIS

Egyes megfigyelések szerint tehát az alvás bizonyos összetevője vagy bizonyos mennyiségű alvás nélkülözhetetlen fiziológiai folyamat. Ez azt jelenti, hogy az alvás ideje alatti pihenés nemcsak egyfajta kikapcsolódást, tehát energiamegtakarítást, hanem ehhez képest valami többletet is jelent. Ez lenne tehát az a folyamat, amely a pihenésként felfogott alvást vagy annak egy részét újjáépülésként vagy restaurációként közelíti meg.

Az alvás esetleges restaurációs hatásai a növekedéshormon-felszabadulással kapcsolatosak. A növekedési hormon felszabadulása a delta-hullámú alvás alatti epizódok formájában történik, és az ébrenlét ideje alatt plazmaszintje rendkívül alacsony. Mint ismeretes, a növekedési hormon erőteljesen anabolikus

hatású, fokozza az aminosavaknak a sejtekbe való szállítását és gátolja dezaminálásukat (Szabó, 1995). A proteinszintézist fokozó hatását egyes vélemények szerint az agyban is érvényesíti (pl. Popoviciu és Foisoreanu, 1994; Idzikowski, 1984), aminek egyik ésszerű következménye, hogy fokozza az emlékezeti konszolidáció folyamatát. Bár az alvás és az emlékezés ilyen összefüggésére vonatkozóan van némi kísérleti bizonyíték (Idzikowski, 1984), érdemes megjegyezni, hogy a szöveti restauráció az emberi alvásnak csak esetleges velejárója. Ennek oka, hogy a növekedési hormon proteinszintézist fokozó hatása csak szabad aminosavak jelenlétében tud érvényesülni, amik az ember esetében a táplálékfelvétel utáni ötödik óra körül állnak rendelkezésre (Carlson, 1991). Mivel delta-hullámokkal és markáns növekedési hormonfelszabadulással kísért alvás az éjszaka első óráiban tapasztalható, nyilvánvaló, hogy a szabad aminosavakkal jellemezhető periódussal való átfedés nem nagymértékű és nem is törvényszerű.

Az ember esetében tehát az alvás pihenést (energiamegtakarítást és szöveti restaurációt) biztosító hatása inkább csak járulékos. Az ember ugyanis viszonylag hosszú ideig az ébrenlét állapotában is tud pihenni, és ilyenkor metabolikus rátája csak 9%-kal magasabb, mint az alvás közbeni pihenéskor. Igen terjedelmes kísérleti eredmények összegzése nyomán Carlson (1991) arra a megállapításra jut, hogy az agyat leszámítva, a test „karbantartása” nem igényel alvást csak éber pihenést. Az nem teljesen világos, hogy az agy ilyenkor az aktivitás viszonylagos hiányából vagy a nettó proteinszintézis enyhe emelkedéséből profitál inkább. Mint később látni fogjuk, lehet, hogy egy harmadik válasz érvényes, ami nem az aktivitás hiányát, hanem másfajta aktivitást ismer el döntő jelentőségűnek. Tény, hogy a delta-hullámú alvás tartalmaz valamit ebből az agy számára nélkülözhetetlen folyamatból, mert mennyisége az ébren töltött idővel arányosan változik, az alvásmegvonást követően legnagyobb mértékben pótlódik, és még olyan formában is megjelenik, mint a fent említett váltott agyféltekéjű delfinalvás.

Mint a második fejezetben, az alvás két folyamat modelljének ismertetésekor láttuk, a delta-hullámú alvás erőteljes homeosztatisz szabályozottságú folyamat (Borbély, 1982). A delta-hullámok legintenzívebben a frontális lebenyekben regisztrálhatók, a tipikus delta-aktivitásnak tehát itt kell kifejtenie hatását (Horne, 1991). Ez összhangban van azzal a felismeréssel, amely szerint az álmoság két összetevője közül az egyik egy komplex frontális szindróma formáját ölti, vagyis a tartós alváshiány a frontális lebenyek működőképességét érinti (Horne, 1991; ill. 1. 1.1). Az álmoság és az alvás összetevői közötti párhuzam ezen a ponton kényszerítővé válik. Horne (1991) ennek megfelelően bevezeti a „core sleep” és az „optional sleep” fogalmait, ezek a „lényegi alvás” és a „választható alvás” – magyarul meglehetősen nehézkesen hangzó – fogalmainak felelnek meg. Ehelyett a Bánki (1994) által használt populárisabb megfogalmazások tűnnek használhatóbbaknak, aki a „szükséges alvás” és „luxusalvás” kettősségével írja le az alvás összetevőit. A szükséges alvás Horne szerint a delta-hullámokkal kísért alvást és a közbeékelődő REM-fázisokat jelenti, ami gyakorlatilag az első 3-4 alvásciklus. Ez az éjszakai össz-REM-alvásnak kb. az 50%-át tartalmazza. A felfogást alátámasztani látszik, hogy egy teljes alvásdepriváció általában a kimaradt delta-hullámú alvás teljes és a REM-alvás 50%-os pótlását eredményezi. A luxusalvás Horne szerint az utolsó 1-2 alvási ciklus, ami normális körülmények között a NREM-alvás 2. stádiumának a REM-fázisokkal való váltakozásából áll. Tartós alvásdepriváció esetén a luxusalvást nem pótoljuk, hiányát azonban gyakran az álmoság bizonyos formájában észlelhetjük. Az álmoságnak ez a formája inkább az alvásigényből eredő indítékhány mint kognitív funkciókiesés, a nap folyamán cirkadián ingadozásokon megy keresztül és szubjektív erőfeszítéssel vagy más irányú indítékok fokozásával nagymértékben leküzdhető (1. 1.1). A luxusalvás tehát úgy viselkedik, mintha Webb megfogalmazása lenne érvényes rá: közvetlen fiziológiai funkciót nem teljesít, de valamikor adaptív volt (hosszú éjszaka,

energiamegtakarítás), ezért öröklött késztetést érzünk végrehajtására. A Horne-féle luxusalvás tehát egy filogenetikai hagyatékként, amelyre nagy valószínűséggel Webb megállapításai érvényesek. Szükség esetén (vagy inkább jobb híján?) a luxusalvás akár két órával vagy még többel kiterjeszhető (emlékezzünk csak a biztonságos helyeken naphosszat szundító állatokra) anélkül, hogy ez a kiterjesztés csökkentené a következő éjszakai alvás összejét a személyek saját átlagához képest (Feinberg, Fein és Floyd, 1980).

Ezzel szemben a szükséges alvás kimaradása a frontális szindrómában szenvedő betegek tüneteire hasonlító konfüziót és kognitív funkciókieséseket von maga után (Horne, 1991; ill. 1. 1.1). A szükséges alvás kimaradását teljes mértékben pótoljuk, továbbá ez a fajta alvás önkényesen nem nyújtható meg. Ezek az adatok, valamint az egyes delfinfajok rendkívüli alvási szokásaival kapcsolatos megfigyelések mind azt sugallják, hogy a szükséges alvást az agy valamilyen oknál fogva nem nélkülözheti.

A fentieket összegezve elmondhatjuk, hogy a luxusalvás az evolúció során kialakult, részben az energiamegtakarítást, részben a veszélyek kerülését szolgáló olyan magatartás, ami egy másik létfontosságú folyamathoz kapcsolódva, annak mintegy meghosszabbításaként jelent meg. Ez a létfontosságú folyamat a szükséges alvás, ami valamilyen formában a központi idegrendszer funkcionális épségének fenntartását szolgálja. A szükséges alváson belül az evolúció bizonyos fokán (a homeo-termiával egy időben) megjelent egy járulékos folyamat: a REM-alvás. Ez a fajta alvás, mint láttuk, minőségileg különbözik az alvás többi részétől, ugyanakkor luxusalvásként ugyanúgy bevált, mint a lassú hullámú alvást bevezető alvásstádiumok (NREM 1. és 2.).

3.2. A REM-alvás viszonylagos önállósága: REM-funkciók

3.2.1. A REM-NYOMÁS ÉS FELTÉTELEI

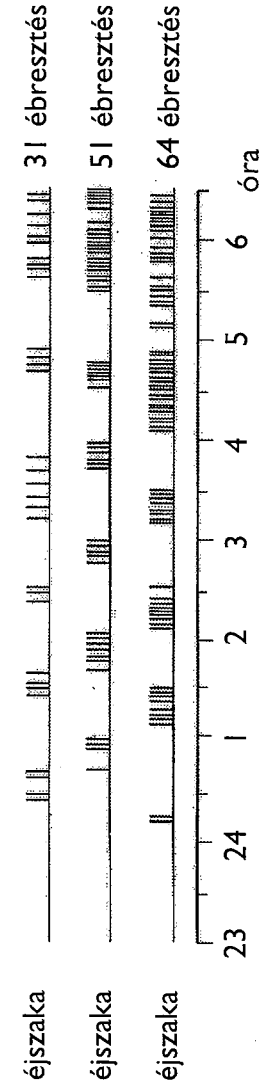
Mivel, mint említettük, a REM-alvás iránti szükséglet nagymértékben független a NREM-alvás iránti szükséglettől vagy álmoasságtól (Lavie, 1991), felmerül a REM-nyomást befolyásoló tényezőknél a kérdése.

A REM-nyomás fokozódásának legkorábban ismert feltétele a REM-rebound (Kulcsár, 1971). Ez a REM-megvonást követő pótlást jelenti, vagyis a szervezetnek a hiányzó REM-alvásra a REM-többséggel történő válasza. Ezt gyakorlatilag úgy vették észre, hogy az alváslaboratóriumban alvó kísérleti személyek alvását mindig a REM-fázis fellépése előtt szakították meg. Ilyen körülmények között az alvás folytatásakor progresszíven és látványosan csökkent a REM-latencia, ami a REM-nyomás fokozódásának egyik mutatója. A rebound akkor lép fel, amikor a személyeket előzetes REM-depriváció után zavartalanul hagyják aludni, és az ilyenkor észlelhető REM-arány az átlaghoz képest az előzetes REM-depriváció mértékével arányosan emelkedett.

Ez a megfigyelés vezetett el a REM-fázis homeosztatisz regulációjának gondolatához, ami gyakorlatilag egy speciális REM-szükségletet jelent. A teljes alvásmegvonás módszerét alkalmazó tanulmányok is igazolják, hogy a delta-hullámú alvás mellett a REM-alvás az, amit a szervezet a legnagyobb mértékben pótolni igyekszik.

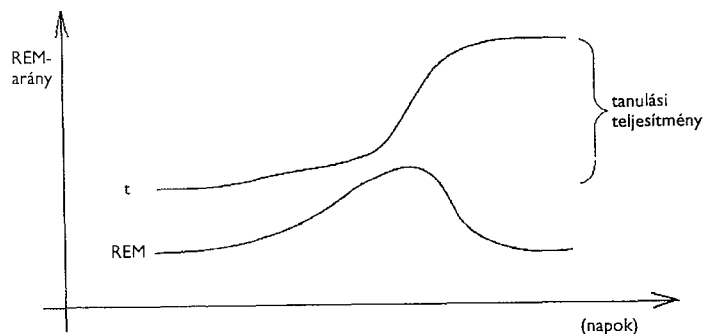
A REM-rebound azonban messze nem az egyetlen, olyan helyzet, amelyik a REM-nyomás fokozódásával jellemezhető. Az ébrenlét alatti nehéz tanulás, tartós emocionális ingerlés, éhezés stb. a REM-nyomást fokozzák (Kukorelli, 1991). Állatkísérletekben az esetek döntő többségében, humán vizsgálatokban pedig az emocionális megterheléssel és az ego-invol-

a REM-deprivációhoz szükséges ébresztések alakulása embernél



3.3. ábra. A REM-deprivációhoz szükséges ébresztések számának alakulása egy kísérleti személynél három éjszakan keresztül. Az ébresztések mindig a REM-fázisok fellépésének első jeleikor történtek a REM-alvás kialakulásának megakadályozása céljából. Az ébresztések számának növekedése a REM-nyomás progresszív fokozódásának jele, és arra utal, hogy a mély delta-hullámú alvás mellett a REM-alvásnak is van homeosztatisz szabályozása (Borbély, 1998 nyomán, a szerző engedélyével)

vációval (én-bevonódással) járó helyzetekben a tanulás fokozott REM-arányt von maga után (McGrath és Cohen, 1978). Így például a laboratóriumi egerek és patkányok napi elkerülő-tanulási próbái emelkedett REM-arányt idéznek elő (Fishbein, Kastaniotis és Chattman, 1974; Leconte és Hennevin, 1973; Portell-Cortes és mtsai, 1989), míg a teljesítménygörbe aszimptotikus (plató) fázisában a REM-arány az alapszintre esett vissza (Leconte, Hennevin és Bloch, 1973).



3.4. ábra. A tanulási görbe és a REM-arány összefüggése állatkísérletekben. A REM-arány a teljesítményt ábrázoló tanulási görbe plató fázisáig növekszik, majd ebben a fázisban hirtelen az alapszintre esik vissza

Humán vizsgálatokban az intenzív tanulás nyomán fokozódott a REM-alvás alatti gyors szemmozgások mennyisége (Mandai és mtsai, 1986), ami szintén a REM-nyomás egyik mutatója. Más kísérletekben a vizuális inverziót okozó szemüvegek használata, az intenzív nyelvtanulás és az egyetemisták év végi vizsgaidőszaka során tapasztalták a REM-arány szignifikáns növekedését (Smith és Lapp, 1991; DeKonick, 1996). Az olyan tartós stresszhelyzet, mint a hospitalizált gyerekek emocionális deprivációja, szintén növelte a REM-alvással töltött időt (Benoit, Navelet és Guilhaume, 1986).

A probléma személyiségi változókkal is összefüggésbe hozható: mind a REM-depriváció, mind az én-fenyegető szociális interakciók hatására a represszorok fokozottabb REM-nyomással válaszolnak, mint a szenzitizátorok (Cohen, 1975).

Megjegyzendő, hogy a legtöbb kísérletben, beleértve az állatokkal végzett kísérleteket és a humán vizsgálatokat is, a fokozott REM-arány a REM-fázisok gyakoriságának fokozódásából és nem átlagos időtartamuk növekedéséből adódott (McGrath és Cohen, 1978).

3.1. táblázat. A REM-nyomás fokozódását kiváltó tanulási szituációk embernél

Tanulási szituáció	A REM-nyomás formája	Irodalmi hivatkozások
A morze ábécé intenzív tanulása	szemmozgássűrűség fokozódása	Mandai és mtsai (1986)
Idegen nyelv intenzív tanulása	REM-arány fokozódása	DeKonick és mtsai (1989)
Vizuális inverzió	REM-arány fokozódása	DeKonick (1996)
Egyetemisták év végi vizsgaidőszaka	REM-arány és szemmozgássűrűség fokozódása	Smith és Lapp (1991)

Végül, olyan megfigyelések is vannak, amelyek szerint a REM-deprivációt követő REM-rebound fokozottabb akkor, amikor maga a megvonási eljárás inkább stresszt keltő jellegű, mint amikor kevésbé az, ezért az is feltételezhető, hogy a REM-nyomás fokozódása a szervezet stresszreakciójának része, és nem valamiféle időben felhalmozódó speciális REM-szükséglet kifejeződése (Jouvet, 1994).

3.2.2. HANGULATI RESTAURÁCIÓ ÉS A STRESSZEL VALÓ MEGKÜZDÉS

A fentiekkel kapcsolatban felmerül egy alapvető kérdés: az összalvástól valamelyest független REM-alvásnak van-e speciális funkciója? Vagy másképpen, van-e valamilyen szerepe a REM-alvásnak, és ha igen, akkor mi az?

A REM-nyomás feltételeit vizsgáló kísérletek szerint az intenzív emocionális megterhelés vagy stressz és/vagy a nehéz tanulási problémák a REM-arány fokozódását váltják ki. Ezek szerint a REM-alvás valamilyen módon a stresszel való megküzdést szolgálja? Ezt a megállapítást több kísérleti vizsgálat is alátámasztja, de sajnos mindmáig nem sikerült mechanizmus-szintű magyarázatot adni a jelenségre.

Greenberg, Pillard és Pearlman (1972) kísérletében a kísérleti személyek szorongáskeltő, stresszhatású filmet tekintettek meg elalvás előtt (egy primitív törzs rendkívül kegyetlen, kőből faragott késekkel véghezvitt cirkumciziós rituáléját). A film megtekintése közben a kísérleti személyek számos vegetatív reakcióját regisztrálták. A három vizsgált csoport közül az egyik zavartalanul átaludhatta az éjszakát, a másikat teljesen REM-depriválták, míg a harmadik, az előző csoport REM-deprivációjával azonos mértékű NREM-ébredést szenvedett el. A film másodszori expozíciója során – az előzetes kísérleti eredményekkel összhangban – jelentős adaptációt, illetve habituációt figyeltek meg a zavartalanul alvó és a NREM-ébredett csoportban, mind a vegetatív reakciók, mind a szubjektív beszámoló mértékében. Ezzel szemben a REM-deprivált kísérleti személyek a filmélményhez egyáltalán nem adaptálódtak, vegetatív reakcióik és szubjektív beszámolóik az előző expozíciókor adottakkal azonos szinten maradtak.

Egy másik kísérletben (l. Kulcsár, 1975) a REM-, ill. NREM-deprivációs eljárás előtt és után a kísérleti személyekkel projektiiv teszteket (Rorschach- és Holtzmann-tesztet) vettek fel, majd a jegyzőkönyveket vakon dolgozó klinikusokkal értékel-

tették ki. A REM-deprivációt követő eredmények szignifikáns eltérést mutattak a konfliktusanyag nyíltságának irányában, amit a típusos elhárító-mechanizmusok eltűnése okozott.

Két újabban véghezvitt kísérlet közvetlenül bizonyítja a REM-alvás hangulatjavító (stresszcsökkentő?) hatását. Amikor a kísérleti személyeket elalvás előtt megfelelő filmekkel „elkedvetlenítették”, a reggeli hangulatjavulás, vagyis a lefekvés előtti és az ébredés utáni hangulatok közötti pozitív irányú változás szignifikáns pozitív korrelációban állt a REM-alvás összidejével (Berger, Riemann és Lauer, 1986), vagyis azoknak javult leginkább a hangulata, akik az éjszaka folyamán több időt töltöttek REM-alvásban.

Egy másik kísérletben nem manipulálták a személyek hangulatát, viszont mindenki két éjszakát töltött az alváslaboratóriumban. Az elalvás előtti és az ébredés utáni hangulatok közötti pozitív irányú változás a 3-ik és 4-ik ciklus magas REM-tartalmával, valamint a 3-ik és 4-ik ciklus REM-fázisának nagy szemmozgássűrűségével függött össze. A kísérleti személyek akkor érezték leginkább pihentetőnek az alvást, amikor a 2-ik ciklus REM-fázisa hosszabb és a 4-ik ciklus REM-fázisának szemmozgássűrűsége nagyobb volt (Rotenberg, Indursky és Hajdez, 1996).

Bármilyen legyen is a REM-alvás hangulatjavító hatásának magyarázata, az kétségtelen, hogy a depressziósoknál ez a mechanizmus károsodást szenvedett (Rotenberg, 1986). Major depresszióban már az első REM-fázis után megfigyelhető a hangulat szignifikáns romlása (Riemann és mtsai, 1986a). Továbbá a REM-depriváció fizikai (Vogel és mtsai, 1980; Van-Luitelaar és Coenen, 1985), valamint farmakológiai módosítói (Vogel, 1983) egyaránt antidepresszív hatásúak, de csak klinikai értelemben is depressziós embereknél (l. még Halász, 1989; Carlson, 1991).

A fentieket összefoglalva tehát a REM-nyomás fokozódása intenzív stresszhatások esetében tapasztalható. Továbbá bebizonyosodott a REM-alvás hangulatjavító (mood restorative)

hatása is. Ez utóbbi viszont azért meglepő, mert a legtöbb kísérlet tanúsága szerint az alvás REM-fázisa a stresszt keltő, averzív vagy én-fenyegető információkhoz való hozzáférhetőséget fokozza. Így például Cartwright (1974a) azt próbálta megállapítani, hogy milyen nemű proaktív hatással bír egy magas REM-arányú alvás. Kísérleti személyeinek egy részét az éjszaka első felében ébresztéses módszerrel REM-depriválta, így a reggeli órákban a szokásosnál is magasabb REM-arányt ért el. Ez a magas REM-arányú alvás nem befolyásolta az anagramma feladatok megoldását vagy a Távoli Asszociációk Tesztjében elért pontszámot, szignifikánsan emelte viszont a TAT táblákon a kísérletvezető által megkezdett történeteknek a főhős szempontjából sikertelen befejezéseinek számát. A szerző értelmezése: „az álmodást magában foglaló időintervallum egyik funkciója adaptív, az éber gondolatokban jelentkező negatív lehetőségek jobb tolerálási képességéhez és az ezekkel való jobb megküzdéshez vezet” (Cartwright, 1974a, 454.o.).

Fölvetődik a kérdés, hogy a REM-fázisnak a negatív érzelmi töltetű információkhoz való hozzáférhetőséget fokozó hatása vajon érvényes-e újonnan bevésődött emlékekre is? Ez a kérdés annál inkább releváns, mert mint láttuk, a REM-nyomás fokozódása gyakran nehéz tanulási szituációkban is megfigyelhető, továbbá számos adat szól a REM-alvás alatti emlékezeti konszolidáció ténye mellett. A 3.2.3. alfejezetben ezeket az adatokat fogjuk áttekinteni úgy, hogy közben megkíséreljünk választ adni az előbb feltett kérdésekre.

3.2.3. REM-ALVÁS ÉS MEMÓRIA

A szorongást keltő filmek másodszori bemutatkozásakor tapasztalt habituáció egyik lehetséges magyarázata a jobb emlékezés, hiszen a habituáció tulajdonképpen a tanulás egyik formája.

Az állatokkal végzett kísérletek döntő többsége támogatja a

REM-alvásnak az emlékezeti konszolidációban játszott facilitáló szerepét. A szubszekvens (tanulás utáni) REM-depriváció paradigmáját alkalmazó állatkísérletek legnagyobb részét a '70-es években végezték.

3.2.3.1. Korai állatkísérletek: elkerülő tanulás

Fishbein (1971) például azt állapította meg, hogy az aktív elkerülő tanulást követő 3–7 napos fizikai REM-depriváció (állványtechnikával) szignifikánsan rontotta a kísérleti állatok (egerek) emlékezeti teljesítményét. Az állványtechnika (platform method) a REM-alvást jellemző izomatóniára alapozó módszer. A REM-megvonás során az állatokat olyan állványokon tartják, amelyekben csak bizonyos fokig megtartott izomtónus árán lehet fennmaradni. REM-alvásban, az izomtónus megszűntekor, az állatok az állvány alatti víztartályba esnek és fölébrednek. A kontrollcsoportok egyedei hasonló körülmények között, de valamivel nagyobb felületű állványokon vannak elhelyezve, amelyek már lehetővé teszik a REM-alvást.

A Fishbein által kimutatott hatást – más kísérleti eredményekre alapozva – az emlékezeti konszolidáció gyengeségének tudják be. Konkrétan arról van szó, hogy a kétnapos REM-deprivációt követő elektrokonvulzív sokk-tovább rontotta a kísérleti állatok emlékezeti teljesítményét, de a kontrollcsoportban ugyanez a beavatkozás hatástalan volt (Fishbein, McGaugh és Swarz, 1971). Vagyis a REM-depriváció következtében az emléknymok labilisak maradtak, és konszolidációjuk hiányában ugyanúgy kitörlődtek a memóriából, mint az embernél a terápiás célzatú elektrokonvulzív sokkot megelőző események: Fishbein és munkatársai azt is kimutatták, hogy az elektrokonvulzív sokk a 2-napos REM-deprivációt követő periódus első 60 percében amnéziás hatású, ami a REM-rebound alatti utólagos konszolidációs folyamatra utal.

Ez utóbbival teljes mértékben megegyező eredményekre

vezetett a „shuttle box” elkerülő tanulás, a szubszekvens REM-depriváció és az elektrokonvulzív sokk összefüggéseinek a vizsgálata (Wolfowitz és Holdstock, 1971).

Ezekkel a korai eredményekkel kapcsolatban három lehetséges ellenvetés is felmerül(t). Az egyik a fizikai REM-depriváció erőteljesen stresszt keltő jellege, ami nem hagyható figyelmen kívül. A másik, hogy a REM-deprivált állapot teljesítményét a REM-depriváció és stressz körülményeit követően mérték fel, míg a tanulás „normál állapotban” történt. Ez fölveti az állapotfüggő hatás lehetőségét. A harmadik, hogy az elektrokonvulzív sokk proaktív, felidézést gátló hatásaival is számolnunk kell.

Ez utóbbi lehetőség azonban elvethető azon eredmények alapján, melyek szerint az elektrokonvulzív sokk emlékeztetést gátló hatása a REM-deprivációval, és nem a felidézéssel való időbeli proximitás esetén fokozottabb.

Mindkét előbbi lehetőség ellenőrzését egy olyan kísérleti terv tartalmazta, amelyben az állványtechnikával végrehajtott REM-depriváció mellett farmakológiailag REM-deprivált csoportok is szerepeltek. A farmakológiai REM-deprivációt imipraminnal vagy fenobarbitállal érték el. A „shuttle box” elkerülő tanulást követő azonnali REM-depriváció mindhárom módszerrel jelentős memóriadeficithez vezetett; a kétórás „késéssel” kezdődő REM-deprivációk kevésbé befolyásolták a teljesítményt, jóllehet ez esetben az esetleges állapotfüggő hatásnak fokozottabbnak kellett volna lennie (Pearlman és Greenberg, 1973).

Saját kísérleteinkben szintén azt tapasztaltuk, hogy a Wistarpatkányok labirintustanulását követő imipramin-adagolás szignifikánsan rontja a 4-napos latenciaidővel felbecsült emlékezeti teljesítményeket, jóllehet maga a farmakológiai beavatkozás csak 2 napig tartott (Bódizs és Fabich, 1997).

A REM-alvás alatti konszolidáció hipotézise azáltal is alátámasztást nyer, hogy a szubszekvens REM-depriváció hatásának hiányáról szóló közléseket megalapozó kísérleteknek szinte mindegyike a tipikus módszertani hibákkal jellemezhető: túl nagy felületű állványok, vagy a kísérleti és a kontrollcsoportok

állványai közötti túl kicsi különbség (McGrath és Cohen, 1978).

A kérdést azonban tovább bonyolítja a tanulási próba formája. Míg az elkerülő tanulásra építő állatkísérletek legnagyobb része kimutatta a REM-depriváció nyomán kialakuló memória-deficitet, az appetitív kondicionálásról ugyanez nem mondható el. Különös, hogy a REM-alvás konszolidációs hipotézisével foglalkozó számos tanulmány közül egyik sem hívta fel a figyelmet az említett összefüggésre. Ennek ellenére két további tény is igazolja azt a megállapítást, amely szerint a REM-alvás ideje alatti emlékezeti konszolidáció elsősorban a negatív, fenyegető információkat érinti. Az egyik a REM-nyomásban jelentkező, már említett fokozódás az intenzív tanulást követően, ami az állatkísérletekben szükségképpen averzív jellegű. Még az emberek esetében is körülményes olyan helyzeteket teremteni, amelyekben a fokozott információbevitel mindenféle averzív jelleges és fizikai megerőltetést nélkülöz. J.A. Horne-nak egyik kísérletében ez sikerült, és a kísérleti személlyel alvásának csak mély, delta-hullámú fázisaiban történt változás, illetve növekedés, míg a REM-arány változatlan maradt (I. Carlson, 1991, bemutatását).

3.2.3.2. Humán vizsgálatok: negatív emocionális tónusú emlékek és implicit memória

A REM-fázisnak a negatív érzelmi tónusú emlékekkel való összefüggését a humán vizsgálatok is alátámasztják, sőt mi több, emberek esetében csakis akkor sikerült igazolni a REM-alvás alatti információfeldolgozás tényét, amikor ingerként valamilyen szempontból fenyegető tartalmú anyagot használtak fel (I. még Greenberg, Pillard és Pearlman, 1972 kísérletét).

Grieser, Greenberg és Harrison (1972) több vizsgáló eljárás kombinálásával magas én-erejű kísérleti személyeket (egyetemistákat) választottak ki, majd anagrammák megoldására szólí-

tották fel őket. A rejtvényekkel kapcsolatban adott félrevezető instrukció szerint e próbák egy intelligenciateszt részét képezik. A rejtvényeket úgy választották ki, hogy nehézségi fokuk csak az anagrammák kb. mintegy felének a megoldását engedje meg a megadott idő alatt. Ezután REM-deprivált alvás, NREM-ébresztéses alvás vagy éber aktivitás következett. A REM-deprivált kísérleti személyek szignifikánsan kevesebb befejezetlen (én-fenyegető) feladatra emlékeztek, mint a NREM-ébresztéses vagy éber csoport. Továbbá a befejezett (semleges) és a befejezetlen itemek száma közötti különbség a felidézéskor szignifikánsan nagyobb volt a REM-deprivált csoportban, mint bármely másikkban. Nem volt azonban különbség a befejezett itemekre való emlékezés mértékében a REM- és NREM-deprivált csoportok között, de mindkét alvó csoport e tekintetben jobb volt az éber csoportnál.

Ez a kísérlet közvetlenül bizonyítja, hogy a REM-fázis az én-fenyegető információkra való emlékezést fokozza, a NREM-alvás pedig a semleges információk felidezésének kedvez. Ez utóbbi megállapítást az értelmetlen szótagok és a szójegyzékek tanulásával kapcsolatos alvásdeprivációs vizsgálatok is alátámasztják (Idzikowski, 1984; Hockey, Davies és Gray, 1972).

Egy másik, sajátos módon feledésbe merült kísérlet is rámutat a REM-alvás negatív emocionális tónusú emléknymok modulálásában játszott szerepére.

Cartwright és mtsai (1975) az önjellemzés és ideális én-jellemzés szempontjai szerint véghezvitt Q-válogatás megfelelő jelzőire való emlékezést vizsgálták normál alvást, 25%-os REM-deprivációt, teljes REM-deprivációt, valamint ébren töltött megőrzési intervallumot követően. A szavakat „rég szavakként” és „új szavakként” lehetett csoportosítani annak alapján, hogy az illető személy már a Q-válogatási procedúrát követő azonnali felidézési próbában is emlékezett a szóra, vagy pedig csak a megőrzési intervallum után tudta felidézni.

A REM-depriváció nem befolyásolta a felidézett szavak számát, de növelte az önelfogadást jelző itemek arányát az új sza-

vak között, szemben az intakt alvó csoporttal, ahol az új szavak nagy része a személyeknek a saját magukkal szembeni elégedetlenségére vonatkozott az előzetes Q-válogatási procedúra során.

A humán vizsgálatok egy másik trendje az implicit-explicit (procedurális-deklaratív) memóriaformák között tett különbség szempontjából vizsgálja a REM-konzolidáció hipotézisét. A megközelítés két szempontból is indokolt. Először is az állati tanulás – mai tudásunk szerint – az implicit memórián alapszik. Másodszor pedig egyértelműen kimutatták, hogy a hagyományos (tehát explicit) memóriatesztekben nyújtott teljesítményt a megőrzési intervallumban véghezvitt szelektív REM-depriváció nem befolyásolja (McGrath és Cohen, 1978).

Mára egyértelműen bebizonyították, hogy a procedurális emléknymok nemcsak az ébrenlét ideje alatt, hanem az alvás REM-fázisaiban is hangsúlyozott konzolidációs folyamatokon mennek át (Karni, 1996). Először azt vették észre, hogy a gyakorlás nem azonnali, hanem 8–10 óra múlva bekövetkező teljesítményfokozódást von maga után a perceptuális tanulásban (Karni és Sagi, 1993). Ez tehát közvetlenül jelzi a konzolidáció időigényes folyamatát. A teljesítmény fokozódása akkor is bekövetkezik, ha a kísérleti személyek alvással töltik a megőrzési intervallumot. Amennyiben ez így van, az ébresztéses REM-depriváció teljesen megakadályozza a teljesítményfokozódást, viszont az azonos mértékű NREM-deprivációnak nincs ilyen hatása (Karni és mtsai, 1994). Ugyanez a vizsgálat mutat rá arra is, hogy egy már előzetesen elsajátított, tehát konzolidálódott perceptuális próbában adott teljesítményt a REM-depriváció nem rontotta, de itt a lassú hullámú alvás megvonása okozott némi teljesítménycsökkenést. Ez a kontrollpróbában kapott eredmény egyben kizárja a stressz, a fáradtság, valamint a cirkadián tényezők magyarázó értékét is. Ezek az eredmények tehát azt jelzik, hogy az emlékezeti konzolidáció egyik folyamata alvás közben is aktív, és erőteljesen függ a REM-fázistól.

3.2. táblázat. A REM-deprivációra érzékeny humán tanulási formák

Az érintett emlékezeti folyamatok	A tanulás típusa	A REM-depriváció mértéke	Irodalmi hivatkozások
Negatív emocionális tónusú emlékek	önkéntelen, habituáció filmjelenetekhez	egy éjszakai, teljes, az első éjszakán	Greenberg, Pillard és Pearlman (1972)
	önkéntelen, anagrammák megjegyzése	egy éjszakai, teljes, az első éjszakán	Grieser, Greenberg és Harrison (1972)
	önkéntelen, szavak (melléknevek) megjegyzése	egy éjszakai, 25%-os és teljes, az első éjszakán	Cartwright és mtsai (1975)
Implicit memória	szignáldetekció vizuális perceptuális tanulás	egy éjszakai, teljes, az első éjszakán	Karni és mtsai (1994)
	kognitív, procedurális	egy éjszakai, teljes, az első vagy a harmadik éjszakán	Dotto (1996)
	vizuális-verbális priming	az első éjszaka 4. és 5. REM-fázisa	Smith (1996)
	térbeli-vizuális (Corsi-Block Tapping)	az első éjszaka 4. és 5. REM-fázisa	Smith (1996)
	kognitív, nonverbális (Hanoi-torony)	az első éjszaka 4. és 5. REM-fázisa	Smith (1996)

A fenti összefüggéseket az implicit memória más próbái is alátámasztják, ezért valószínűnek tűnik, hogy a procedurális ismeretek konszolidációjának egyik általános jelenségével állunk szemben (Dotto, 1996; Smith, 1993, 1995; 1996). Az eddig vizsgált ilyen próbák a priming-effektus, bizonyos térbeli-vizuális készségek, a Hanoi-torony megoldásakor szerzett procedurális ismeretekre való emlékezés és egyes komplex kognitív procedurális memóriapróbák valamennyien összefüggésben állnak a REM-alvással. Ugyanakkor különös módon a motoros készségek – mint amilyeneket az atléták bonyolult mozgásai megkívánnak – elsősorban a lassú hullámú alvás 2. stádiumában konszolidálódnak (Smith, 1995; 1996).

3.2.3.3. Mechanizmus szintű vizsgálatok

A szubszekvens REM-depriváció módszerét alkalmazó állatkísérletek sora igen hosszú. Vannak közlések az összefüggés hiányáról (pl. VanBetteray, Vossen és Coenen, 1986), mások pedig ismételt kimutatták a tanulást követő REM-depriváció negatív hatását olyan esetekben is, mint amilyen a fény diszkrimináció (Li és mtsai, 1991) vagy a Morris-féle vízlabirintus (Rose és Smith, 1992). Más kísérletekben az állatok napi tanulási próbáit kísérő REM-arány növekedésének mértéke és az ezt követően felbecsült emlékezeti teljesítmény hatékonysága között találtak összefüggést (Portell-Cortes és mtsai, 1989).

Jóllehet több adat támogatja, mint amennyi cáfolja a REM-alvás konszolidációs hipotézisét (Smith, 1985; 1995), ezek a kísérletek csakis spekulatív úton tudnak mechanizmus szintű magyarázatot adni a jelenségre. A továbbiakban olyan kísérleteket ismertetünk, amelyek közelebb visznek egy mechanizmus szintű magyarázathoz, mint az egyszerű deprivációs vizsgálatok.

Az elkerülő tanulási próbáknak alávetett laboratóriumi patkányok alvásának sikeresen és sikertelenül tanuló egyedek szempontjából történő differenciált vizsgálata nem várt eredményeket hozott. Az aktív elkerülést sikeresen elsajátító egyedek helyes válaszainak számai pozitívan korreláltak a tanulást követő REM-alvással, valamint a NREM-alvás azon fázisaival, amelyeket REM-alvás követett. Negatívan korreláltak viszont az ébrenlétbe torkolló NREM-fázisok mértékével (Langella és mtsai, 1992; Giuditta és Ambrosini, 1993). Ez utóbbiak a tanulási próbákon sikertelenül szereplő egyedek esetében az ébrenlétbe torkolló NREM-fázisok fokozott arányát tapasztalták. A jelenség tehát úgy fest, mintha nemcsak a REM-alvás, hanem a REM-fázisokkal végződő NREM-alvás is kedvező lenne a memóriakonszolidáció szempontjából. Az ébrenlétbe torkolló NREM-fázisok viszont, minden jel szerint, a memóriakonszolidáció kedvezőtlen kimenetelének mutatói. Az összefüggés figyelemre méltó az újonnan szintetizálódott agyi DNS-molekulák

aktivitásában bekövetkezett változás miatt is. Konkrétan: Langella és mtsai (1992) azt találták, hogy a próbát sikeresen elsajátító egyedek agyi DNS-aktivitása pozitívan korrelált a REM-fázisokba torkolló NREM-alvás mennyiségével, és negatívan korrelált az ébredéssel végződő NREM-fázisok mennyiségével. A gyengén tanuló egyedeknél az összefüggés a fentiek a tükröképe volt. Ha elfogadjuk, hogy a tartós emlényomok kialakulása DNS-szekvenciáknak a derepresszió útján történő hozzáférhetőségét és transzkripcióját – vagyis új fehérjék szintetizálódását involválja, akkor a fenti eredményeket a szerzők szerint úgy összegezhethetjük, mint a memóriakonzolidáció szekvenciális folyamatát. A szekvenciális hipotézis szerint (Ambrosini és mtsai, 1995) a lassú hullámú alvás alatt szelektálódnak ki az adaptív emlényomok, amelyek viszont a REM-fázisban konzolidálódnak.

Egy másik kísérlet arra utal, hogy a REM-alvás ideje alatti emlékezeti konzolidáció valamiképpen a fokozott kérgi ingereltségi állapottal függ össze. Az intrakraniális mezencefaloretikuláris ingerlés az ébrenlét alatt, mind a REM-alvás alatt facilitálja az előzetesen elsajátított emlékezeti próba nyomán kialakuló konzolidációt, de ugyanez a beavatkozás semmilyen hatással nem bír a lassú hullámú alvás idején (Hennevin, Hars és Bloch, 1989).

Ez a megfigyelés arra utal, hogy a REM-alvás egyfajta ingerlés általi potenciózás révén járul hozzá az emlékezeti konzolidációhoz, és hogy ez a folyamat egyben az ébrenlét sajátja is. A hosszú távú potenciózás (long term potentiation) poszt-szinaptikus folyamatát a retikuláris-kolinerg ingerlés kimutatottan fokozza (Baranyi, 1993), és mint azt láttuk, éppen ez a fajta ingerlés jellemzi a REM-fázist.

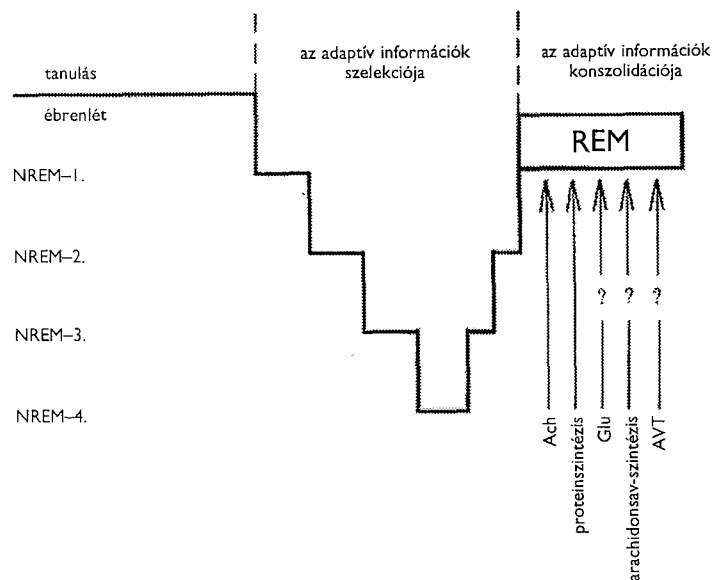
Az alvás REM-fázisának a hosszú távú potenciózással való kapcsolatára utal még az a tény, hogy a tanulási próbákat követő kritikus REM-konzolidációs periódusban adagolt fehérjeszintézis-gátló anizomicin, akár csak a kolinerg antagonisták szkopolamin, egyaránt rontják az emlékezést (Smith, Tenn és

Annett, 1991), míg az emlékezeti konzolidáció alapjaként tekintett potenciózási folyamat egyértelműen proteinszintézis-függő (Frey és Morris, 1997). Vagyis a hosszú távú potenciózás a fehérjeszintézissel és a REM-alvást jellemző központi idegrendszeri folyamatokkal egyaránt kapcsolatos jelenség. Az alábbiakban még utalni fogok a két folyamat összefüggésére (1.3.2.3.4.).

A lehetséges mechanizmusok közül a legnyilvánvalóbb és a kísérleti eredményekkel a leginkább alátámasztott a REM-alvás alatti erőteljesen felfokozott kolinerg transzmisszió, ami szerepet játszik a konzolidáció, illetve a potenciózás folyamatában (Hennevin, Hars és Maho, 1996). Ezt közvetetten támogatják azok a tények, amelyek a hosszú távú potenciózásnak a retikuláris-kolinerg ingerlés általi fokozódásával kapcsolatosak (Baranyi, 1993); közvetlenül az említett összefüggésre utaló eredmények azok, amelyek a kolinerg sejttestekkel való immunizáció nyomán állatkísérleti modellekben kialakuló kognitív deficitet jeleznek (Alroy és mtsai, 1991), valamint azok, amelyek a kolinerg antagonisták szkopolamin tanulást gátló hatását jelzik, mind a tanulást megelőző, mind az azt követő adagolás esetén (Enz és mtsai, 1987; Smith, Tenn és Annett, 1991).

A REM-alvás neurobiológiai mechanizmusai közül az excitatórikus aminosavakat hozták egyértelműen összefüggésbe az emlékezeti folyamatokkal (Stone, Walker és Gold, 1992). A REM-alvás neurobiológiájával foglalkozó fejezetben (2.2.4.) ismertettük a fenti szerzők kísérletét, amely egy intraperitoneálisan beadott kompetitív NMDA antagonisták REM-arányt csökkentő hatásairól tudósít. Stone és mtsai (1992) tanulmányának egyik következtetése, hogy a paradox alvást és az emlékezést megalapozó agyi mechanizmusok – legalábbis részben – azonos elemeket involválnak. Következtetésükben nemcsak az NMDA-receptorok a hosszú távú potenciózásban játszott vitathatatlan szerepére, hanem saját korábbi kísérleti eredményeikre is alapoznak. Ez utóbbiak szerint a szóban forgó kompetitív NMDA-antagonista (NPC-12626) bizonyítottan gátolja

a hosszú távú potenciózást, valamint a tanulás és az emlékezés folyamatait (Walker és Gold, 1991). Mivel a kortikális neuronok legnagyobb részt glutamátot használnak transzmitterként, és, mint láttuk, a REM-alvás ideje alatt intenzív a kérgi aktiváció, nagyon megalapozottnak tűnik Stone és mtsai (1992) tanulmányának fent említett következtetése. A későbbi kísérletek során azonban kiderült, hogy a REM-alvás memóriakonzolidációs hatása, bár összefüggésben állhat a hosszú távú potenciózással és az NMDA-aktivációval, azzal mégsem azonos, mert időben megelőzi azt (Smith, 1995, ill. 1. 3.2.3.4.).



3.4. ábra. Az alvás alatti memóriakonzolidáció szekvenciális hipotézise szerint az adaptív emléknymok a NREM-alvásban szelektálódnak ki, és a REM-alvásban konzolidálódnak. Ez utóbbihoz a REM-alvás neurokémiai folyamatai járulnak hozzá. (ACh – acetil-kolin; Glu – glutamát; AVT – arginin-vazotocin).

A REM-alvás neurobiológiájának legalább még egy aspektusa függ össze potenciálisan az emlékezeti konzolidációval. Mint említettük, a REM-alvással egyidejűleg erőteljes arginin-vazotocin (AVT) felszabadulás tapasztalható (Pavel és mtsai, 1979). Ugyanakkor az AVT magas dózissal fokozza az emlékezeti működést, valószínűleg a vazopresszin receptorokhoz való részleges kötődés által (Stanciu, 1996).

Az említett feltételezéseken és hipotéziseken kívül fontos lehet egy olyan átfogóbb szemlélet érvényesítése, amely az alvás komplex elméleteiből (pl. Kavanau, 1996a, b; Blumberg és Lucas, 1996) következik. Így például Kavanau elmélete szerint az alvás, valamint a REM-alvás ideje alatt a ritkán igénybe vett neurális hálózatok aktiválódnak, mégpedig funkcionális épségük fennmaradása érdekében. Elképzelhető tehát, hogy a REM-alvás valamilyen módon a felejtés ütemének lassítása révén is összefüggésben áll az emlékezeti folyamatokkal. Ez elsősorban akkor tetelezhető fel, amikor valamilyen, már az automatizmus szintjén álló, gyakran igénybe vett engram kerül használaton kívülre. Ha a paradox alvás ideje alatt az idegrendszer, spontán oszcillációs kapacitása révén az illető neurális hálózat működéskészségének fennmaradását segíti elő, akkor a REM-depriváció nyilván e készség gyorsabb hanyatlását vonja maga után. A kérdés vizsgálata azért is fontos, mert mint láttuk, az implicit memória, illetve a procedurális tudás konzolidációja jól dokumentáltan összefügg a REM-alvással (Dotto, 1996; Smith, 1995; Karni, 1996). A hipotézis megerősítése ugyanakkor jelentősen szélesítené az éber és az alvó agy működésének funkcionális összefüggéseibe nyert bepillantásunkat.

A REM-alvás alatti agyi aktivitásfokozódás hatása még morfológiai szinten is kimutatható. Ismert tény, hogy a komplex környezeti feltételeknek kitett állatok (vizuális) kérgében 10–30 napon belül a kéreg megvastagodik, illetve a szinaptikus háló sűrűsödik. Ma még felbecsülhetetlen gyakorlati implikációjú az a felismerés, hogy az említett hatást ki lehet védeni a REM-depriváció olyan egyszerű formájával, mint a magas

környezeti hőmérséklet (33 °C) (Armstrong és mtsai, 1996). A szerzők hím Long-Evans patkányokat tettek ki komplex környezeti feltételeknek 10 napon keresztül, napi 2 órára. Amennyiben ezt követően 4 órán keresztül 33 °C-on tartották az állatokat, a kérgi morfológiai változások nem következtek be. Ha magas hőmérséklet következtében kialakuló REM-alvás arány csökkenése a komplex környezeti feltételekkel való konfrontáció után 4 órai latenciával kezd hatni, a tipikus morfológiai elváltozások már a REM-deprivációnak nem alávetett kontrollcsoport szintjén maradtak.

A paradox alvás ideje alatti emlékezeti konszolidáció kutatásának előbb-utóbb igazolnia kell magának az információfeldolgozás lehetőségének a tényét is. Annál is inkább, mert a REM-alvás alatti központi idegrendszeri történések elemzése nyomán a lehetőség – mai ismereteink szerint – akár kétségbe is vonható (Vertes, 1995). Vertes tanulmánya azonban nem számol be azokról a jelentős kísérleti eredményekről, amelyek konkrét viselkedéses paradigmák alkalmazása révén szolgáltatott adatokat erről az információfeldolgozásról.

Kimutatták például, hogy intrakraniális elektródák alkalmazása révén nemcsak az ébrenlét ideje alatt, hanem a paradox alvásban is kialakítható egy klasszikus kondicionálástípusú neurális kapcsolat szemben a lassú hullámú alvással, amikor ez a kapcsolat nem alakul ki (Maho és Bloch, 1992). Még nagyobb jelentőségű az a felismerés, hogy a paradox alvás idején kialakult hippokampális kondicionált válasz az ébrenlét állapotában prezentált feltételes (intrakraniális) inger hatására is megjelenik.

A kutatócsoport a következő lépésben külső ingerek alkalmazása révén bizonyította be a fenti jelenség valóságát. Egy előzetesen averzív kondicionált elektrotaktilis ingerlésnek és egy neutrális hangingernek az alvás ideje alatti társítása a hangingert is averzívvé tette (Hennevin és Hars, 1992). A társítás hatása az ébrenlét alatt is kifejezésre jutott.

A kérdést azonban meg is fordíthatjuk. Vajon milyen bizonyítékait ismerjük az ébrenlét alatt szerzett tapasztalatok para-

dox alvás alatti újrafeldolgozásának? Hennevin, Hars és Maho (1996) összefoglalják az erre vonatkozó állatkísérleti eredményeiket, amelyekben intrakraniális elektródákkal mérték az előzetesen áramütéssel társított hangingerre adott lokális központi idegrendszeri válaszokat. A hangingernek a paradox alvás ideje alatti alkalmazásakor az ébrenléttel megegyező válaszokat figyeltek meg mind a dorzális hippokampuszban, mind az auditoros talamusz mediális részeiben vagy az amygdala auditoros információfeldolgozással kapcsolatos területein. Megjegyzendő, hogy az állatok nem ébredtek fel a procedura alatt, valamint hogy a sokkal nem társított hangingerre alkalmazása esetén nem tapasztaltak aktivitásfokozódást a megfelelő területeken.

Az összefüggést a humán álmokutatás területén is ismerik, ahol egy erős stresszt kiváltó film hangfelvételeinek a paradox alvás alatti visszajátszása szignifikánsan megnöveli az előzetesen megtekintett film részleteinek álombeli direkt inkorporációját (DeKonick és Koulack, 1975).

A REM-alvásban levő agy információfeldolgozási képességének további bizonyítéka az úgynevezett „cuing” módszer alkalmazása nyomán nyert eredményekből származik. A cuing jelensége egyfajta külső eredetű, lappangó memória fokozódást okozó potenciózási folyamat, amikor a megőrzési intervallumban a tanulási szituáció bizonyos részleteivel vagy aspektusaival ingerlik a kísérleti alanyt. Az ilyen ingerlés általában fokozza az emlékezést. Hars, Hennevin és Pasquez (1985) a patkányok elkerülő tanulási próbáit egyfajta elektrotaktilis stimulációval társították. Pontosabban a büntetést (áramütést) minden esetben ilyen ingerléssel jelezték előre, majd az állatok a REM-alvása idején azonos ingerlést alkalmaztak. A paradox alvás alatti cuing egyértelműen hatékonyan bizonyult. Egy későbbi kísérletben ugyanezt hangingerre vonatkozóan is kimutatták, sőt arra is rámutattak, hogy a tanulási szituációkkal nem társított ingerek hatástalanok, ami a folyamat információspecifikuságának bizonyítéka (Hennevin és Hars, 1987).

Mivel ez a módszer nem feltételez invazív beavatkozást, humán vizsgálatokban is alkalmazható. Smith és Weeden (1990) erre vonatkozó érdekes kísérletet végeztek, amelyben egy komplex logikai feladat megtanulását 70 dB-es szabályos időközökben adott hangimpulzus sorozattal társították. A hangingerrel történő REM-kontingens cuingolás az emlékezeti teljesítmény 23%-os fokozódását vonta maga után (a kontrollcsoporthoz viszonyítva). A szerzők azt is megfigyelték hogy a cuing nem határos abban az esetben, amikor kizárólag a szemmozgás burstök közötti úgynevezett csendes REM-periódusban alkalmazzák (Smith és Weeden, 1990; Smith, 1996).

A kísérleti eredményeket összefoglalva elmondhatjuk tehát, hogy a REM-alvásban levő agy képes az információfeldolgozásra, és hogy ez az információfeldolgozás mai tudásunk szerint elsősorban az emlékezeti teljesítmény fokozódásában nyilvánul meg.

3.2.3.4. A REM-alvások ablakok

A REM-alvás és a memóriakonzolidáció kapcsolatának kutatásában döntő jelentőségűek voltak azok a megfigyelések, amelyek az ún. REM-alvások ablak fogalmának megalkotását tették lehetővé (Smith, 1985). REM-alvások ablaknak nevezzük azokat a tanulást követő periódusokat, amelyekben a REM-alvási arány jóval az átlag fölötti és egy viszonylag rövid időtartamú REM-depriváció is rontja az emlékezeti teljesítményeket. Ezt eddig főleg állatkísérletekben sikerült kimutatni, de vannak olyan humán adatok is, amelyek valószínűsítik az emlékezeti konszolidáció REM-alvások ablakainak emberi megfelelőit. Állatkísérletekben a tanulás napján a REM-alvások ablakok ugyanis a tanulást követő 2., 3., sőt 6. napig újra jelentkezhetnek, mindig ugyanazokban az órákban, mintegy cirkadián ritmust követve (Smith és Lapp, 1986). Minél kiterjedtebb volt a tanulás, azaz minél több tanulási próbán esett át az egyed,

annál korábban jelentkeznek a REM-alvások ablak (Smith, 1995). Továbbá a kritikus periódusokban egy 4 órás REM-depriváció is elegendő az emlékezeti teljesítmények 50%-os csökkenéséhez.

A REM-alvások ablakok élettani korrelátumaiként az acetilkolin transzmissziót, a fehérjesszintézist és még bizonytalan érvényességgel a hippocampusz arachidonsav-szintézisét ismerték fel (Smith, Tenn és Annett, 1991; Legault, Annett és Smith, 1996). Az acetilkolin-receptorok muszkarinerg típusainak szkopolaminnal történő blokkolása akkor károsítja a legkifejezettebben a memóriakonzolidációt, ha az a REM-alvások ablakoknak megfelelő periódusokban történik. A fehérjesszintézis gátló anizomicin-adagolásra ugyanez érvényes (Smith, Tenn és Annett, 1991). A fent részletesen tárgyalt biokémiai folyamatok tehát meghatározott időintervallumokban a REM-alvások ablakokban, és nem az egész megőrzési intervallumban zajlanak.

3.3. táblázat. A REM-alvások ablakok az egyes tanulási szituációkban (Smith, 1996, nyomán)

A tanulási próba típusa	A REM-nyomás formája	REM-alvások ablakok
Kétutas „shuttle” elkerülő tanulása	100 próba/nap, egyszeri ülés	1–4 h, 9–12 h, 21–24 h
Kétutas „shuttle” elkerülő tanulása	50 próba/nap, 2 egymás utáni napon	9–12 h, 53–56 h
Kétutas „shuttle” elkerülő tanulása	20 próba/nap, 5 egymás utáni napon	9–12 h, 17–24 h
Komplex, pedállenymás operáns tanulás	3 nap pedállenymás, 2 nap FR-10, 3 nap komplex operáns	5–8 h
Hely tanulása (Morris-féle vízlabirintus)	4 próba/nap, 4 egymás utáni napon	5–8 h
Hely tanulása (Morris-féle vízlabirintus)	12 próba/nap, egyszeri ülés, 4 újratestelési próba	1–4 h
Nyolcágú sugárlabirintus	4 megerősítéses és 4 megerősítés nélküli ág, 10 napig, 1 próba/nap	1–4 h

Ami a hippokampusz arachidonsav-szintézisét illeti, arról kiderült, hogy a Morris-féle vízlabirintusban véghezvitt 12 tanulási próba után 1–4 órával emelkedett, 5–8 óra múlva viszont már nem. Nos, a REM-alvásban ezen próba esetében éppen a tanulást követő 1–4 órában lokalizálódott, ezért feltételezhető, hogy a két jelenségnek van köze egymáshoz, de ez még megerősítésre szorul (Legault, Annett és Smith, 1996). Az arachidonsav egyébként a hosszú távú potenciálhoz szükséges retrotranszmitter, ami a memóriakonzolidációval való kapcsolatát még nyilvánvalóbbá teszi. Ismert az az összefüggés, amely szerint a hosszú távú potenciál kialakításának első lépése – a preszinaptikus neuron nagyfrekvenciájú, tetanusos tüzelése – után a posztzinaptikus neuronból retrotranszmitterek (arachidonsav, nitrogén-monoxid) szabadulnak fel, amelyek később a preszinaptikus membrán újabb erőteljes glutamát-felszabadulásához vezetnek. Ez a nagymértékű glutamát-felszabadulás vezet a posztzinaptikus NMDA-receptorok nagymértékű és hosszan tartó aktivációjához, ami a tartós emléknemok kialakulásának valószínű alapja és a hosszú távú potenciál kialakítás kritikus jelentőségű fázisa.

Azok a kísérletek, amelyek a REM-alvásban vizsgálták ezeket a jelenségeket, arra engedtek következtetni, hogy a REM-alvásban az időben megelőzik az NMDA-ablakokat, vagyis a megőrzési intervallum azon periódusait, amelyekben az emlékezeti konszolidáció az NMDA-antagonisták károsító hatására rendkívül érzékeny. Például a Morris-féle vízlabirintusban 12 tanulási próbát követő egyszeri ülés után a REM-alvásban az első négy órában, az NMDA-ablak az 5–16 órában jelentkezett. A négy próba/nap szituációban viszont a REM-alvásban az 5–8 órában, az NMDA-ablak pedig a 9–12 órában jelentkeztek (Smith, 1995). Ezért megalapozottnak tűnik Legault, Annett és Smith (1996), valamint Smith (1995) következtetése, amely szerint a REM-alvásban egyrészt a kolinerg transzmisszióval, másrészt pedig a retrotranszmitterek felszabadulásával kapcsolatos

jelenség, amely időben megelőzi és egyben kedvező feltételét képezi a hosszú távú potenciálhoz NMDA-aktivációs szakaszának.

Fölmerül természetesen a kérdés, hogy ezek a jelenségek mennyire fajspecifikusak, illetve, hogy milyen vonatkozásban vannak humán megfelelői? Ezekkel a kérdésekkel kapcsolatban is Smith (1993, 1995) végzett nagyon figyelemreméltó kutatásokat. Egyrészt megpróbált olyan tanulási szituációkat találni az ember életében, amelyek az állatkísérletekhez hasonlóan az alanyok számára nagyon fontosak, és amelyek nehézségükben is fölveszik a versenyt a patkányok számára komoly megpróbáltatást jelentő emlékezeti próbákkal. Az egyetemisták vizsgaidőszakai például mind a személyes jelentőség, mind a nehézségi fok tekintetében megfelelnek ezeknek a feltételeknek. Az ilyen vizsgaidőszakokban a REM-alvásban közbeni szemmozgások számának jelentős emelkedését tapasztalták, ami időben meghaladta a tulajdonképpeni tanulási időszakot, vagyis úgy viselkedett, mint az állatkísérletekben a REM-alvásárány emelkedése (Smith és Lapp, 1991).

Az állatkísérletekben azt tapasztalták, hogy a tanulást követő legközelebbi REM-alvásban azután a harmadik napon (az 53–56-ik órában) tapasztalhatóak jelentős REM-alvásban ablakok. Az emberekkel végzett kísérletek szintén amellet szólnak, hogy az emlékezés a tanulást követő éjszakán történő teljes alvásmegvonásra, valamint a harmadik éjszakai teljes alvásmegvonásra érzékeny, ami szintén a REM-alvásban ablakokhoz hasonló jelenség, hiszen a teljes alvásmegvonás egyben REM-deprivációt is jelent (Smith, 1993). A két nappal késleltetett REM-alvásban ablak feltételezését az a kísérlet is megerősíti, amelyben az alkohol REM-arányt csökkentő hatását találták emlékezetkárosítónak a tanulást követő harmadik éjszakán (Sandis-Wunsch és Smith, 1991).

Ezek a kísérletek nem bizonyítják, de valószínűsítik, hogy nehéz tanulást követően az embernél is vannak olyan kitüntetett periódusok, amikor egy REM-alvásfüggő emlékezeti kon-

szolidációs folyamat zajlik, és hogy ezek a periódusok ciklikusan visszatérő jellegűek a megőrzés során. A patkányoknál és az embereknél tapasztalt REM-alvások közötti különbség egyrészt az, hogy patkányoknál a REM-alvási arány és a szemmozgássűrűség egyaránt fokozódik ezekben a periódusokban, az embereknél azonban csak a szemmozgásokban következik be változás. Továbbá az embereknél a REM-alvások nem 3-4 órás időtartamúak, hanem az egész éjszakára kiterjednek. Vagyis amennyiben a megfelelő éjszaka bármelyik részében akár csak részleges REM-megvonást viszünk véghez, úgy az emlékezeti teljesítmény már kimutathatóan károsodik (Smith, 1993, 1995).

3.2.4. AZ ÖRÖKLÖTT MOZGÁSMINTÁK GENETIKAI PROGRAMOZÁSA

A REM-alvás neurofiziológiai korrelátumainak kutatása közben egy igen különös jelenségre derült fény. Ha a kísérleti macskák locus coeruleusának alfáját kísérletileg kiirtják, akkor a macskák alvás közben meghatározott periodikussággal viharos mozgássorozatokot hajtanak végre. Már az első ilyen irányú megfigyelések rámutattak, hogy ezek az állatok tulajdonképpen fajspecifikus öröklött mozgásmintáikat hajtották végre a szóban forgó periódusban (Jouvet és Delorme, 1965; Jouvet 1979). A kísérletek azt is igazolták, hogy ezek a mozgások a REM-alvás korrelátumai, ugyanis a REM-alvási jellemző időközökben léptek fel, a REM-depriváló hatású MAO-inhibitorok hatására megszűntek, és a környezeti ingerekhez nem igazodtak: a macskák pupillái például nem igazodtak a fényerősséghez, továbbá a lopakodó-vadászó vagy támadó mozgások nem létező zsákmányokra vagy ellenségekre irányultak. Ebből egyrészt az következik, hogy a fenti jelenségek egyfajta externalizált hallucinációs magatartást képeznek, másrészt viszont ezt a viselkedést a REM-alvási kísérő izomatónia, illetve az azt fenntartó locus coeruleus alfa hivatott féken tartani (Jouvet, 1979).

Azóta a jelenséget más fajokon is sikerült kiváltani, sőt nemrég leírtak egy különös és ritka betegséget (REM-alvások viselkedészavar), amely minden bizonnyal ennek emberi megfelelője.

Michel Jouvet erre alapozva érdekes hipotézist alkotott, amely a REM-alvás funkciójára kíván magyarázatot adni. Véleménye szerint ezek a viharos mozgássorozatok egy REM-alvás alatti programozási folyamatot lepleznek le: az öröklött mozgásminták genetikai programozását. Kezdetben két lehetőséget tartott valószínűnek (Jouvet, 1979): az egyik szerint a programozási folyamat az éber állapotban szerzett információkkal (idegrendszeri módosulásokkal) konfrontálódva zajlik, vagyis a genetikai kód „kiolvasása” a tapasztalatokkal integrálódva képez komplex központi idegrendszeri hálózatokat, a másik szerint a REM-alvás invariáns és egyéni genetikai kódnak megfelelő neurális tüzelésminta, amelynek célja ezen öröklött neurális hálózatok életben tartása. Különböző közvetett kísérleti adatokra támaszkodva Jouvet (1991) inkább az utóbbi változatot, vagyis a REM-alvás alatti iteratív genetikai programozást vagy visszaprogramozást tartja valószínűbbnek. A jelenség lényegét az újonnan szintetizálódott fehérjetermészetű receptormolekulák ingerléssel való üzembe helyezése révén képzelel. Eszerint ezek a receptorfehérjék, amelyeknek eloszlása egyrészt fajspecifikus, másrészt egyénre jellemző, a REM-alvás alatti agytörzsi ingerlés hatására válnak működőképessé, akkor is, ha az éber állapotban érvényesülő környezeti hatások nem kívánják meg működésüket vagy éppenséggel ellene irányulnak.

Ez utóbbi eset kísérleti vizsgálata céljából 14 Wistar-patkány fajspecifikus öröklött mozgásmintáinak egyikét, az ún. groom-íngot (a mellső végtagokkal a fejen végrehajtott törölgetőmozgások sztereotip sorozatát) váltottuk ki 5 perces időközönként alkalmazott kulcsingerrel, majd minden megjelenést averzív ingerrel büntettünk. Kulcsingerként a koponya homloki részére vitt vékony vízsugarat, averzív ingerként pedig áramütést alkalmaztunk (Kántor, Fabich és Bódizs, 1996). Ily mó-

don egyfajta passzív elkerülő tanulás alakult ki, a kulcsinger nem váltotta ki az öröklött mozgásmintát, vagyis a környezeti tényezők célunknak megfelelően az öröklött viselkedési programok mellőzését kívánták meg. Ezt követően a kísérleti csoportot REM-depriváció céljából 4 napig tartó 20 mg/kg/napos intragasztrikus imipramin-adagolásnak vetették alá, míg a kontrollcsoport az imipramin nem specifikus (pl. szedatív) hatásainak ellensúlyozása céljából csak a felmérés napján lett alávetve a fenti imipramindózisnak. Amennyiben a grooming viselkedésprogramja elsősorban a REM-alvás alatt programozódik vissza, úgy az elsősorban a kontrollcsoport egyedeinél valósulhatott meg. Hipotézisünk szerint tehát a kulcsinger újabb alkalmazása a kísérleti csoportban kisebb frekvenciával és nagyobb latenciával váltja ki a groomingot, mint a kontrollcsoportnál. Ennek ellenére, hogy csak 7-7 egyeddel dolgoztunk, a különbség a várt irányú és magasan szignifikáns volt. Ez megerősíteni látszik a REM-alvás közbeni genetikai visszaprogramozás hipotézisét, és ugyanakkor egy olyan helyzetre hívja föl a figyelmet, amelyben a REM-alvás a tanulás ellen hat. Elképzelhető eszerint, hogy a REM-alvásnak az emlékezeti konszolidációt elősegítő hatása alól egyes helyzetek kivételt képeznek.

Az imipramin hatásmechanizmusának komplex farmakológiai profilja, természetesen, más magyarázatot is megenged. A szerotonin-transzmisszió fokozása például kapcsolatban állhat a fenti jelenséggel, mert egyes szerotonin-receptoroknak a groomingmal való összefüggését bebizonyították. Egy újabb kísérlet azonban érvényteleníti a szerotonin hipotézist: a fenti módszereket a szelektív noradrenerg reuptake-gátló dezipraminnal megismételve azonos eredményekhez vezetett (Kántor, 1997). Természetesen lehet úgy érvelni, hogy a noradrenalin-transzmisszió fokozása a dopaminkirámlás többletéhez vezet, de akkor sem világos, hogy a 4 napig dezipraminnal kezelt csoport miért nem programozódott vissza a kulcsinger jelenlétében történő tisztálkodási magatartásra. Ráadásul a legújabb eredmények szerint a fokozott noradrenalin hatás az instru-

mentális REM-deprivációval is együtt jár: Wistar-patkányok 72 órás REM-deprivációjának hatására jelentősen nőtt a noradrenalin szintéziséhez szükséges tirozin-hidroxiláz enzim mRNS-ének szintje (Porkka-Heiskanen és mtsai, 1995).

A fenti kísérletek tehát alátámasztják azt a feltételezést, amely szerint a REM-alvás ideje alatt öröklött viselkedésminták programozása zajlik. Jouvét (1991; 1998) feltételezi, hogy nemcsak a fajspecifikus, hanem az egyed-, illetve egyénspecifikus genetikailag kódolt neurális hálózatok is visszaprogramozódnak REM-alvás közben. Mivel a „génkiolvasás” mechanizmusa nem tud különbséget tenni a fajspecifikus, illetve egyedspecifikus sajátosságok között, a feltételezés jogos. Ennek viszont olyan széles körű implikációi vannak, amelyek a pszichológiai individuációnak (egyéniesülésnek), a külön nevelt egyetétű ikrek hasonlóságának, valamint a temperamentális jellemzők tartóságának a problémáit érintik.

Az iteratív genetikai programozás Jouvét (1991; 1998) szerint hozzájárul az agy egyediségének fenntartásához és helyettesíti azt a folyamatot, amelyet a hüllőkben az idegszövet regenerálódása biztosít. Ezzel egybehangzó megfigyelés, hogy a hüllőknek nincs REM-alvásuk, és hogy viselkedérepertoárjuk teljes mértékben öröklött, sztereotip és fajspecifikus mozgásmintákból áll, visszaprogramozásra tehát nincs szükségük.

A REM-alvás egyik funkciója a fentiek értelmében a pszichológiai variabilitás fenntartása egy adott népességben belül.

3.2.5. IDEGRENDSZERI ÉRÉS

A genetikai információ neurális hálózatokba való áttöltése az ontogenezis korai szakaszaiban az idegrendszer morfofunkcionális érésével egyenértékű. Az alváskutatók közül először Roffwarg, Muzio és Dement (1966) feltételezték, hogy a kiterjedt kérgi ingerléssel jellemezhető REM-fázis az idegrendszeri érés szolgálatában áll. Ezt azok a megfigyelések is alátámasztják, ame-

lyek szerint a REM-alvás mind filogenetikai, mind ontogenetikai szinten a telencefalizáció jelentős fejlődésnek indulásával esik egybe. További bizonyítékként említik az akkor már ismert összefüggést, amely szerint a mielinizációt neurális aktivitás vezeti be, és hogy a vizuális rendszerben még az exogén stimuláció előtt jelentős mielinizáció figyelhető meg (l. Kulcsár, 1971).

A későbbiekben kiderült, hogy az idegrendszeri érés szolgáltatásban álló spontán neurális aktivációt nem lehet automatikusan a REM-alvással azonosítani. Így például a fetoș testmozgásainak, szemmozgásainak és szívverésének vizsgálata szerint ezek a mutatók csak a 38–40-ik gesztációs héten kezdenek egyértelműen valamely specifikus állapotra jellemző szimultán változásokat produkálni, de ezeknek még egyike sem hasonlít meggyőzően az alvásra, és még kevésbé a REM-alvásra (Nijhuis, Martin és Prechtl, 1984). A REM-alvás nagy valószínűséggel mégis ebből a spontán idegrendszeri öningerlésből eredeztethető.

Blumberg és Lucas (1996) tanulmánya bírálja az alvás ontogenezisével foglalkozó vizsgálatok legnagyobb részét. E vizsgálatok egyöntetű eredménye, hogy a REM-arány a méhen belüli életben és az egyedfejlődés korai szakaszaiban rendkívül magas. Valójában, ezekben a szakaszokban a REM-fázisnak csak olyan diszkrét markerei érhetők tetten, hogy jogosan merül fel a kérdés: egyáltalán beszélhetünk-e REM-alvásról ilyen korai életkorban? Az újszülött patkányok differenciálatlan EEG-je, izomtónusa, szemmozgásai, légzése stb. nem engedik meg ezt a következtetést. Az egyedüli regisztrálható jelet az izomrángások képezik, és erre alapozva vonták le az újszülött patkányok alvásának 80%-os REM-arányáról szóló következtetést. Számos jel szerint ebben az életkorban emberi csecsemőknél hasonló a helyzet. Vajon a REM-alvás minden további nélkül azonosítható az izomrángásokkal? Úgy tűnik nem, mivel a szerzők egyértelműen bebizonyították, hogy az izomrángásokat két, egymástól teljesen független mechanizmus tartja fenn: egy központi (feltehetőleg agytörzsi) és egy gerincvelői mecha-

nizmus. Minden jel arra mutat tehát, hogy az izomrángások csak az embrionálisélet-fejlődést elősegítő, spontán neuronális aktivációjának posztnatális meghosszabításai, és nem egy koherens állapot feltétlen markerei.

Emberi csecsemőknél a klasszikus Rechtschaffen és Kales (1968) féle kritériumrendszer alkalmazható ugyan az alvófázisok elkülönítése céljából, de az így kapott stádiumok közül a REM- és a delta-hullámoktól mentes NREM az EEG-regisztrátumok alapján nem különböznek egymástól. Ebből az következik, hogy az alvófázisok közötti átmenet az agyi aktivitás szempontjából folyamatos, ezért az elkülönítésük bizonyos fokig mesterkélt. Csak a születést követő második hónaptól tapasztalható az a felnőttkorban is tipikus hirtelen váltás az EEG-regisztrátumokban, ami a NREM- és REM-fázisok határán jelentkezik, és az alvófázisokat jól elkülöníthető tömbökké egyesíti (Salzarulo és mtsai, 1991).

Blumberg és Lucas (1996) rámutattak, hogy az egyedfejlődés során a felnőttkor REM-alvásának tipikus összetevői fokozatosan jelennek meg és szerveződnek egyetlen viselkedéses állapottá (behavioral state), ezért félrevezető ezt az állapotot bármely komponensével azonosítani. A komponensek részben önálló funkciókat teljesítenek, amit az bizonyít, hogy befolyásolásuk az össz-REM-alvástól függetlenül is lehetséges. Az idegrendszer érése, fejlődése és funkcionális épségének fenntartása aktivitásfüggő jelenségek. Az intrauterin és kora csecsemőkori izomrángások hozzájárulhatnak például a programozott sejt-halál, az izomrost-differenciáció, szinapsziselimináció, valamint a szabályos neurális összeköttetések kialakulásának létfontosságú folyamataihoz. Sőt ezek a megállapítások a szemmozgásokra is érvényesek lehetnek. A szerzők szerint tehát a paradox alvás a fejlődést elősegítő, spontán embrionális viselkedés posztnatális meghosszabítása; továbbá a REM-alvást szabályozó hídi központok nem specializálódott ontogenetikai vagy filogenetikai produktumok, hanem egy diffúz, endogén burst-rendszer neoténikus maradványai.

Mindenesetre van némi bizonyíték arra vonatkozólag, hogy a REM-fázis, miután egységessé állt össze, továbbra is hozzájárul az idegrendszeri érés folyamatához. Így például 43 napos csirkékben a monokuláris vizuális deprivációnak a nucleus geniculatum laterálisban okozott morfológiai szintű atrofizáló hatását párhuzamos instrumentális (fizikai) REM-deprivációval szignifikánsan fokozni lehet. Ez úgy is értelmezhető, hogy az intakt REM-alvás által biztosított endogén stimuláció bizonyos fókig a szenzoros ingereket is képes pótolni (Oksenberg és mtsai, 1986; Marks és mtsai, 1995).

Az említettek alapján tehát a REM-alvásnak a tanulásban is lehet szerepe, mert ez utóbbi nyilvánvalóan a neurális hálózatok újrászervezését involválja. Bármely speciális funkcióhipotézis azonban szükségszerűen téves, illetve korlátozott érvényességű, mivel mint láttuk, a paradox alvás eredetileg egymástól függetlenül is létező folyamatok időbeni egybeesése.

3.2.6. REM-FUNKCIÓK, ÁLMOK ÉS JÁTÉK

Ami a REM-alvás ideje alatt történik, az több szempontból is hasonlít ahhoz, amit a laikusok és szakavatott viselkedéskutatók egyaránt játéknak neveznek. Jouvet azon kísérletei, amelyekben a REM-alvást kísérő motoros gátlás kiiktatása révén leleplezték a macskák és más állatok (feltételezett) álmait, tulajdonképpen ösztönös, sztereotip mozgásformák gyors, viharos egymásutánjaival szembesítették a megfigyelőt. Ugyanakkor összehasonlító magatartáskutatásból vagy etológiából ismert, hogy a különböző funkciójú mozgásminták az ún. nagy rendszerek tehetlensége miatt lehetetlenné teszi, „hogy két különböző rendszerbe tartozó ösztönös mozgásminta gyors egymásutánban jelentkezessen” (Lorenz, 1978/1985, 329. o.). Ez a megállapítás természetesen az ébrenlétre vonatkozik, de még így is akad egy jellegzetesen kivételes helyzet: a játék.

„A macskának, ha valódi veszélyhelyzetben már fölvette a

nagyobb ragadozókkal szembeni »felpúpozott« hátú védekező-állását, legalább harminc percre lenne szüksége, mielőtt a nagy ijedség elmúltával ismét érdeklődni tudna zsákmányolható prédák iránt; különösen így van ez olyankor, ha közben helyben kell maradnia. Játék közben viszont másodpercek töredékén belül követheti egymást a felpúpozott hát és a zsákmányszerző ugrás” (Lorenz, 1978/1985, 329. o.).

Mind a játék, mind a REM-alvás vagy az álmok idején tehát különböző funkciójú, ösztönösen programozott mozgásminták szokatlanul gyors egymásutánja tapasztalható. A játék és az álmok közötti párhuzam azonban, mint látni fogjuk, korántsem merül ki ebben.

A játékot vizsgáló etológusok ugyanis kimutatták, hogy valamely mozgásminta játékbeli megjelenésének gyakorisága növekszik az illető mozgásminta iránti motiváció fokozódása esetén. Vagyis az állatok azt játsszák a leggyakrabban, aminek élesben való kivitelezésére nincs mód (Lorenz, 1978/1985). Ez Freud (1900/1986) vágyteljesülési elméletét juttatja eszünkbe, de nem kell ilyen messzire mennünk, hiszen mint látni fogjuk, a REM-alvásból elsősorban a ritkán igénybe vett mozgásokat fenntartó neurális hálózatok profitálnak (Kavanau, 1996a, b, és l. a következő fejezetet).

Az egyes magatartásminták játékbeli megnyilvánulását továbbá sohasem kíséri a vegetatív idegrendszer adekvát ingereltségi szintje (Lorenz, 1978/1985), ugyanakkor, mint ismeretes, az álmok tartalmának az álmodó által megítélt izgalmasága sem változik arányosan a REM-alváshoz társuló vegetatív jelenségekkel (Kulcsár, 1971). Mint ahogy az a következő fejezetben világossá válik, a REM-alvásban a vegetatív idegrendszer a felsőbb központoktól viszonylag függetlenül szintén „játszik”, azaz a ritkán produkált módosulásokat „gyakorolja”.

A játék ugyanakkor valamilyen módon az egyedfejlődéssel állhat kapcsolatban, hiszen fiatal korban gyakoribb tevékenységnek számít, mint felnőttkorban, annak ellenére, hogy sohasem tűnik el teljesen. Ugyanez, mint láttuk, a REM-alvással kap-

csolatban is elmondható, sőt ez utóbbinak bizonyított szerepe van az idegrendszeri érés folyamatában (I. Blumberg és Lucas, 1996). Az etológusok arra is rámutattak, hogy számos fajnál, úgymond, játék közben alakulnak ki az ösztönös mozgásminták hatékony kiviteleződésének optimális formái (Lorenz, 1978/1985; White, 1977), ugyanakkor, mint láttuk, a REM-alvás szerepet játszhat a szabályos neurális összeköttetések kialakulásának és a szinapsziselimináció megvalósulásának folyamataiban (Blumberg és Lucas, 1996).

3.4. táblázat. A REM-alvásban zajló folyamatok és a játékos viselkedés hasonlósága

REM-alvás (álmom)	Játék
1. Ösztönös, sztereotíp mozgásformák gyors egymásutánja, amelyek azonban a motoros gátlás miatt nem kiviteleződnek	1. Ösztönös, sztereotíp mozgásformák gyors egymásutánja, amelyek kiviteleződnek
2. A magatartásrendszerek tehetetlensége hiányzik	2. A magatartásrendszerek tehetetlensége hiányzik
3. Az álmom, illetve a REM-alvás közbeni motoneurális rendszerek működésének vágyteljesülési és/vagy kompenzációs jellege	3. A játékbeli mozgásminták gyakoriságának kompenzációs jellege, illetve vágyteljesülési jellege az embernél
4. A vegetatív idegrendszeri módosulások függetlenek az álmom izgalmasságától	4. A vegetatív idegrendszer nem „vesz részt” a játékban
5. Elősegíti az idegrendszeri érést és az egyedfejlődést, de bizonyos mértékben egész életen át fennmarad	5. Elősegíti az idegrendszeri érést és az egyedfejlődést, de bizonyos mértékben az egész életen át fennmarad
6. Csak az alvás keretén belül jelentkezik, ez utóbbi pedig feltételezi a sürgetőbb jellegű késztetések kielégültségét	6. „Ellazult térben” jelentkezik, amikor az organizmus fiziológiai egyensúlyát semmilyen életbevágó indíték nem fenyegeti
7. A pszichoterápiás megismerés és befolyácsolhatóság egyik jelentős pontja	7. A pszichoterápiás megismerés és befolyácsolhatóság egyik jelentős pontja
8. Irreális, kevésbé illeszkedik a valóság elveihöz	8. Irreális, kevésbé illeszkedik a valóság elveihöz
9. Közeli kapcsolatban áll a kreativitással	9. Közeli kapcsolatban áll a kreativitással

Nem elhanyagolandó az a hasonlóság sem, ami a játék és az álmom megjelenési feltételeit illeti. A játék, akárcsak az explorációs magatartás, csak az ún. ellazult térben tud megjeleneni, amikor az organizmus fiziológiai egyensúlyát éppen semmilyen életbevágó szükséglet nem fenyegeti. Maga az alvás és ennek keretén belül az álmom szintén csak más, sürgetőbb jellegű késztetésektől való „megszabadulás” esetén állnak elő. Ennek megfelelően a játékot pozitív hangulat kíséri és követi, ugyanakkor, mint láttuk, a REM-alvás szintén hozzájárul az ébredés utáni pozitív hangulat kialakulásához.

Végül nemcsak az álmom, hanem a játéktevékenység elemzése is fontos, gyakran nélkülözhetetlen támpontot jelent az emberek (elsősorban gyerekek) személyiségének pszichoterápiás célú megismeréséhez és befolyásolásához (Bentovim, 1977).

Úgy tűnik tehát, hogy a játékos magatartás igényt tarthat egyfajta éber álmomként való tudomásulvételre; ennek keretében az érés és a fejlődés érdekében a fantázia és a viselkedés ugyanolyan természetességgel hágják át a valóság törvényeit, mintha nem is a valóságban, hanem az álmom világában járnánk. Talán nem véletlen, hogy mindkét jelenség olyan közel áll a kreativitáshoz. Az új, szokatlan, váratlan kapcsolatok kialakítása (ami a játékosságot és az álmomokat egyaránt jellemzi) néha akár a valóság fizikai törvényeinek vagy éppen a kevésbé objektív esztétikai értékeléseinknek is megfelelnek.

3.3. Egy egységes elmélet: a neurális hálózatok dinamikus stabilizációja

A REM-alvást egyetlen speciális funkcióhipotézissel magyarázni több szempontból félrevezető. Először is gyakorlatilag semmilyen jelentős funkciókiesést nem tapasztaltak(ak) azoknál az embereknél, akik hetekig vagy hónapokig szedtek(nek) olyan

gyógyszereket, amelyek nagyon nagy mértékben vagy akár teljesen kiiktatják a REM-alvást. Ilyen gyógyszerek például a mono-amino-oxidáz inhibitorok, amelyek a catecholaminok és az indolamin oxidatív dezaminációját katalizáló enzim speciális gátlói (Knoll, 1987; Bitter és Rihmer, 1989). A depresszióban, valamint a narkolepsiában történő kúraszerű alkalmazásuk során kb. 2-3 hetes latenciaidő után tartósan elnyomják a REM-alvást. Ez azonban semmilyen jelentős mellékhatást vagy memória-deficitet nem okoz, sőt egyesek szerint éppen ez képezi az antidepresszív hatás lényegét (Vogel, 1983; Vogel és mtsai, 1990). A REM-alvás funkciójának kérdését ennek ellenére nem hagyhatjuk figyelmen kívül, mégpedig azért, mert ez az állapot a filogenezis magasabb szintjein jelentkezik először (Kulcsár, 1971; Popoviciu és Foişoreanu, 1994), vagyis szelekciós előnyt jelenthet.

A REM-alvás mennyisége számos tényezővel van összefüggésben. Kimutathatóan függ például az agy méretétől, a metabolizmus gyorsaságától, az életkortól, továbbá még bizonyos fokig faji sajátosság: ismeretes, hogy a ragadozók REM-aránya magasabb, mint a növényevőké, továbbá az emlősöké magasabb, mint a madaraké. A madarak közül viszont a szárazföldi életmódot folytató fajok jellemezhetőek magasabb REM-aránnyal. A REM-funkció komplex elméleteinek ezekre a kérdésekre is választ kell adniuk.

Újabban két olyan integratív igényű elmélet született, amelyek közül az egyik filogenetikai szempontból (Kavanau, 1996a, b), a másik pedig ontogenetikai megközelítéssel (Blumberg és Lucas, 1996) magyarázza a REM-alvás létrejöttét. Mindkettő megegyezik abban, hogy a REM-alvás funkciójának kérdése neurális szintű választ igényel, mégpedig olyant, amelyből az összes többi funkció – köztük az emlékezeti konszolidáció is – levezethetővé válik.

Kavanau (1996a, b) abból az ismert tényből indul ki, amely szerint az öröklött és szerzett információkat (filogenetikai és ontogenetikai emléknymokat) kódoló neurális hálózatok szinapszisainak hatékonysága növekszik, illetve fennmarad a hálózat

gyakori funkcionális használata, valamint a spontán oszcillációs agyi tevékenység általi szinaptikus aktiváció révén. A jelenséget dinamikus stabilizációnak hívjuk, és elkülönítjük a spontán oszcilláció nyomán zajló formáját mint nemutilitárius dinamikus stabilizációt, mert ilyenkor a hálózat tulajdonképpeni funkciójának kiviteleződése elmarad.

Nyilvánvaló, hogy ez utóbbi folyamatból elsősorban a ritkán igénybe vett hálózatok profitálnak. Mivel a változatos, nagyszámú lehetőséget magában rejtő környezeti feltételekhez adaptálódott fajok neurális hálózatai az öröklött és szerzett információk révén kénytelenek ilyen sok lehetőségre „felkészülni”, nyilvánvaló, hogy egyre több olyan – különben létfontosságú – hálózatot kell fenntartaniuk, amelyek funkcionálisan csak viszonylag ritkán lépnek életbe. Egyre nagyobb szelekciós előnyt jelent tehát az olyan spontán oszcillációs kapacitású neuronok jelenléte, amelyek a környezeti feltételektől függetlenül is üzembe helyezik a hálózatokat, biztosítva ezáltal szinaptikus hatékonyságuk fennmaradását. A neuronális hálózatok nemutilitárius dinamikus stabilizációja azonban az éppen aktuális környezeti feltételeknek megfelelő szenzomotoros aktivitással centrális szinten interferálna. A szelekció ezért nyilvánvaló előnyben részesítette a nemutilitárius dinamikus stabilizációnak a pihenés időszakára való korlátozódását. Az éber pihenés alatti szenzoriális, talamokortikális input azonban szintén interferál (elsősorban a hippokampusz szintjén) az öngerjesztett agy belső információfeldolgozásával, ezért az érzékelés időleges fel-függesztődése kedvezett a fenti folyamatoknak. Az alvás kialakulását tehát nem a pihenés, hanem a nemutilitárius dinamikus stabilizáció szükségessége miatti evolúciós nyomás indokolja.

A filogenezisben először a madarak szintjén megjelenő REM-alvás a már a hüllőknél is létező ősi lassú hullámú alvásból való szegregáció nyomán alakult ki a homeotermiával egy időben. A homeotermia ugyanis a fokozott anyagcserén keresztül azt eredményezheti, hogy a motoros hálózatok nemutilitárius dinamikus stabilizációja egyre gyakrabban fejeződik ki a na-

gyobb izomcsoportok összehúzódásaiban, amelyek viszont megszakítják az alvás folyamatát. Szelekciós előnyt jelentett tehát egy olyan aktív gátlási folyamat, amely nem egyszerűen csökkenti, hanem megszünteti az izomtónust a gerincvelő szintű motoneuronok hiperpolarizációja révén. Ezzel az alváson belül kialakult egy olyan fázis, amelyben a ritkán igénybe vett motoros neuronhálózatok nemutilitárius dinamikus stabilizációja a fokozott metabolikus rátával jellemezhető endoterm fajok egyedénél is végbemehet. Az elméletet alátámasztja a hibernáló madarak és emlősök alvásának vizsgálata. E fajok alvása az aktív periódusokban tartalmaz REM-fázist, a csökkent testhőmérséklettel és metabolizmussal jellemezhető hibernálási szakaszban egyáltalán nem vagy csak nagyon kevés REM-alvás regisztrálható.

A motoros neuronhálózatok REM-alvás alatti nemutilitárius dinamikus stabilizációja nem korlátozódik a szomatikus funkciókra, hanem a vegetatív működésekre is érvényes, általános jelenség. Konkrétan, Kavanau (1996a, b) bizonyítékokat sorakoztat fel a légzés, a szívverés és más autonóm funkciók redundáns beidegződésének ténye mellett, ami gyakorlatilag azt jelenti, hogy egymástól függetlenül több neurális rendszer képes fenntartani ugyanazt a funkciót. A legtöbb ilyen járulékos idegi mechanizmus az éber aktivitás folyamán csak igen ritkán kerül felhasználásra, ezért működőképességének fenntartása nemutilitárius dinamikus stabilizációt igényel. Kavanau (1996a, b) elmélete az egyetlen, amely ennek alapján racionális magyarázattal és tesztelhető hipotézisekkel közelíti meg a REM-alvásban észlelhető következtelen vegetatív folyamatokat.

Az elméletet összefoglalva tehát elmondhatjuk, hogy az alvást és a REM-alvást nem a pihenés szükségessége, hanem éppenséggel a ritkán igénybe vett neurális hálózatok működőképességének fenntartása indokolja. Mivel azonban az alvás az evolúció során a pihenésből alakult ki, járulékosan ezt a funkciót is ellátja. Továbbá mivel az emlékezés nagy valószínűséggel szintén a neurális hálózatok működőképességén alapszik, az alvás az emlékezeti konszolidáció folyamatát is potenciőrza.

Figyelemre méltó, hogy az említett mechanizmus nem igényel differenciált magyarázatot az öröklött, illetve szerzett információk szempontjából. Az öröklött információknak a neurális hálózatokba való átültetése szintén aktivitásfüggő folyamat, és ez képezi az idegrendszer funkcionális érésének a lényegét. Ennek a kérdésnek a részletes tárgyalása Blumberg és Lucas (1996) elméletének érdeme. Az általuk kifejtett ontogenetikai szempont Kavanau (1996a, b) elméletével teljes mértékben összhangban van, amely szerint az egyedfejlődés korai szakaszaiban a nemutilitárius dinamikus stabilizációt valamennyi neurális hálózat „igényli”.

3.5. táblázat. Az alvás kialakulásához vezető evolúciós folyamat Kavanau (1996a, b) nyomán

Életmód	Evolúciós nyomás	Idegrendszeri alkalmazkodás
1. <i>Helyhez kötött vagy planktonikus, kevésbé változó környezetben</i>	1. Rövid távú memória irányában (szinapszisok, amelyek tanulnak)	1. Ősi használatól függő szinaptikus plaszticitás
2. <i>Helyváltoztató, nagyon változatos környezetben; poikiloterm</i>	2. A fokozott szinaptikus hatékonyság hosszabb idejű fennmaradásának irányában	2. A neuronok oszcillációs tüzelése, a pihenés ideje alatti nem-utilitárius dinamikus stabilizáció; hosszú távú potenciózás; új proteinek szintézise
3. <i>Fejlett életstílus és érzékelés, beleértve a jól fejlett látást; poikiloterm</i>	3. Igen nagy terjedelmű emlékezeti készlet dinamikus stabilizációja irányában, anélkül azonban, hogy a folyamat a szenzoros információfelvétellel és -feldolgozással interferálna	3. Alvás, ami lehetővé teszi a hálózatok kiterjedt és akadálymentes dinamikus stabilizációját
4. <i>Homeoterm lények</i>	4. A motoros hálózatok dinamikus stabilizációja által nem megszakított alvás irányában	4. REM-alvás, izomatónia

3.3.1. TOVÁBBI KÍSÉRLETI ADALÉKOK

Az alvás és az ébrenlét viszonyáról szóló legrégebb elképzelés az, hogy az alvás egyszerűen az ébrenlét hiánya. Ezt az ún. passzív alvásteóriát elsősorban az látszott alátámasztani, hogy míg az ébrenlétet a környezet ingerei iránti receptivitás jellemzi, addig az alvás ideje alatt ez a receptivitás erősen csökken. Mivel az izolált agyféltekék („cerveau isolé”) állatkísérleti modellje – ami tulajdonképpen a közép- és a köztiagi közötti átmetszést jelenti – konstans, irreverzibilis, delta-hullámokkal kísért kómát idéz elő, a korai elméletalkotók feltételezték, hogy a normál élettani alvást is a szenzoros inputok csökkent mértéke hozza létre. E század 50-es éveiben Moruzzi és Magoun kísérleti munkássága az agytörzs retikuláris rendszerének az ébrenlét fenntartásában játszott nélkülözhetetlen szerepét bizonyította. Ennek a formációnak az elektromos ingerlése a kísérleti állatokban az éberség összes élettani és viselkedéses jegyét előidézte (kortikális béta-hullámok, mozgásos agitáció, vegetatív módosulások), léziója azonban legtöbbször irreverzibilis kómát vont maga után. A szenzoros inputok jelenléte önmagában tehát nem garantálja az ébrenlétet, a cerveau isolé-preparátum pedig feltehetőleg a retikuláris rendszer, és nem a szenzoros inputok kiiktatása révén okoz kómát. A szenzoros inputok az afferens pályák kollaterálisai útján nem specifikus módon aktiválják a retikuláris rendszert, ami szintén nem specifikus módon, részben a talamuszon keresztül vált ki ébresztési reakciót a kéregben. Az ébrenlét fenntartása eszerint a retikuláris aktiváló rendszer feladata, melynek működése viszont csak részben függ a szenzoros inputoktól. A retikuláris aktiváló rendszer működésének szabályozásában ismert még az ún. kortiko-retikulokortikális rendszer, amely a kéreg leszálló pályáin keresztül valósul meg (Kukorelli, 1991).

A retikuláris aktiváló rendszer egyedi neuronjainak akciós potenciáljait vizsgálva azonban kiderült, hogy a rendszer egésze nem hozható összefüggésbe az ébredési reakcióval (I. Carlson,

1991, összefoglalóját). Ehelyett egy igencsak körülhatárolt terület, az ún. kékmag (locus coeruleus) döntően noradrenerg neuronjainak akciós potenciáljai mutatnak egyértelmű összefüggést az éberséggel. E neuronok akciós potenciáljának frekvenciája ugyanis a fokozott éberség idején a legnagyobb, és elalváskor erőteljesen csökken (mint láttuk, az álmodás ideje alatt teljesen felfüggesztődik). Ez érthetővé teszi a noradrenalin-transzmissziót (is) fokozó szerek (amfetamin-származékok, kokain) alvászórást csökkentő és éberséget fokozó hatását.

Ennek a felismerésnek az elméleti jelentősége viszont, hogy a locus coeruleus egyik funkciója éppen a környezet ingerei iránti receptivitás fokozása, amit közvetlen és közvetett kísérleti bizonyítékok egyaránt támogatnak. Az utóbbiak közé tartozik az a tény, hogy az amfetamin azonos adagjai a körülményektől függetlenül teljesen eltérő hatásúak: egy ingerszegény környezetben és szociális izolációban tartott kísérleti állatnál enyhe felélénkülést okozó dózis zsúfolt ketrecben, tehát ingerdús környezetben, halálosnak számít (Bánki, 1994).

A szenzoros információfeldolgozás ezek szerint valóban központi szinten „ki van kapcsolva” az alvás ideje alatt. Ez a speciális mechanizmus tehát összhangban van Kavanau (1996a, b) elméletével, miszerint a nemutilitárius dinamikus stabilizáció egyik feltétele – sarokköve – éppen a szenzoros információfelvétel megszüntetése.

Az elmélet másik sarokköve a spontán oszcillációs kapacitású neuronoknak az alvásban és a nemutilitárius dinamikus stabilizációban való részvétele. Ennek a megállapításnak következménye az, hogy az alvás aktív folyamat, amit központi idegrendszeri mechanizmusok indítanak be és tartanak fenn. Ezzel egybehangzóan ismeretes az egyes struktúrák ingerlésének EEG-szinkronizációt, a folyamatban lévő viselkedés megszűnését és végül alvást előidéző hatása. Ezek elsősorban a nyúltvelőben lokalizált nucleus tractus solitarii, a bazális előagy preoptikus áréája, valamint a hipotalamusz elülső része. Másrészt viszont tudjuk azt is, hogy bizonyos neuronok követke-

zetesen a lassú hullámú alvásban válnak aktívvá, tüzelési frekvenciájuk tehát a NREM-fázis mély szakaszaiban magasabb, mint az ébrenlét ideje alatt vagy REM-alvásban. A fent említett struktúrák közül elsősorban a preoptikus áréában és a nucleus tractus solitariában találtak ilyen neuronokat (Carlson, 1991). A NREM-alvásban aktívvá váló idegsejteket ezenkívül a hippocampusban és az amigdalában is leírtak (Groves és Rebec, 1992). Spontán oszcillációs aktivitással jellemezhető a hipotalamusz látóideg-keresztvezeték fölötti magja is, amely kritikus fontosságú az ébrenlét-alvás ciklus generálására (Schwartz, 1997). Ezek az ismert adatokon kívül kevés közvetlen bizonyíték van a neurális hálózatok alvás alatti nemutilitárius dinamikus stabilizációjára. A fenti elméleti megfontolásoktól függetlenül véghezvitt, a REM-alvást kísérő péniszerekción vizsgálatát célzó egyik állatkísérlet eredményei azonban Kavanau (1996a, b) felfogásával meglepő összhangban vannak. Schmidt, Valatx, Sakai és Jouvet (1996) a paradox alvás idején jelentkező péniszerekción neurális mechanizmusait vizsgálva arra a felismerésre jutottak, hogy ezek a mechanizmusok nem azonosak az ébrenlét ideje alatti péniszerekción beindító idegközpontokkal. Patkányok bazális előagyának meghatározott részeiben (mediális preoptikus área, dorzo-mediális-laterális preoptikus área) véghezvitt citotoxikus léziók megszüntették a REM-alvást kísérő péniszerekción, de nem csökkentették az ébrenlét ideje alatti erekción frekvenciáját. Ez azt jelenti, hogy az erekción, akárcsak számos más szervi funkción redundáns beidegzettségű, és hogy az alvás ideje alatt elsősorban az a mechanizmus válik aktívvá, illetve stabilizálódik dinamikus, amelyik az ébrenlét ideje alatt nem vagy csak nagyon ritkán lép életbe.

A péniszerekción kapcsolatban tehát, úgy látszik, érvényes Kavanau (1996a, b) elképzelése, amely a redundáns beidegzettség, a ritka funkcionális igénybevétel és az alvás alatti dinamikus stabilizáción hármására épül. Amennyiben humán vizsgálati perspektívákra gondolunk, úgy széles körű implikációnkat rejtező kérdések merülnek fel. A férfiak 90%-ának van paradox alvást

kísérő erekciónja. Vajon a fennmaradt 10%-nak – akire ez csak ritkán jellemző – valóban „centralizáltabb” a szexuális élete, azaz szexuális aktusait bazális előagyi struktúrák tartják fenn? Ha igen, akkor ez milyen sajátosságokat von maga után a szexuális életük, a szexhez való viszonyuk és egyáltalán a személyiségük szintjén?

Kavanau (1996a, b) komplex elmélete felvet legalább még egy olyan, az alvással kapcsolatban a mindennapi életből jól ismert problémát, amelyre maga a szerző nem hívja fel a figyelmet. A monotónia elálmósodást előidéző hatásáról van szó. A viszonylag változatlanul és hosszan ismétlődő környezeti ingerek ugyanis mindig csak bizonyos neurális hálózatokat vesznek igénybe és ezért sok más hálózat kerül használaton kívülre. Vajon az agy erre olyan spontán oszcillációs tevékenységgel válaszol, ami az alvás alatti nemutilitárius dinamikus stabilizációnhoz hasonló? A kérdést konkrét kutatásoknak kell eldönteniük, de az igen válasz – legalábbis intuitíve – elég valószínű.

3.3.2. IMPLIKÁCIÓNK AZ ÁLÓMKUTATÁS TERÜLETÉN

Az alvás alatti nemutilitárius dinamikus stabilizáción különböző formájú mentális élmények formájában ölthet testet. Mind a NREM-mentáción, mind a tulajdonképpeni álmok azonban ugyanazon a neuroanatómiai szubsztrátumon keletkeznek, mint az éber élményeink. A Kavanau (1996a, b) által felvázolt evolúciós folyamat néhány fontos következtetés levonását enged meg az álmok természetével kapcsolatban.

Mivel az elmélet szerint a REM-alvás a motoros központok zavartalan dinamikus stabilizációnját szolgálja és e hálózatok funkcionális épségének fenntartása az alváson belül elsősorban a REM-alvás idejére korlátozódik, feltételezhetjük, hogy az álmok sokkal több mozgásos élményt tartalmaznak, mint a

NREM-alvásban testet öltő mentális aktusok. Ennek a feltételezésnek a megalapozottságát – a fenti elmélettől függetlenül – jól kontrollált felmérések igazolják (Porte és Hobson, 1986b; 1. még Álommozgások, 2.5.3.). A REM-alvást kísérő mentális életben valóban sokkal gyakoribbak a mozgásélmények, mint a NREM-fázisokkal társuló élményekben, és ez nem csak Kavanau (1996a, b) evolúciós elméletével van összhangban, hanem Hobson (1988) azon feltételezésével is, miszerint a mozgás-képzetek mint sztereotip, ösztönös mozgásprogramok képezik az álombeli történet meghatározó részét.

Minthogy Kavanau (1996a, b) szerint az alvás ideje alatt elsősorban a ritkán igénybe vett, öröklött és szerzett információkat kódoló neuronhálózatok válnak aktívvá, az álmoknak egyfajta kompenzációs jelleget tulajdoníthatunk. Bár ez első ránézésre inkább Jung (1961/1993) kompenzációs álomelméletéhez áll közelebb, a freudi felfogással is teljes összhangban van (l. Freud, 1900/1986; 1917/1994; 1932/1977), hiszen mi más lehetne egy kielégítetlen vágy, mint egy neuronális hálózat funkcionális igénybevételének hiánya.

A 3. FEJEZET ÖSSZEFOGLALÁSA

Az alvás mint globális inaktivitás egyben pihenés is. A körültekintő elemzés azonban azt is sugallja, hogy az energiamegtakarítás, a biztonságos inaktivitás és a szöveti restauráció az alvásnak csak járulékos funkciói, amelyek szükség esetén nélkülözhetők. E funkciókat az ún. luxusalvás teljesíti, amely a delta-hullámok eltűnését követő alvásciklusokat jelenti. Ezzel szemben a szükséges alvás a fenti funkciókon kívül másokat is teljesít, hiánya mindenekelőtt a frontális lebenyek működésében okoz elváltozást.

A REM-alvásnak a szükséges alvásciklusokba ékelődő részei szintén nélkülözhetetlenek. A REM-fázisok azonban nagyfokú önállóságot élveznek (az összalvástól függetlenül is befolyásol-

hatók), ezért funkciói külön említést érdemelnek. A REM-alvás hozzájárul a hangulat pozitív irányú változásaihoz, az emlékezeti megőrzés folyamatához, az öröklött magatartásminták genetikai programozásához és az idegrendszeri éréshöz. E funkciók alapján nagyfokú hasonlóságot mutat a játékos magatartáshoz.

Az alvásnak spontán oszcillációs neurális aktivitásként való értelmezése nemcsak a REM-funkciók sokszínűségére, hanem az alvás egészének funkcióira is magyarázatot ad. Az oszcillációs tevékenység célja a neurális hálózatok dinamikus stabilizációja, amely nemutilitárius formájában feltételezi a szenzoros inputok és a motoros outputok blokádját. Az elmélet szerint az alvás úgy épült rá a pihenésre, mint, mondjuk, a beszéd a légzésre.

4. AZ ALVÁS MINT ÖSZTÖN: SZEMÉLYES FELFOGÁS

4.1. Az etológiai ösztönfogalom

A viselkedés biológiai tényként való konceptualizálása – bár a biológiai ismeretekből következik – mégis meglehetősen sokat váratott magára. Talán az első ilyen irányú lépéseket tették meg Charles Otis Whitman és Oskar Heinroth, amikor egymástól függetlenül magatartásjegyekre épülő érveket használtak fel az evolúcióelmélet körüli vitákban.

„A századforduló idején Charles Otis Whitman, majd néhány évvel később tőle függetlenül Oskar Heinroth fedezték fel, hogy állatok bizonyos mozgásformáit (Bewegungsweise) fajoként, nemeként, sőt ennél is nagyobb rendszertani csoportonként megvizsgálva és összehasonlítva az tapasztalható, hogy ezek hasonlóságai és különbözőségei ugyanolyan törvényszerűségeknek vannak alávetve, mint a testi jegyekéi. Más szóval a mozgásformák ugyanolyan megbízható jellemzői az egyes csoportoknak, mint a fogak alakja, a tollazat vagy más, az összehasonlító morfológiában szokványosan vizsgált alaktani jegyek. Ezeket a tényeket csakis úgy lehet magyarázni, ha feltételezzük, hogy a mozgáskoordinációk hasonlósága és különbözősége valamilyen ősi formából ágazott szét, de a mozgások már az ősi alakban is jelen voltak” (Lorenz, 1978/1985, 17. o.).

A mozgások ilyen ősi alakjait nevezik az etológiában öröklött mozgásmintáknak vagy ösztönös mozgásoknak; ezzel a kifejezéssel az illető magatartási egység filogenetikai jegyei felé terelik

a kutatást, szemben a mind a mai napig nagyon elterjedt ontogenetikai részrehajlással. Ez utóbbi szerint a magatartás eredete az illető egyedi organizmus előtörténetében keresendő, és kialakulása a tanulási mechanizmusokkal magyarázható. Az egyes mozgásminták fajspecifitása és sztereotip jellege, valamint a rokon fajok megfelelő mozgásmintázataival való hasonlósága azonban a legszkeptikusabb elméletalkotókat is meggyőzte arról, hogy a viselkedés evolúciós alapjairól jogosan beszélünk. Az öröklött mozgásmintázatokról azután olyan dolgokat sikerült megfigyelni, amelyek egy összefüggő elmélet megalkotását tették lehetővé (Lorenz, 1978/1985; ill. l. még Csányi, 1994).

Az egyik legfontosabb ilyen megfigyelés az, hogy valamely öröklött mozgásminta ismételt igénybevétele csökkenti az újabb végrehajtások iránti belső hajlandóságot. Ez az ún. aktivitáspecifikus fáradékonyság elsősorban az illető mozgásmintát beindító kulcsingerek iránti fogékonyság csökkenésében nyilvánul meg. Azaz a végrehajtás valószínűsége a legutóbbi végrehajtás óta eltelt idő – vagyis a belső hajlandóság – és a kulcsingerek erősségének kétváltozós függvénye. Számos kísérleti eredmény szerint a két említett változó között additív viszony áll fenn.

A fenti megfigyelésekkel ellentétes irányú folyamatok szintén törvényszerűek. Valamely öröklött mozgásminta végrehajtása irányában tanúsított speciális hajlandóság (az akcióspecifikus potenciál) az illető mozgásminta ritka igénybevétele által duzzasztható. Ennek a folyamatnak az eredményeképpen a kiváltó ingerek küszöbérték-csökkenése figyelhető meg, vagyis a kulcsingerek egyre kisebb erősségű változatai is képesek kiváltani az öröklött mozgásmintát. Ennek szélsőséges változata az ún. üresjáratú aktivitás (vagy vákuumaktivitás), amikor is hiányoznak valamely ösztönös cselekvés adekvát kiváltó ingerei, a megfelelő mozgás mégis specifikus ingerek közlése nélkül is megvalósul. Különben a kiváltó ingerek küszöbérték-csökkenését és a vákuumaktivitást az ún. appetens magatartás előzi meg, ami

általános motoros nyugtalanságot és az öröklött mozgásminta megfelelő kulcsingereinek aktív keresését jelenti. Az appetencia kifejezés valamely öröklött mozgásminta végrehajtása iránti belső hajlandóságot, készletettségi szintet jelöl, amely, mint láttuk, időben halmozódó, kumulatív folyamat.

Mint az eddig elmondottakból is kiderült, az etológiai elmélet a klasszikus reflexeóriák meghaladását jelenti olyan értelemben, hogy az inger-válasz kapcsolat között egy speciális motivációs állapotot tételez föl. Továbbá az ingerek valamely öröklött mozgásminta kiváltása szempontjából specifikusak, ezért is nevezik őket kulcsingereknek. De vajon honnan tudja egy ontogenetikai szempontból „naiv” egyed, hogy az illető inger valamely öröklött mozgásmintájának a kulcsingere? Miért válaszolnak félelmi reakciókkal a szociális izolációban nevelt majmok fenyegető majmokról készült képekre (l. pl. Sackett, 1967), vagy fiatal bundermajmok menekülő válaszokkal dühös hímek látványára (l. Csányi, 1994)? E kérdésekre a válasz nyilvánvalóan csak az lehet, hogy az ontogenetikai szempontból naiv egyedek filogenetikai szempontból nem naivak, pontosabban nem teljesen azok. Sokféle bizonyíték szól amellett, hogy nemcsak az egyes öröklött mozgásminták végrehajtásának módját, hanem a végrehajtás feltételeiről szóló vázlatos tudást is örököljük. Azt a feltételezett speciális mechanizmust, ami felismeri a valamely öröklött mozgásminta szempontjából releváns kulcsingereket, az etológiában öröklött kiváltó mechanizmusnak nevezik. Az öröklött kiváltó mechanizmus nevének megfelelően nemcsak felismeri, hanem kioldja, pontosabban föl szabadítja a gátlás alól a megfelelő mozgásmintákat. Az öröklött kiváltó mechanizmus az egyedfejlődés során szelektívebbé válhat, mivel a kulcsingereket tanult vonások egészíthetik ki. Ez különös jelentőséggel bír az olyan fajoknál, amelyek viselkedésének adaptív modifikációja igen erőteljes lehet.

A humánetológiával szembeni bírálatok legnagyobbbrészt az öröklött mozgásminták sztereotip formáinak hiányára épülő

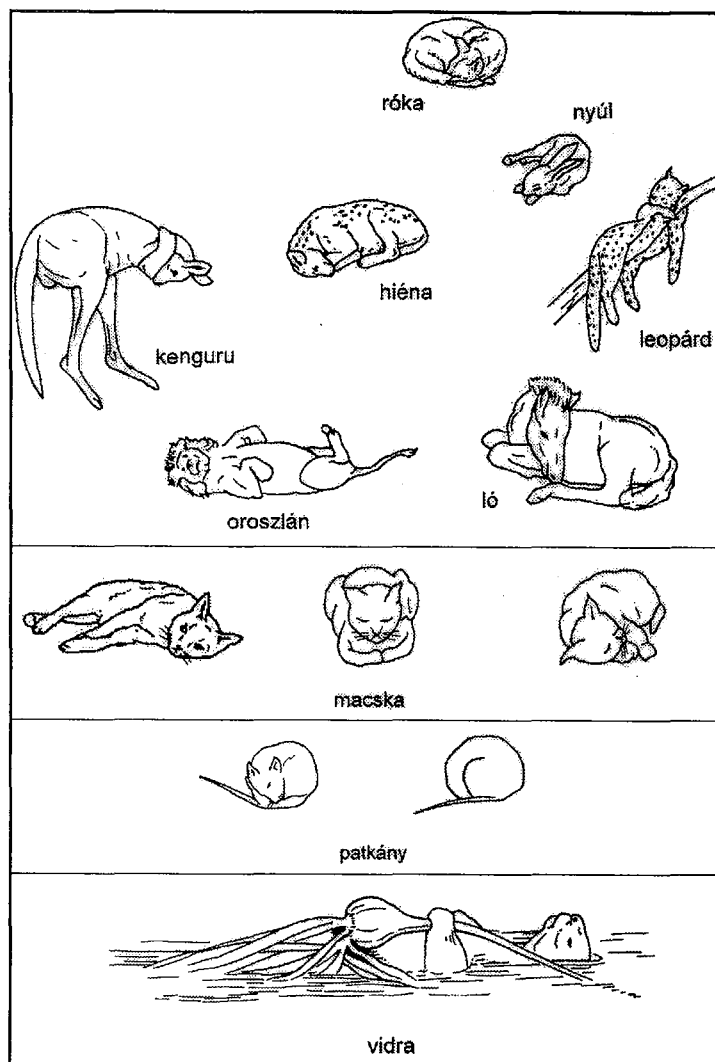
érvek. Ezek a bírálatok nem mindig megalapozottak, hiszen számos ilyen mozgásminta az ember esetében is ismert (pl. a mosoly, a felismerő homlokráncolás, az evés közbeni vizuális exploráció, stb.; I. Csányi, 1995), ugyanakkor olyan jelenségeket is leírtak, mint például a csecsemőalkatra mint kulcsingerre megjelenő utódgondozó magatartásos válasz (babusgató), amely ráadásul több szempontból is nagyon hasonlít az ember-szabású majmok megfelelő viselkedéséhez (Lorenz, 1978/1985; Csányi, 1995). Ami számunkra a jelen pillanatban legfontosabb, az az, hogy az etológiai elmélet fent bemutatott klasszikus formája az alvás esetében az emberre vonatkozóan is maradéktalanul érvényes. Ennek az érvényességnek a felismerése az alvás egy újfajta értelmezését teszi lehetővé, és az álmatlanság leküzdése céljából változatos módszerek realizitikusabb csoportosítását sugallja.

4.2. Az alvás – öröklött mozgásminta

Az alvás viselkedésként való értelmezésével – szemben a hagyományos, tudatállapotként való konceptualizálásával – több szerző próbálkozott. Carlson (1991) például az alábbi kijelentéssel kezdi A viselkedés fiziológiája című könyvének alvásról szóló fejezetét: „Az alvás – viselkedés” (271. o.). Mindez azonban egyszerű verbális formula marad mindaddig, amíg nem teszünk kísérletet a viselkedéstudományok fogalmainak az alvással kapcsolatos körülhatárolására.

A viselkedés folyamatos vizsgálatának egyik objektív módszere az izomösszehúzódások nyomon követése. Az alvaskutatásban ez a módszer vezető szerepet tölt be, hiszen az elektromiogram a poligráfias alvásregisztrátumok kötelező összetevője (I. Carlson, 1991; Kukorelli, 1991; Popoviciu és Foisoareanu, 1994). Ez azt jelenti, hogy az egyes alvásfázisok

elkülönítésében igen jelentős mértékben éppen az izomműködés nyomon követésére támaszkodunk. Az elektromiográfias jegyek ugyanis szabályszerűen követik egymást, és ugyanakkor kísérik az alvászakaszokat. Elalváskor az izomtónus globális csökkenése figyelhető meg. Ez a csökkenés progresszív és egészen a lassú hullámú alvás delta-hullámokkal kísért 4. stádiumáig tart, amikor a muszkuláris hipotóniát hirtelen atónia váltja fel (Popoviciu és Foisoareanu, 1994). A REM-alvásban jelentkező globális atóniához, mint ismeretes a középfül izmainak folyamatos kontrakciói, szemmozgássorozatok, péniszerekció és mioklonusos rángások társulnak (I. A REM-alvás paradox jellege c. részt, 2.2.2.). A mioklonusos rángások a REM-fázis vége felé egyre gyakoribbak lesznek, majd fokozatosan újra megjelenik az izomtónus, és az egész ciklus megismétlődik, ezúttal rövidebb mélyalvási stádiumokkal és hosszabb REM-fázissal. Ez utóbbi tendencia, mint láttuk, szintén szabályszerű, mondhatni sztereotip jelenség. Az alvás tehát nemcsak az izomműködésben jelentkező szabályszerű változások sora, hanem – legalábbis az ember esetében – a legszabályszerűbb és leginkább sztereotip magatartásforma. Az aktográfias vizsgálatok szintén alátámasztják, hogy a testmozgások száma, időtartama és amplitúdója az alvási stádiumok függvényei (Popoviciu és Foisoareanu, 1994). Az izomösszehúzódások vizsgálata tehát megengedi az alvásnak az öröklött mozgásmintaként való értelmezését. Az alvást kísérő és a tudatállapotban jelentkező gyökeres módosulások nem érvénytelenítik ezt a megállapítást, mivel ezek nem tartoznak a viselkedéstudományok említett kritériumai közé. Ez nem jelenti létezésük tagadását, de kizárólagosságukat sem. Továbbá a mentális aktivitás különböző formái szintén szabályszerűen követik egymást. Formailag és tartalmilag elkülöníthetők a hipnagóg hallucinációk, a NREM-mentáció és a REM-alvásban keletkező tipikusan narratív álmok (Foulkes, 1985; Broughton 1986b; Hobson, 1988).



4.1. ábra. Példák fajspecifikus, alvás közbeni testhelyzetekre és testtartásokra

4.1. táblázat. Fajspecifikus alvás mennyiség és -összetétel (Kukorelli, 1991 nyomán)

Vizsgált faj	Napi alvásidő (óra)	REM-alvásban töltött idő (óra)	REM-arány (%)	NREM-REM-ciklus időtartama
Teknős	–	–	0	–
Galamb	–	–	0,5	–
Egér	12,8	1,2	9,5	5,6
Patkány	13,6	2,5	18,6	9,8
Nyúl	8,4	0,9	10,7	29,0
Tengerimalac	8,2	0,8	9,7	12,1
Kecske	3,8	0,5	13,2	–
Juh	3,8	0,6	14,7	–
Tehén	3,9	0,7	18,9	40,0
Ló	2,9	0,8	27,3	60,0
Elefánt	3,9	1,8	46,2	124,0
Róka	9,8	2,4	24,5	20,7
Macska	14,5	3,6	24,9	27,5
Oposszum	18,0	4,9	27,0	19,7
Csimpánz	9,7	1,4	15,0	90,0
Ember	8,0	1,9	24,2	95,8

Az alvás lefolyása tehát megfelelően sztereotip és egyetemesen emberi ahhoz, hogy öröklött mozgásmintaként értelmezzük. De vajon fajspecifikus-e? Úgy tűnik, erre a kérdésre nem nehéz válaszolni, hiszen az alvó testhelyzet fajoként változik, továbbá az alvásciklusok (egy NREM- és az azt követő REM-fázis) hosszúsága minden faj sajátos jellemzője. Fontos ebből a szempontból az is, hogy az ember 90 perces átlagos alvás-

ciklusához a csimpánzé áll a legközelebb. Fajspecifikusok továbbá az alvással töltött idő, az alvásnak a napszakhoz való viszonya (nappal és éjszaka aktív fajok), a REM-alvásban töltött idő, valamint a REM-arány (l. Kukorelli, 1991).

E mozgásminta öröklött jellege elsősorban azáltal nyilvánvaló, hogy a legkülönbözőbb kulturális befolyásolásokra igen kevésbé fogékony (szemben más alapvető ösztöneinkkel, mint a táplálkozás vagy a szexualitás). Sikeres lefolyásuk érdekében bizonyos – és nem elhanyagolandó – mértékben a táplálkozást és a szexuális magatartást is tanulnunk kell, az alvást azonban nem, ez a képesség mindenkiel vele születik.

4.3. Aktivitásspecifikus fáradékonyság és duzzasztás

Ha az alvás valóban öröklött mozgásminta vagy ösztönös mozgás, akkor vele kapcsolatban is érvényesülniük kell az aktivitásspecifikus fáradékonyság és a duzzasztás általános érvényű folyamatainak.

Az aktivitásspecifikus fáradékonyság egyszerűen azt jelenti, hogy az alvás csökkenti az alvási igényt, vagy hogy a több alvás kisebb alvási hajlandóságot von maga után. Ennek megfelelően a kísérleti eredmények azt sugallják, hogy a délutáni alvás csökkenti az esti álmodást, és így kevesebb éjszakai alvás elegendő az átlagos éberségi szint fenntartásához (Maczaj, Laufer és Chopra, 1996). Továbbá az is ismeretes, hogy a hosszan tartó túralvásra irányuló próbálkozás valójában nem vezet a szó szoros értelmében vett alváshoz, mivel a delta-hullámok ilyenkor teljesen hiányoznak az EEG-regisztrátumokból. A mélyalvást jelző delta-hullámok, vagyis az intakt alvási ciklus első jelei a kora délutáni órákban jelentkeznek újra (Broughton, 1986a).

Az alváshajlandóság ugyanakkor nagyon is egyértelműen duzzasztható. Az alvásmegvonás erőteljesen fokozza az alváshajlandóságot (l. pl. Lavie, 1991). Továbbá az alvás összidőtartamának kétórás csökkentése éjszakánként olyan változásokat idéz elő a kísérleti személyek alvásmintájában, amik az „alvásdrive” fokozódását jelzik (Carskadon és Roth, 1991). Az alvás duzzasztása tehát egyszerűen annak a ténynek a kifejeződése, hogy az alvás, illetve az álmodás az ébren töltött idő függvénye. Ez a Borbély által kumulatív folyamatnak nevezett jelenség a feltételezett alvásfaktor felhalmozódásának függvénye és az alvás esetében rendkívül hangsúlyos.

Nem lehet nem észrevenni, hogy ebben az összefüggésben az álmodás mint az alvás appetenciája jelenik meg, valamint hogy az ilyenkor jellemző magatartás (az ingerlő környezet és/vagy a szociális interakciók kerülése, nyugodt fekvőhely keresése) képezi az ún. appetens magatartást.

4.4. Az alvás kulcsingerei és öröklött kiváltó mechanizmusa

Mivel kulcsingereken olyan ingereket értünk, amelyeknek a jelenléte az appetencia függvényében valószínűsíti az öröklött mozgásminta megjelenését, elsősorban azt kell hangsúlyoznunk, hogy mikor, milyen körülmények között elégítjük ki alvásszükségletünket. A csendes, nyugodt környezeti feltételeknek az alvással való összefüggésétől átmenetileg eltekintünk, mert ez egyszerűen az ingerek hiányának a kulcsingerekkel való azonosításához mint nyilvánvaló paradoxonhoz vezetne. Ehelyett egy sokkal egyszerűbb összefüggésre összpontosítunk. Arra tudniillik, hogy mikor teremtünk magunknak ilyen ingerzegény környezetet, ami az alvásunknak megfelel. Nyilvánvaló, hogy az ember és más nappal aktív fajok esetében ez az időszak

az éjszaka. Amennyiben a természetes körülményekből indulunk ki, ez gyakorlatilag sötétséget, vagyis a fény hiányát jelenti. Mivel ez ugyancsak az ingerek relatív hiánya, úgy tűnik, ismét belefutottunk az ingerhiány ingerekkel való azonosításának paradoxonába. Ebben az esetben azonban a paradoxon csak lát-szólagos. Az igaz ugyan, hogy a fény hiánya a vizuális inputok rendkívül csökkent mértékét teszi lehetővé, de a sötétséget a szervezet nagyon is speciális ingerként kódolja, ilyenkor ugyanis pár percen belül beindul a tobozmirigy melatoninintermelése (Baciu, 1977). Ugyanakkor széles körű vizsgálatok igazolják a melatonin hipnogén hatását (l. Az álmoság görbéje és a melatonin, 1.7.). Nagyon is valószínű tehát, hogy a sötétség az alvás ösztönének egyik kulcsingere. Más kulcsingerekhez hasonlóan ez is fajspecifikus, és ilyen vonatkozásban elsősorban a nappal és az éjszaka aktív fajok között tér el. Az éjszaka aktív fajok ugyanis éppen a világosság hatására hajlamosak az alvásra, és rövid, átmeneti ébrenlétek segítségével tájolóják be magukat az időben. Ezek a napközbeni, tehát fényérzékeléshez vezető rövid ébrenléti periódusok ugyanakkor a melatoninszekréció és egyéb cirkadián ritmusok beállításához is elengedőek.

A sötétség azért csak az egyik lehetséges kulcsinger vagy kiváltó tényező, mert valójában nem csak azért alszunk éjszaka, mert akkor sötét van, hanem azért is, mert hipotalamuszunk cirkadián pacemakere (a látóideg-keresztvezetés fölötti mag) ekkor hangolja alvásra az agyat (l. Az álmoság mint a napszak függvénye, 1.3.). Mellesleg ez a cirkadián tényező, mint láttuk, a melatoninfelszabadulás mértékében is érezteti hatását (Lushington és mtsai, 1995; Dijk és mtsai, 1995). A cirkadián pacemaker belső ingerei tehát szintén valamilyen fajta kulcsingerek szerepét töltik be, hiszen fő feladatuk az alvásra alkalmas időszak jelzése. Az alvás ösztönének kulcsingereiként tehát a sötétséget és a látóideg-keresztvezetés fölötti mag spontán oszcillációs kapacitású neuronjainak tüzelését kell felismernünk. Figyelemre méltó, hogy a cirkadián pacemaker hipnogén hatása, legalábbis az éjszaka folyamán, additív viszonyban áll a

kumulatív alvásszükséglettel (Borbély, 1982), míg mint láttuk, az etológusok szintén a duzzasztás és a kulcsingerek erősségének összegződésekként írták le az ösztönös viselkedés megjelenésének valószínűségét és intenzitását (Lorenz, 1978/1985).

A cirkadián ritmus jelzése természetesen távolról sem hasonlít a tipikus kulcsingerekhez. Mégis jelentős szerepe van az alvás kiváltásában, és talán leginkább olyan bioritmushoz hasonlítható, amely az állatvilágban az évszakosan váltakozó készletési szintek szabályozásáért felelős, amely azután a szaporodással, vándorlással stb. kapcsolatos ösztönös viselkedésminták periodikus megjelenéséhez vezet. Valószínű, hogy az alvás is ilyen ösztönös viselkedésminta, amelynek végrehajtására periodikusan nagyobb készletést érzünk, és hogy ennek az ösztönnek a szabályozási folyamata, más ösztönöktől eltérően, túlélt a kultúra hatását.

Amennyiben felismertük a sötétség és a cirkadián moduláció kulcsingerszerepét az alvás ösztöne szempontjából, úgy értelmezhetővé válik a spontán belső deszinkronizáció rejtélyes jelensége. A sötétség kulcsingerétől megvont egyedek ugyanis, (az ember esetében ez az órától való „megfosztást” is jelentheti) csak a másik kulcsingerre, a cirkadián jelzésekre támaszkodhatnak az alvás üzembe helyezésének időpontjával kapcsolatban. Ennek következménye, hogy erőteljesebb jelzést igényelnek a cirkadián kulcsingerek irányából, ami csak az időpontok kitolódásával érhető el (mivel az éjszaka folyamán a cirkadián alváshajlandóság fokozódik). Természetesen az alvásszükséglet szokásos mértéke megmarad, ami későbbi ébredést (a későbbi lefekvés miatti időeltolódás) és a következő napon még későbbi elálmósodást idéz elő. Ehhez azután ismét hozzáadódik az az időeltolódás, ami az egyik kulcsinger hiányának tudható be. Érthető tehát, hogy ilyen körülmények között az alvás-ébrenléti ciklus a cirkadián ritmustól egyre inkább el fog térni, és kialakul a spontán belső deszinkronizáció (l. Hány óra egy nap? 1.8.).

Minthogy az öröklött kiváltó mechanizmusok kulcsingerfelismerő funkciója tanult vonásokkal gazdagodhat, nyilvánvaló, hogy a sötétség hatása nem olyan kizárólagos, mint ahogy azt a fenti elemzés sugallja. Az ember esetében zeitgeberek egész sora jelezheti vagy helyettesítheti a fényviszonyok georitmusát. Az időt mérő műszaki eszközök, a társas interakció, a telekommunikáció állandóan jelzik számunkra, hogy hány óra van, hogy délután van-e vagy este, hogy késő van-e vagy korán. A zeitgeberek legnagyobb része tehát nem kulcsinger vagy nem eredendően az, hanem az öröklött kiváltó mechanizmus tanult vonásokkal való kiegészülése.

Amennyiben az alvás öröklött kiváltó mechanizmusa után kutatunk, úgy olyan idegközpontokat kell azonosítanunk, amelyeknek kísérleti léziója tartós inszomniát, ingerlésük pedig alvást idéz elő. Hiszen a kiváltó mechanizmus írtásának a kiváltást, tehát az alvás megjelenését kell megakadályoznia. Ilyen központokat írtak le a hipotalamusz elülső részében és a bazális előagyban. Ezeknek az állatkísérleti léziója ugyanis tartós és irreverzibilis inszomniát, ingerlésük pedig alvást idézett elő a vizsgált egyedekben (Groves és Rebec, 1992). A kimutató természetesen akkor lenne teljes, ha ezekről a kiváltó mechanizmusokról sikerülne bizonyítani, hogy bennük konvergál a két kulcsinger (a sötétség és a cirkadián ritmus) hipnogén hatása. Tudomásom szerint erre vonatkozóan nem léteznek kísérleti adatok.

Az elmondottak alapján tehát nyilvánvalóvá válik, hogy az alvás esetében is bátran beszélhetünk üresjáratú aktivitásról vagy vákuumaktivitásról. Ez az alvás kulcsingerei hiányában jelentkező alvás (vagyis nappali alvás) meglehetősen gyakorinak számít és egyértelműen kimutatták, hogy valószínűsége előzetes alvásmegvonás révén fokozható (Lavie, 1991).

4.5. Az alvás mint az egységes egésztől viszonylag független építőkö

Lorenz (1978/1985) könyvének módszertani fejezetét Az egységes egésztől viszonylag független építőkö című alfejezettel zárja (79–80. o.), amelyben felhívja a figyelmet az élő rendszerek kutatásának arkhimédészi pontjaira. Ezek a pontok olyan morfológiai és funkcionális egységek, amelyek „mint viszonylag merev, változtathatatlan zárványok jelentkeznek a rendszer többi részeinek kétirányú (amboceptorikus) oksági hálózatában.” (i. m.). Ezek az egységes egésztől viszonylag független építőkövek a magatartáskutatásban az öröklött mozgásminták vagy ösztönös mozgások, amelyek közé fenti felismerésünk nyomán az alvást is be kell sorolnunk. Mint ahogy minden anatómiai könyv a csontváz leírásával kezdődik, úgy a viselkedésről szóló minden elemzésnek az ösztönös mozgásokból kell kiindulnia. Ezek a magatartásrendszer egységes egésztől viszonylag független építőkövek ugyanis olyan filogenetikai örökséget képeznek, amelyekre alapozva nagyobb valószínűséggel „felgöngyölíthetjük” a konkrét egyed ontogenetikai szerzeményeit. Ezzel kapcsolatban egyértelműen a jelenkori pszichológia követi el a leginkább szembeszökő mulasztásokat, amikor a legmagasabb rendű emberi teljesítmények (a gondolkodás, az értelem különböző megnyilvánulási formái) naiv elemzéséből kísérli meg levezetni azokat az összetevőket, amelyeket a következő elemzések hön áhított horgonypontjainak vél. Nyilvánvaló, hogy amennyiben nem tudjuk, hogy mit keresünk, azt sem fogjuk tudni, hogy találtunk-e valamit, vagy hogy mit is találtunk éppen.

Ezzel szemben az alvás az emberi magatartásban az egységes egésztől lehető legfüggetlenebb építőkö, olyan ösztön, amelyet az evolúció változatlan formában mentett át a kultúrába. Sőt nemcsak a kultúrába, hanem a legváltozatosabb kultúrákba, ami talán jogossá teszi azt a következtetést, hogy az alvás mint az emberi magatartás élő kövülete, kitűnő ugródeszkaül szolgálhat e magatartás megértéséhez.

4.6. Szorongás és alvás etológiai perspektívában

A legkülönbözőbb fajok egyedeiben működik egy olyan ösztön, amelyik működése idején abszolút gátlást idéz elő az összes többi ösztönös magatartásrendszerben. Ez a menekülési ösztöne, amely a legkisebb mértékben sem szuperponálódik más mozgásmintákkal. Nyilvánvalóan az alvási ösztön is összeférhetetlen a szimpatikus idegrendszeri izgalom által kísért menekülési viselkedéssel.

A szorongás, vagy szélsőséges formájában a pánik, teljesen hasonló hatású. Nemcsak az alvást, hanem számos más viselkedésrendszert is gátlás alatt tart. Úgy tűnik tehát, hogy a szorongás a menekülési ösztönének szubjektív vetülete, vagy ha úgy tetszik, appetenciája. Az ember rendkívüli emlékezőképességének eszerint hátrányai is vannak, mivel idegrendszerében nemcsak a veszélyt jelentő helyzettel kapcsolatos idegpályák reverberálódnak, hanem – némiképpen differenciálatlan és diszteleonóm módon – a veszélyre adott szimpatikus idegrendszeri válaszok is. A szorongással kísért emlékek és gondolatok hatására jelentkező álmatlanság tehát egy funkcionális hiba, ami az emlékezeti felidézés nem megfelelő szelektivitásának tudható be. Továbbá a szorongás leggyakrabban olyan szimbolikus és átértelmezhető formát ölt, amely nem, vagy csak igen távolról kapcsolódik valamilyen reális fizikai veszélyhez. Ennek ellenére a menekülési ösztön marad (pl. egy nyomasztó családi környezet hatására), ami törvényszerűen gátolja az elalvás folyamatát.

Ez utóbbi példa azonban azt sugallja, hogy a szorongás nem mindig diszteleonóm, és egyes esetekben a menekülési appetenciáját – egyfajta menekülési vágyat – is kifejezheti.

Meg kell még jegyezni, hogy a szorongás néha tartós alvászavar kialakulását eredményezheti, amely a kiváltó októl függetlenül is fenntarthatja önmagát (l. Álmoság és álmatlanság: hogyan lehetséges? l. 13.).

4.7. Az álmatlanság elleni módszerek hatásmechanizmusának etológiai elemzése

Az alváskutatás interdiszciplináris szemlélete ellenére nagyon gyakran lehet a farmakológiai és pszichoterápiás módszerek hatékonyságának közhelyével találkozni. Ez a diszciplináris megkülönböztetés a legkevésbé sem reális, viszont annál inkább skolasztikus. Valamivel haladóbb szemléletet tükröznek az ún. alváshigiéniai tanácsok, amelyek az alvás jelenségéből kiindulva igyekeznek az alvás számára alkalmas környezetet, életmódot és szokásokat kialakítani. Az alábbiakban e változatos módszerek és tanácsok bemutatása és csoportosítása következik. A csoportosítás kritériuma magából az alvás jelenségéből fakad, nevezetesen az ösztönös magatartásrendszerek összetevőiből. Valamely módszer tehát annyiban rokon egy másikkal, amennyiben ugyanarra az összetevőre (az appetenciára, a kulcsingerekre és az öröklött kiváltó mechanizmusra vagy az öröklött mozgásmintára) hat. Ez egyben azt is jelenti, hogy minden ilyen módszer az alvás ösztönének valamely komponensére hat, vagy pedig az elalvás előtti szorongásszintet csökkenti.

4.7.1. AZ ALVÁS AKCIÓSPECIFIKUS POTENCIÁLJÁNAK FOKOZÁSA

Az alvás appetenciájának fokozására irányuló törekvés az endogén és időben halmozódó alvásfaktorok kutatásában fejeződik ki a legintenzívebben. Mivel azonban az ideális altató felfedezése még várat magára, a probléma egyelőre megoldatlannak tűnik.

Az alvás appetenciájának fokozására tehát egyedül az alvásmegvonás alkalmas, és ez az eljárás paradox módon fontos

szerepet játszhat az álmatlanság egyes formáinak leküzdésében. Részben ezen az eljáráson – tehát az appetencia fokozásán – alapszik az alváskorlátozás (sleep restriction) módszere (l. pl. Dorsey, 1991). Ennek keretében az álmatlanságban szenvedő személy terápiája a napi összalvásidő becslésével kezdődik. Ezután az ágyban töltött időt erre az összalvásidőre korlátozzuk. Amikor az alvás hatékonysági indexe (alvással töltött idő/ágyban töltött idő X 100) 5 egymásutáni napon keresztül meghaladja a 90%-ot, a páciens 15 perccel korábban fog lefeküdni. A terápiát addig folytatják, ameddig az alvással töltött idő a személy számára kielégítővé válik, természetesen a magas hatékonysági index feltétele mellett. Bár ez a technika elsősorban az appetencia fokozását célozza meg, elhúzódó hatása minden bizonnyal olyan klasszikus kondicionálási mechanizmussal magyarázható, amelynek lényege az alvás belső eredetű kulcsingereinek és egyáltalán az álmoság érzésének egyes környezeti ingerekhez való csatolása. Hasonló megfontolásból az alacsony dózisú benzodiazepin-kezelést is szokták átmeneti (24 óras) alvásdeprivációval felváltva alkalmazni (Bitter és Rihmer, 1989), ami szintén az alvás appetenciáját fokozza.

4.7.2. A KULCSINGERHATÁSOK FOKOZÁSA

Az alváshigiéniai tanácsok egyik fő témája az ún. elalvási rituálé kialakításával kapcsolatos. Elalvási rituálé alatt olyan szokássá alakult, az elalvást megelőző tevékenységet értünk, amely a személy számára kellemes, megnyugtató, illetve fizikailag és mentálisan nem megterhelő. Amennyiben ez a tevékenység valóban szokássá alakult és mindig csak elalvás előtt végezzük, valóságos kulcsingerek sorozatává válik, mert klasszikus kondicionálás útján összekapcsolódik az álmoság érzésével és az elalvás folyamatával. Hasonló elven alapszik az ún. „stimulus control” módszer. Ennek célja: megszüntetni azokat az asszociációkat, amik az elalvási nehézségek következtében fellépő frusztráció és

az elalvás körülményeivel kapcsolatos ingerek között kialakultak (Dorsey, 1991). Ezen asszociációk helyett olyanokat kell kialakítani, amelyek az álmoság érzésének a megfelelő ingerekkel való társítását tartalmazzák. Az álmatlanságban szenvedő személy a következő utasításokat kapja:

1. Csak akkor fekdjön le, ha már érzi az álmoságot.
2. Az alváásra szánt ágyban az alváson és a szexen kívül mással (pl. olvasás, evés, tv-nézés stb.) ne foglalkozzon.
3. Ha a lefekvés után tíz perccel még nem aludt el, keljen föl és menjen egy másik szobába vagy helyiségbe, ahol bármivel elfoglalhatja magát. Ezután csak akkor fekdjön le ismét, amikor álmoságot érez.
4. Minden reggel ugyanabban az órában keljen föl, függetlenül attól, hogy mennyit aludt az éjszaka.
5. Kerülje a nappali szundításokat.

A „stimulus control” módszer az elalvási nehézségek leg-hatékonyabb kezelési eljárása. A fent bemutatott alváskorlátozós módszer a „stimulus control” módszerhez hasonlóan szintén hozzájárul az öröklött kiváltó mechanizmus tanult vonásokkal való kiegészítéséhez.

Ugyancsak az alváshigiénia területére tartoznak a hálószoba hőmérsékletével kapcsolatos tanácsok. Mivel a normál élettani alvás a cirkadián ritmusnak azt a periódusát fedi le, amelyben a testhőmérséklet csökken (Monk, 1991), a hálószoba magas vagy éppen emelkedő hőmérséklete kedvezőtlen az elalvás szempontjából (Percek, 1991). Minthogy a testhőmérséklet szabályzerű, napszakos ingadozásai elsősorban a cirkadián ritmusokkal kapcsolatosak, saját megközelítésünkben a kulcsingerek szerepét töltik be.

Ugyancsak a testhőmérsékleten keresztül hat az alváásra a napközbeni fizikai igénybevétel, amely, mint ismeretes, fokozza az anyagcserét (l. bővebben 1.12.3.). A napközbeni fizikai terhelés tehát gyorsabb elalváshoz és mélyebb alváshoz vezet,

kivéve, ha a terhelés közvetlenül az alvást megelőző időszakban történt. Ez esetben a szervezet globálisan aktiválódik (ami a szimpatikus idegrendszeri tónus fokozódásának következménye), ezért az elalvás hosszabb időt igényel.

Az álmatlanság leküzdése céljából sikeresen alkalmazható autogén tréning (Dorsey, 1991) egyéb hatások mellett feltehetőleg a testhőmérséklet átmeneti emelésével is hozzájárul a könnyebb elalváshoz. Az inszomnia nemrégiben bevezetett melatonininterápiája, mint ismeretes, szintén a magtemperatúra csökkenését idézi elő. Ezzel egybehangzóan az is elmondható, hogy a melatonin mind a sötétség, mind a cirkadián alváshajlandóság fokozódásának egyik speciális kódja, vagyis a melatonininterápiát nem más, mint az alvás kulcsingereinek farmakológiai felerősítése.

Egyes exteroceptív és vesztibuláris ingerek megkönnyíthetik az elalvást. Ezek hatására alapozva speciális készülékeket állítottak elő az álmatlanság leküzdése céljából (Percek, 1991). Ilyen például a müncheni kutatók által kidolgozott ringató ágy, amelynek kilengési ritmusa egyénileg szabályozható, és nyolc inszomniás személyen való tesztelése kedvező eredményeket hozott: csökkent az ébredések száma és nőtt a mélyalvásban töltött idő. Carlson (1991) szerint a vesztibuláris ingerek aktiválják többek között a nyúltagyi nucleus tractus solitarii, amely, mint ismeretes, az EEG-hullámok szinkronizálását vonja maga után.

Hasonló és szintén kevésbé elterjedt technikai vívmányok azok a készülékek, amelyek monoton fény- és hangingereket bocsátanak ki, vagy az anyaméhben hallható hangokat reprodukálják kisgyerekek számára, vagy a tenger hullámzásához hasonló hangokat adnak (Percek, 1991). Ezek a készülékek nemcsak a monotóniára, hanem egyes tanult asszociációk megnyugtató hatására is alapozva váltják ki hipnogén hatásukat.

4.7.3. AZ ALVÁS ÖRÖKLÖTT MOZGÁSMINTÁJÁNAK ANTICIPÁCIÓJA

Valamennyi relaxációs és biofeedback módszer anticipálja (elővételezi) az alvás öröklött mozgásmintáinak számos elemét. Ennek megfelelően az autogén tréning a testhőmérséklet emelésén és a szorongás csökkentésén kívül elernyeszti az izmokat, csökkenti és szabályossá teszi a szívritmust. Mind az izomtónus, mind a szívritmus csökkenése és ez utóbbi szabályosabbá válása a lassú hullámú alvás alapvető komponensei (Popoviciu és Foisoranu, 1994). Hasonlóképpen értelmezhető a Jacobson-féle progresszív relaxáció és a biofeedback hatása. Mindkét módszer az izmok elernyedésére centrált, és hatásos az inszomnia kezelésében. Megjegyzendő azonban, hogy nem találtak szoros összefüggést az izomrelaxáció mértéke és az inszomnia tüneteinek csökkenése között, ami további kutatások szükségességét veti föl e módszerek pontos hatásának kimutatása céljából (Dorsey, 1991).

4.7.4. AZ ALVÁS ELŐTTI SZORONGÁS CSÖKKENTÉSE

A mai napig altatóként legelterjedtebb szerek benzodiazepinmolekulák, amelyek az omega-segédreceptorok speciális agonistáiként facilitálják a GABAerg inhibíciót (Bitter és Rihmer, 1989; Bánki, 1992). A benzodiazepin típusú gyógyszerek között az ún. reziduális frakció mértéke alapján különítik el a hipnotikumokat az anxiolitikumoktól (Bitter és Rihmer, 1989; l. még 7.1). A megkülönböztetés elméleti megalapozottsága azonban közelről sem kielégítő: az anxiolitikumok esetében szedatohipnotikus mellékhatásról beszélnek és egyes szerek a hipnoanxiolitikumok átmeneti csoportjába tartoznak. A reziduális frakció farmakokinetikai és nem hatásmechanizmust érintő sajátosság, ezért az elkülönítés olyan burkolt elméleti hát-

teret implikál, amely egyenlőségjelet tesz az alvás és a szorongás megszűnése közé. Mint láttuk, az alvás inkább aktív folyamat, ösztönös magatartás, amely csak annyira nem fér össze a szorongással, mint mondjuk a szexuális magatartás. Elméletileg tehát meglehetősen helytelen és túlhaladott az alvást a pszichés stressz hiányával azonosítani; éppen ezért indokoltabb szedatohipnotikus hatásról beszélni, mint tisztán hipnotikusról. Ezt az is alátámasztja, hogy a szedatohipnotikus vagy centrális aspecifikus depresszív hatás kiváltásához jóval nagyobb dózisa van szükség, mint az anxiolitikus hatás eléréséhez (l. pl. Bitter és Rihmer, 1989).

Természetesen ennek ellenére a benzodiazepinek jól beválhatnak altatóként is, amennyiben a megfelelő körülmények között, megfelelő körültekintéssel használjuk őket. Ebből azonban ne vonjuk le azt a nyilvánvalóan téves következtést, amelyik összemossa a szorongás és az alvás közötti határokat. A benzodiazepinek tehát csökkentik az elalvás előtti szorongást és ezáltal könnyítik meg az elalvás folyamatát. Az anxiolitikus hatás magasabb dózisban, illetve alacsony reziduális frakciójú készítmények esetében szedációba (aspecifikus centrális depresszív hatásba) csap át.

Hasonló összefüggések állapíthatók meg egyes régebbi altatókról, amelyek a barbiturát-származékok csoportjába sorolhatók. Ezek is csökkentik a szorongást és szedálnak, de sajnos a két hatás eléréséhez szükséges dózisos közötti különbség nem túl nagy (Bitter és Rihmer, 1989). Ennek a magyarázata a hatásmechanizmusok különbözőségében rejlik: a benzodiazepinek csak segédreceptorokon hatnak, vagyis az idegrendszeri gátlás a farmakológiai nem módosított GABA-kötődést feltételezi, a barbiturátok viszont a GABA-molekulák kötődésétől függetlenül is nyitják a sejtmembrán klórion (Cl^-) csatornáit (Bánki, 1992).

Az alvást lehetővé tevő nyugodt, elernyedett állapothoz, a kellemes közérzethez természetesen a hálószobai környezet egyes tulajdonságai is hozzájárulnak. Ilyenek az oxigénben és negatív

ionokban gazdag, megfelelő nedvességtartalmú levegő, a megnyugtató színek (szürke, rózsaszín, zöld, kék) és természetesen a csend (Percek, 1991).

4.2. táblázat. Az álmatlanság leküzdését és az alváshigiéniát célzó módszerek hatás-mechanizmusainak etiológiai komponensei

Módszerek	Az akcióspecifikus potenciál fokozása	A kulcsingerhatások fokozása	Az öröklött mozgásminta elővételezése	Az alvás előtti szorongás csökkenése
Alváskorlátozás	*	*		
Benzodiazepin-terápia kiegészítve alvásmegvonással	*	*		*
Elalvási rituálé kialakítása		*		
Stimulus control	*	*		
Megfelelő szobahőmérséklet kialakítása		*		
Napközbeni fizikai igénybevétel		*		
Autogén tréning		*	*	*
Melatonin-terápia		*		
Monoton és/vagy vesztibuláris ingerek		*		*
Progresszív relaxáció			*	*
Biofeedback			*	*
Benzodiazepin-terápia			*	*
Barbiturátok			*	*
Megnyugtató színek, O_2 -ben és anionokban gazdag levegő				*

Mivel az inszomnia kezelésében sikeresen bevált relaxációs módszereket, amelyek közül elsősorban a Schultz-féle autogén tréninget és a Jacobson-féle progresszív relaxációt kell megemlítenünk (I. Dorsey, 1991), a stressz illetve a szorongás csökkentése céljából dolgozták ki, feltételezhető, hogy a kulcsingerhatások fokozásán és az alvás öröklött mozgásmintájának anticipálásán kívül ezek megnyugtató hatásuknál fogva is sikeresek.

Az álmatlanság elleni módszerek és technikák egyes formái tehát egyszerre több ponton is érintik az alvás folyamatát. A legkülönbözőbb hatásokat, a legteljesebb megközelítést ilyen szempontból a Schultz-féle autogén tréning biztosítja: a testhőmérséklet növelésén keresztül fokozza a kulcsingerhatásokat, az izomrelaxáció és a szívritmuscsoökkentés által elővételezi az alváásra jellemző mozgásmintát, továbbá az elalvás előtti szorongást és az intruzív gondolatokat is leküzdí. A módszer hátránya nehéz és hosszadalmas elsajátíthatóságában rejlik, ami nem ritkán a szakemberrel való folyamatos konzultációt tesz szükségessé. A Jacobson-féle progresszív relaxációra hasonló megállapítások érvényesek.

Szorosan a relaxációs módszerek mögött helyezkednek el az alváskorlátozás és a „stimulus control” módszerei, amelyek mind az alvás iránti appetencia fokozását, mind az öröklött kiváltó mechanizmus tanult vonásokkal való kiegészülését megvalósítják. Ezek a technikák – elsősorban a „stimulus control” – házálag is keresztülvihetőek, nem feltétlenül igényelnek szakemberrel való folyamatos konzultációt. Talán éppen egyszerűségének köszönhetően ez a módszer egyes alváshigiéniái tanácsokkal kiegészítve (pl. a pszichostimuláns hatású szerek esti órákban való elkerülése, a fizikai terhelés lefekvés előtti kerülése stb.), az elalvási nehézségek kezelésének legsikeresebb formája (Dorsey, 1991).

A 4. FEJEZET ÖSSZEFOGLALÁSA

Minden fajnál megfigyelhető több öröklött mozgásminta, amelyek közül mindegyik speciális kulcsingerek jelenlétében lép fel a legnagyobb valószínűséggel. Ezeknek a mozgásmintáknak a végrehajtására időben halmozódó motivációs tényezők készítik a szervezetet, ezeket nevezik az etológusok akcióspezifikus potenciálnak. Az akcióspezifikus potenciál és a kulcsingerek incentív mértékének összegződése határozza meg valamely ösztönös mozgás (öröklött mozgásminta) megjelenésének valószínűségét és lezajlásának intenzitását. A kulcsingerek felismerését egy fajspecifikus öröklött „tudás” biztosítja, amely az ún. öröklött kiváltó mechanizmusokban van kódolva. Ez utóbbi váltja ki (szabadítja föl a gátlás alól) a hozzá csatolt öröklött mozgásmintát.

A részben már bemutatott kísérleti eredmények újszerű elrendezése összhangba hozható azzal a felfogással, amely szerint az alvás egy fajspecifikus öröklött mozgásminta, amelynek sajátos kulcsingerei és öröklött kiváltó mechanizmusa, valamint akcióspezifikus potenciálja van. A bemutatott elmélet szerint az alvás kulcsingerei a sötétség és a látóidegkereszteződés fölötti mag endogén eredetű ingerei. A két kulcsinger egyik közös nevezője a fokozott melatonin-felszabadulás. Az ontogenezis során mindkettő változatos ingerekkel kapcsolódhat össze, ami erősen incentív jellegű zeitgeberek kialakulásához vezet. Az alvás akcióspezifikus potenciálja nyilvánvalóan az alvásfaktorok felhalmozódásával kapcsolatos. Az alvás specifikus motivációját álmoság formájában érezzük, amelyről bebizonyosodott, hogy az akcióspezifikus potenciál és a kulcsingerek, illetve zeitgeberek incentív jellegének összegződése határozza meg. Az öröklött kiváltó mechanizmus léziójának tartós inszomniához kell vezetnie. Ilyen idegközpontokat leírtak a bazális előagyban és a hipotalamusz elülső részében is.

Következésképpen az alvás egy etológiai értelemben vett ösztön, és fajunkat tekintve a legsértetlenebb formában megőrzött ösztönös viselkedés.

A szorongás – elkerülő reakció, amely nemcsak az alvással, hanem más ösztönös viselkedésekkel is összeférhetetlen, mert tartós gátlást okoz ezekben a rendszerekben. Az inszomnia kezelése, valamint az alváshigiéniái eljárások nemcsak az alvás előtti szorongásszintet csökkentik, hanem hozzájárulhatnak az akcióspecifikus potenciál és a kulcsingerhatások fokozásához és az öröklött mozgásminta egyes elemeinek elővételezéséhez.

5. ALVÁSZAVAROK

5.1. Disszomniák

Az alvászavarok csoportosításában mindig is gondot okozott egyes tünetegyütteseknek inszomnia vagy hiperszomniaként való besorolása. Ez első ránézésre talán furcsának tűnhet, hiszen inszomnián nyilvánvalóan túl kevés, nem kielégítő alvást, magyarul álmatlanságot értünk, amit az ellenkezőjével, a hiperszomniával, vagyis az alvás és álmoság kóros túltengésével összetéveszteni meglehetősen felületességről árulkodik. Csakhogy az egyes kórformákban mind inszomniás, mind hiperszomniás tünetek előfordulnak, amelyek például napszakosan válthatják egymást. Az elalvási és átalvási nehézségek például napközbeni álmosággal járnak együtt, vagy az alvási apnoe éjszaka egy objektíven is jól kimutatható inszomniát, napközben pedig mértéktelen álmoságot jelent. Nyilvánvaló tehát, hogy az egyes kórformák nem szoríthatók egyértelműen sem egyik, sem másik kategóriába. Ezért megalkották a disszomniák meglehetősen átfedő és tág fogalmát. A disszomniák olyan alvászavarok, amelyek inszomniás és hiperszomniás tüneteket és panaszokat mutatnak vagy mutathatnak. Előfordul ugyanis, hogy az amúgy objektíven kimutatható tünet nem okoz panaszt. Az alvási apnoes beteg például gyakran csak hiperszomniáját érzékeli nappali álmoság formájában, az éjszakai mértéktelen átalvási zavart pedig csak a műszeres vizsgálat mutatja ki. A narkolepszia nappali alvásrohamok formájában jelentkezik, az éjsza-

kai alvás rendezetlenségére itt is csak a poliszomnográfias alvászvizsgálat derít fényt.

Az olyan zavarokat tehát, amelyek inszomniás és hiperszomniás tüneteket egyaránt előidéznek, disszomniáknak nevezzük. Az alvászavarok nemzetközi csoportosítási rendszere (ICSD – The International Classification of Sleep Disorders) ezen belül intrinsic és extrinsic zavarokat, valamint cirkadián ritmuszavarokat is elkülönít.

Az intrinsic alvászavarok a szervezeten belüli okokból eredeztethetők. Ide sorolják a pszichofiziológiai, az objektív eltérés nélküli (pszeudoinszomnia), az idiopátiás inszomniát, a narkolepsiát, a rekurrens, az idiopátiás, a poszttraumatikus hiperszomniát, az obstruktív alvási apnoe-szindrómát, a centrális apnoe-szindrómát, a centrális alveoláris hipoventillációs szindrómát, a periodikus lábmozgás szindrómát és a nyugtalan láb szindrómát.

Extrinsic alvászavarok azok, amelyeknek vélhető oka jól kimutathatóan a szervezeten kívül lokalizálódik. Ide tartoznak a nem megfelelő alváshigiéna, a környezet okozta alvászavar, a magassági inszomnia, az alkalmazkodási alvászavar, az elégtelen alvás szindróma, a gyermekkori, alvással kapcsolatos életrend kialakulatlanságából, a kondicionáló tényezők hiányából származó, az ételallergia okozta inszomnia, az éjszakai evés- (ivás)-szindróma, altatószer-függőség, izgatószer-függőség vagy alkoholfüggőség okozta alvászavar, és az idült nehézfém vagy szervesvegyszer-mérgezéshez társuló inszomnia.

A cirkadián ritmus megzavarása következtében kialakuló alvászavarok sorában időzónaváltás szindrómát (jet-laget), többműszakos munka okozta alvászavart, szabálytalan alvás-ébredés mintázatot, késleltetett alvásfázis szindrómát, siettetett (előretolt) alvásfázis szindrómát és nem 24 órás alvás-ébredés ritmust különböztetnek meg.

Nyilván jelen esetben nincs mód e sok szindróma részletes ismertetésére. Ezért a disszomniák közül elsősorban azokra térek ki, amelyek gyakoribbak, tehát számos személyt érinte-

nek, illetve amelyeknek a patomechanizmusa közeli kapcsolatban van az alvásszabályozás élettani és pszichobiológiai tényezőivel. Ezek elsősorban az intrinsic alvászavarok és a cirkadián ritmuszavarok sorából kerülnek ki. Az alvásszabályozás élettanának kérdését szem előtt tartva elkerülhetetlenül idekívánkozik néhány olyan kórkép is, amely nem felel meg a fenti besorolásnak. Ezeket mégis itt mutatom be, mert szorosan kapcsolódnak az eddig tárgyalt jelenségek némelyikéhez. Az időskori alvászavar például nem önálló diagnosztikai kategória, de a fatális familiáris inszomniához hasonlóan fontos elméleti és gyakorlati kérdéseket vet föl az alvással foglalkozó szakemberek számára. Az utóbbi kórformát hivatalosan a neurológiai megbetegedésekhez társuló alvászavarokhoz sorolják. Nem célom ezzel a kategóriával külön foglalkozni, a fatális familiáris inszomnia azonban a fent említett okok miatt még egy rövid kitérőt.

5.1.1. AZ INSZOMNIÁRÓL ÁLTALÁBAN

Az inszomniáról, annak egyes okairól és jelentéséről már több helyen ejtettünk szót. Ehelyütt most egy széles körű összefoglaló következik, amelyben az álmatlanság okaira, különböző formáira és más jelenségekkel való összefüggéseire hívom föl a figyelmet.

Az álmatlanság lehetséges okainak listáját angolul az „5 P”-nek hívják, mert az egyes okkategóriák angol megnevezései mind P betűvel kezdődnek:

1. Fizikai okok (physical causes): olyan orvosi problémák, amelyek járulékosan álmatlansághoz vezethetnek (különböző eredetű fájdalom, hormonzavarok, vérkeringési zavarok, neurológiai zavarok, asztmás légszomj, allergiák stb.).
2. Fiziológias okok (physiological causes): az alvást különböző formákban megnehezítő élettani folyamatok. A leggyako-

ribb fiziológiás ok az öregedés, ami tipikus alvászavarhoz vezet. Fiziológias okok továbbá a cirkadián ritmuszavar, a zajos környezet, a rossz szokások, a hálószooba nem megfelelő hőmérséklete, a kényelmetlen fekvőhely stb.

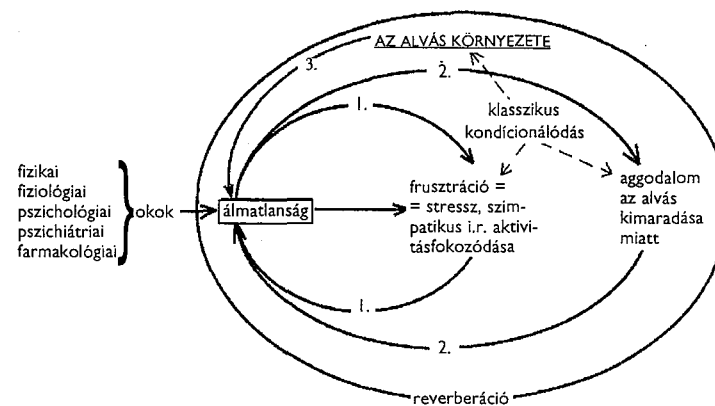
3. Pszichológiai okok (psychological causes): olyan gondolatok, emlékek, elképzelések, tervek, fantáziák, amelyek szorongást okoznak.

4. Pszichiátriai okok (psychiatric causes): átmeneti vagy tartós álmatlansággal járó pszichiátriai kórformák. Legjellemzőbbek a depresszió és a pánikbetegség, de ide tartozhat a generalizált szorongás és a szkizofrénia is.

5. Farmakológiai okok (pharmacological causes): olyan gyógyszerek vagy pszichoaktív szerek, amelyek az alvás központi idegrendszeri mechanizmusaival interferálnak. Szóba jöhetnek a béta-blokkolók, a benzodiazepin-elvonást követő rebound, a teofilin és efedrintartalmú készítmények, a pszichostimulánsok legváltozatosabb formái (pl. a kokain, amfetaminszármazékok, koffein) stb.

Ezek az okok általában átmeneti problémához, szakszóval szituációs inszomniához vezetnek, amely azonban a sikertelen elalvási próbálkozásokból és az alvás kimaradása miatti aggodalmakból eredő stressz révén tartós és makacs álmatlanság formáját öltheti. Ezért mindjárt az elején le kell szögezni, hogy az alvás kimaradása semmilyen kimutatható egészségkárosodást nem okoz, a stressz, a szorongás viszont igen. Egyes önkéntes vállalkozók, nem utolsósorban a Guinness Rekordok könyvébe való bekerülés céljából, kísérleti körülmények között akár 10-11 napot is képesek voltak folyamatosan ébren maradni. Az ilyen „mutatványoknál” természetesen a világ legnevesebb alvástudósai és biológusai asszisztáltak, és mégsem sikerült semmi érdemleges változást kimutatni az alvásmegvonó személyek életani folyamataiban. Ebből nem következik az, hogy az alvás teljességgel nélkülözhető, de az sem, hogy néhány napos álmatlanságnak (ami ráadásul nem jelent teljes alvásmegvonást) ve-

szélyes hatásokat tulajdonítsunk. Az álmatlanság tüneteivel küszködő személy ilyen irányú felvilágosítása éppen ezért a kezelés első, legfontosabb lépése.



5.1. ábra. Az álmatlanság öfenntartási tendenciája következtében kialakuló ördögi kör

Az inszomniával kapcsolatban eddig elmondottakból az is következik, hogy az legtöbbször nem önálló betegség, hanem orvosi-pszichiátriai kórkép tünete, pszichobiológiai stresszreakció része, kedvezőtlen fiziológiai folyamatok következménye vagy egy farmakológiai hatás viselkedéses megfelelője. Az álmatlanság tüneti kezelése tehát ellenjavallt, és csak sajátos esetekben, körültekintő módszerekkel, az előnyök és hátrányok mérlegelése mellett szakszerű. Álmatlanság formájában kiütöző hormonzavar esetében a hormonzavart kell kezelni, és csak járulékosan az álmatlanságot. A depressziós ember álmatlansága esetében a depressziót és nem elsősorban az álmatlanságot kell kezelni. Ehhez azonban nyilvánvalóan föl kell ismerni a depressziót és/vagy a hormonzavart. Ebben az esetben az alvászavart nem diszomniaként, hanem a betegségállapotokkal és pszichiátriai kórképekkel társuló alvászavar valamilyen formája-

ként diagnosztizálják. Néhányat ezekből a következő fejezetben ismertetek.

A fenti megállapítások alól talán az időskori fiziológiás álmatlanság esete kivétel. Ez ugyanis olyan tipikus formát ölt, és megjelenése az életkor előrehaladásával olyan gyakori, hogy szinte önként kínálkozik önálló diagnózisként való elismerésre. A legutóbbi évek kutatásainak sikerült fényt deríteniük az időskori álmatlanság pontos fiziológiai okára, ami egy másfajta terápia kialakulásához vezetett. Így lehetőség született az öregedés egyes kellemetlen fiziológiai aspektusainak korrigálására (egyik ilyen aspektus az időskori elbutulás, amelynek kivédése sajnos – a legintenzívebb kutatások ellenére – még várat magára).

A panaszok általában háromfajta tünet, illetve azok kombinációinak formáját ölti. Eszerint megkülönböztetünk elalvási zavarokat, átalvási zavarokat és korai ébredést (Dorsey, 1991; Bitter és Rihmer, 1989; Percek, 1991). Természetesen ezek a beszámolók nem mindig kontrollált módon tartalmaznak szubjektív összetevőket. Ettől eltekintve azonban a leggyakoribbak egyértelműen az elalvási zavarok és az azokkal kapcsolatos panaszok. Az elalvási zavarokról szóló beszámolók változó mértékű szubjektív torzításokat tartalmaznak, az emberek ugyanis hajlamosak túlbecsülni saját alváslatenciájukat (Dorsey, 1991).

Valamivel ritkábbak az átalvási zavarok, amik viszont gyakran az előbb említett tünettől társulnak. Az elalvási-átalvási zavarok mögött változatos okok állhatnak (l. az „5 P”-listát); ezek általában jól reagálnak az ún. alváskorlátozós terápia (l. 4.7.1.).

A korai ébredés az időskori fiziológiás inszomnia és a depresszióhoz társuló alvászavar jellemezője. A későbbiekben mindkettőről részletesen esik majd szó. Nagyon ritka az az eset, amikor a korai ébredés elalvási zavarral társul. Ezt bipoláris inszomniának nevezik, és általában valamilyen súlyosabb pszichológiai problémával vagy pszichiátriai zavarral társul (Percek, 1991). Valamivel gyakoribb a korai ébredés és az átalvási zavarok kombinációja, ami általában az időskori fiziológiás inszomniában ölt testet.

Az említett tüneteknek vagy panaszoknak a személyiség-dimenziókkal való összefüggésére vonatkozó vizsgálatok egyértelmű eredménye szerint az elalvási zavarok elsősorban a szorongással, az átalvási zavarok vagy a kombinált tünetek a depresszióra való hajlammal függenek össze (Dorsey, 1991).

5.1.2. A PSZICHOFIZIOLÓGIAI ÉS A PSZEUDOINSZOMNIA

A pszichofiziológiai inszomnia gyakori jelenség a felnőtt lakosság körében, bár pontos előfordulását illetően nincsenek egyértelmű és megbízható adatok. Tény, hogy az inszomniás tüneteket is mutató betegek 15%-a ebbe a kategóriába sorolható.

A betegség lényegi eleme, mint ahogy neve is sugallja, pszichofiziológiai természetű, vagyis a pszichés feszültség, szorongás élettani kísérőjelenségei következtében kialakuló inszomniáról van szó. Pszichofiziológiai inszomniáról csak akkor beszélhetünk, amikor a beteg problémája teljes mértékben vagy legnagyobb részben az alvással kapcsolatos, amikor legfőbb tünetté ez válik, és nem a nappali feszültség. Az utóbbi esetben ugyanis generalizált szorongással állunk szemben, amelynek kezelésében másfajta stratégiát is követhetünk, mint a pszichofiziológiai inszomnia esetében.

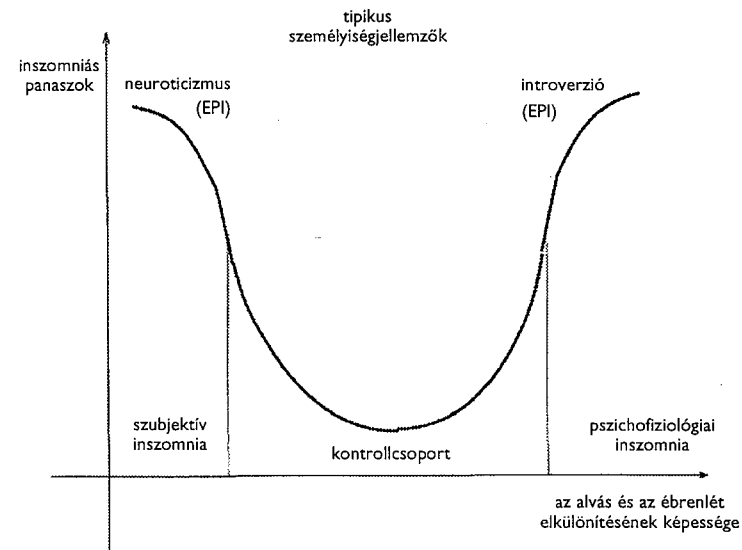
A pszichofiziológiai inszomniában szenvedő személyek ugyanakkor az álmatlanság következtében kialakuló nappali álmoságról, az éberség szint zavaró csökkenéséről és ezeknek a mindennapi tevékenységekkel való interferenciájáról is beszámolnak. Az elalvási és átalvási nehézségek képezik a legfőbb tüneteket. A feszültséget okozó események hatását általában kevésbé tudatosítják. Ennek következtében a szorongás elsősorban a vegetatív idegrendszer működésében fejeződik ki, vagyis napközben is megfigyelhető egy fokozott élettani éberség, ami következményesen az alvászavar kialakulásához vezet. Az egyre fokozódó elalvási szándék ismételt próbálkozások

után önfenntartóvá teszi az inszomniát. Ilyenkor ugyanis az élettani feszültség az elalvás körülményeivel asszociálódik, és a klasszikus kondicionálás elve alapján azonos körülmények között újra jelentkeznek. Ez újabb elalvási nehézségekhez vezet, vagyis az egész folyamat circulus vitiosus-szá alakul, amiben a pszichés feszültség az alvászavar formájában manifesztálódik.

Az alvásorvoslásban jól ismert az a jelenség, hogy egyes álmatlanságról panaszkodó személyek alvásának objektív, laboratóriumi vizsgálata sem az átlagosnál rövidebb alvást, sem pedig rosszabb alvásminőséget nem hoz felszínre. Ennek valószínű oka a laboratóriumi és a hálószobai ingerek különbözőségében rejlik, pontosabban ilyenkor a személyek megszabadulnak azoktól a feltételes reflexektől, amelyek otthoni elalvásukat megnehezítették (Halász, 1989). A pszichofiziológiai inszomnia tehát paradox módon reagál az idegen környezetre. Ezt a reagálási módot fordított elsőéjszaka-effektusnak hívják, mivel az elsőéjszaka-effektus rendszerint a szokatlan, laboratóriumi környezet következtében csökkent összalvásidő és egyéb alvászervezési tünetek formájában jelentkezik. Az inszomnia ezen formájában szenvedő személyek azonban érzékelik ezt a különbséget, és általában be is tudnak számolni arról, hogy jobban aludtak, mint otthon. Nem minden betegnél lép fel ez a fordított elsőéjszaka-effektus. Azokban az esetekben, amikor nincs, illetve a fordított elsőéjszaka-effektust produkáló személyek ismételt vizsgálatakor, a polyszomnográfias alvászvizsgálatok objektíven is kimutatják az alvás zavartságát. Általában az alvástalencia, az éjszakai ébrenléti periódusok és a NREM-alvás 1. stádiumának megnövekedettségét, valamint az alvás hatékonyságának (az alvással töltött időnek az ágyban töltött időhöz viszonyított aránya) csökkenését tapasztalják. Ritkábban a mély delta-hullámú alvás mennyisége is csökkenhet.

Van azonban az inszomniának egy olyan változata is, amelyben a személy helytelenül becsüli fel az alvással töltött időt, és azt következetesen kevesebbnek értékeli, laboratóriumi körülmények között is (Dorsey és Bootzin, 1987; Dorsey, 1991).

Ennek a szubjektív inszomniának vagy pseudoinszomniának elnevezett csoportnak az alvása semmiben sem különbözött az átlagpopuláció alvásától, ők mégis a valóságosnál következetesen kevesebbnek ítélték meg. A kontrollcsoport és a szubjektív inszomniás csoport alvása azonban hosszabb és folyamatosabb volt, mint azoké, akik a laboratóriumban és otthon egyaránt rosszul aludtak. Ez utóbbi személyek a pszichofiziológiai inszomnia kategóriájába tartoznak. Alvástalenciájuk nagyobb és alvásuk gyakori ébredésekkel tarkított (Dorsey, 1991).



5.2. ábra. Az inszomniás panaszok szubjektív összetevőinek mértékeltelen jelenléte és hiánya a szubjektív és pszichofiziológiai inszomnia kategóriáit határozza meg. Előbbiek inkább neurotikus, utóbbiak pedig inkább introvertált személyek. Az inszomniára nem panaszkodó személyek ébredéskor a szubjektív inszomniásoknál jobban, de a pszichofiziológiai inszomniásoknál gyengébben képesek felbecsülni az „ébredés” előtti állapotukat

Ezek után nyilvánvalóan fölmerül a következő kérdés: milyen mértékben tudják az emberek megkülönböztetni egyes alvástádiumaikat az ébrenlét állapotától? Különös módon nem túl jól. A NREM-alvás 2. stádiumából, de gyakran még mélyebb alvásból is fölébresztve, az emberek hajlamosak azt hinni, hogy már az ébresztést megelőzően is ébren voltak. A legnagyobb arányban természetesen a szubjektív inszomniások tévedtek, ezt követte a kontrollcsoport tévedéseinek aránya, végül a legjobb teljesítményt érdekes módon a pszichofiziológiás inszomniások nyújtották (Dorsey, 1991). Az egész inkább egy kontinuumhoz hasonlít, ami azt fejezi ki, hogy valamely aktuális inszomniában milyen mértékű a szubjektív összetevő. Ez kimutathatóan összefügg egyes személyiségdimenziókkal: az alvást az ébrenlét állapotával gyakran összetévesztő személyek az Eysenck-féle személyiség kérdőívvel (EPI) mérve magasabb neuroticizmus pontszámot kapnak, a rosszul alvó és alvásukat helyesen felbecsülő személyek pedig inkább introvertáltak (Dorsey és Bootzin, 1987). Az inszomnia szubjektív aspektusainak a szorongással és a neuroticizmussal való összefüggését más vizsgálati eredmények is alátámasztják.

Az a felismerés, hogy egyes emberek az álmatlanság problémájával fordulnak orvoshoz, miközben jól alusznak, komoly gyakorlati problémákat vet föl. Hiszen ezek az emberek így orvosi rendelésre altatót kaphatnak, ami azután valóban tönkretetheti amúgy szabályos alvásciklusukat.

A szubjektív inszomnia problémáját mindazonáltal nagyon is komolyan kell venni, mert az álmatlanság téves észlelése igazi teljesítménybeli romlásokat okozhat az emberek tevékenységében (Dorsey, 1991).

A szubjektív inszomnia vagy pszeudoinszomnia egyik igen különös változata az, amikor az ember azt álmodja, hogy az ágyban fekszik és sikertelenül próbál elaludni. Erre az inszomniás állapotra vonatkozó téves emlékek és benyomások olyan kevésbé pihentetővé teszik az alvást, mintha a személy valóban ébren töltötte volna az éjszaka legnagyobb részét.

Más esetekben az alvást olyan intenzív és folyamatos mentális aktivitás kíséri, hogy az embernek az lehet a benyomása, hogy az éjszaka legnagyobb részében ébren volt. Olyan eseteket is leírtak, amelyek során a személyek az éjszaka egész ideje alatt állandó és monoton fizikai tevékenység végrehajtásáról álmodtak (pl. hóban vagy ködben való folyamatos gyaloglásról), ami nemigen tette pihentetővé alvásukat. Ezeket epikus álmodásnak (epic dreaming) nevezték el. Poliszomnográfias vizsgálatuk semmilyen szempontból nem találta zavartnak az alvásukat, bár az ébresztések tanúsága szerint a NREM-alvásban is folyamatos volt az álmodás (Schenck és Mahowald, 1995). Másoknak azonban éppen ez utóbbi észlelést nem sikerült megerősíteniük (Zadra és Nielsen, 1996), ezért az epikus álmodás jelenségéről egyelőre még távolról sem alakult ki egységes kép.

E furcsa rendellenességek kezelésére vonatkozóan még kevés elképzelés született, ami részben a ritkaságzámba menő esetekkel magyarázható. Mivel kísérletileg bebizonyosodott, hogy az álmok tartalma hipnózis útján, pontosabban poszthipnotikus szuggesztióval befolyásolható (Cambell-Walker és Johnson, 1974), a hipnoterápia elvileg járható útnak tűnik.

5.1.3. GYERMEKKOR-SPECIFIKUS INSZOMNIÁK

Bár a disszomniák nagy része elvileg gyermekkorban is előfordulhat, vannak olyan sajátos jelenségek az alvással kapcsolatban, amelyek elsősorban a kora gyermekkor sajátosságai és többnyire csak ebben az életkorban észlelhetők. A kora gyermekkori inszomniák legnagyobb része extrinsic természetű, vagyis külső tényezőkkel kapcsolatos, intrinsic alvászavarok általában nem tapasztalhatók. Az extrinsic természetű disszomniák közül elsősorban a kondicionáló tényezők hiányából származó inszomnia, az éjszakai evési (ivási) szindróma, az alvással kapcsolatos életrend kialakulatlanságából származó inszomnia, a környezeti eredetű alvászavarok, az ételallergia okozta inszomnia

és az elégtelen alvási higiénia jelentkeznek gyermekkorban vagy gyermekkorban is (Ferber, 1990).

A kondicionáló tényezők hiányából származó inszomnia kialakulása során a gyermek elalvásához olyan környezeti tényezők asszociálódnak, amelyeknek a hiányában nem hajlandók, illetve nem tudnak elaludni. Valójában kora gyermekkorban vagy csecsemőkorban fiziológias jelenségnek számít az éjszakai ébredés. A szülők azonban ezt valamilyen problémának tartják, és ringatással vagy a nyugtató hatású beavatkozások egyéb formáival árasztják el a gyereket, egészen addig, amíg el nem alszik. Hasonló procedúra előzheti meg az esti elalvást és a délutáni alvást. Végül az ismételt társítások után a gyermek annyira azonosítja az elalvást a szülők valamilyen beavatkozásával, hogy annak hiányában már nem alszik el, sőt a szokatlan helyzetre stresszreakcióval válaszol. A diagnózis megállapításában döntő fontosságú az a tény, hogy a megfelelő körülmények megteremtésekor a gyerek nagyon hamar elalszik. A jelenség általában a 6 hónapos és 3 éves kor közötti gyerekek 15–20%-át érinti valamilyen mértékben, és a szülők számára egy egyre fokozódó és nehezebben elviselhető terhet jelent.

A kezelésben kizárólag viselkedéses technikákat alkalmaznak. Ezek közül a leggyakrabban a progresszív kioltás technikáját javasolják, amelynek során a szülő a gyereket lefektetés után csak rövid időkre látogatja meg, és nem várja meg az elalvást. A látogatások között eltelt időt fokozatosan növelni kell. A tapasztalatok azt mutatják, hogy néhány napon belül az elalvási problémák elkezdnek rendeződni.

Az eddig tárgyalt inszomniához hasonlóan az éjszakai evési (ivási) szindróma esetében a csecsemő a táplálék- vagy folyadékfelvétel aktusával társítja az elalvás mozzanatát. Az éjszakai ébredések során ezért a szükségesnél jóval nagyobb mennyiségű táplálék (általában folyadék) kerül a csecsemő szervezetébe. Ez másodlagosan gasztrointesztinális panaszokhoz, gyakori vizelési ingerhez, ezeken keresztül pedig gyakori ébredéshez vezet. Az ébredések után pedig a folyamat előlről kezdődik. A kezelés

ebben az esetben is a szülők felvilágosítását és a progresszív kioltás (dekonkondicionálás) elvének alkalmazását jelenti.

Az alvással kapcsolatos életrend kialakulatlanágából származó inszomnia (limit setting sleep disorder) nem igazi elalvási nehézség. A gyerek ilyenkor saját elhatározásából igyekszik ébren maradni. E célból általában különleges igényekkel és kérésekkel fordul a szülőkhöz (még egy mesét akar hallani, még egy pohár vizet inni, még egyszer a vécére menni stb.). A jelenségnek különböző pszichológiai folyamatok állhatnak a háttérben. A túlságosan mereven szabályozott életrend, a szabályok betartásának feltétel nélkülsége vagy az életvitel szabályozottságának hiánya egyaránt hozzájárulhatnak a kora gyermekkor ilyen problémájához. Máskor a szülők között ismétlődő éjszakai veszekedéseket igyekszik meggátolni, mert ráérez, hogy valamelyest képes kontrollt gyakorolni előttről azáltal, hogy nem alszik el vagy nem fekszik le. Ismét más esetekben egyszerűen arról van szó, hogy az újonnan megszerzett kontrollérettel nem tud mit kezdeni. Például megtanul kimászni az ágyból, vagy rájön, hogy kéréseivel mind a szülők viselkedését, mind saját állapotát befolyásolni képes.

Az efféle problémák diagnosztizálása és kezelése nagyon körültekintő pszichológiai interjú és pszichoterápiás beavatkozást igényel, amelyet mindig az adott egyedi eset körülményei határoznak meg.

A környezeti eredetű alvászavarok általában pszichoszociális és gazdasági tényezőkre vezethetők vissza. Lényegében megegyeznek a felnőttek hasonló problémáival. Különbségeket általában nem az alvással, hanem a gyermekek sajátos helyzetével és érzékenységgel kapcsolatban tapasztalhatunk. Ilyenek a szülők késői hazaérkezése, olyan rádió- vagy tv-műsorok, amelyek a gyermekek számára félelemkeltő vagy megterhelő adásokat sugároznak, más gyermekek játékának vagy akár a szülők szexuális életének észlelése. Ezekkel a tényezőkkel kapcsolatban a gyermekek a felnőtteknél nagyobb érzékenységet tanúsítanak, és ennek megfelelően alvásuk is fokozottabban érintetté válik.

Az ételallergia okozta inszomnia általában az anyatejről a tehéntejre való áttérés időszakában jelentkezik. A tehéntejjel szembeni allergia ugyanis nem mindig okoz nagyon feltűnő gasztrointesztinális tüneteket. Mivel a gyermekek nem is tudják verbalizálni érzéseiket, megtörténhet, hogy az egyetlen tünetet az alvászavar (elalvási és átalvási zavar) képezi. A tejjel szembeni allergia általában spontán is megszűnik 2–4 éves korban.

Az elégtelen alváshigiéniában általában a szülők túlságosan szabályozatlan nevelési gyakorlatából ered. A gyermekek ugyanis önmaguktól még nem képesek egy szabályos életrend kialakítására. A lefekvés időpontok külső szabályozásának teljes hiányában állandóan az aktuális ingerek által befolyásolt viselkedés lép fel (pl. az esti játék az éjszakába nyúlik vagy napi egy nappali alvás helyett három van, ismét máskor egy sem stb.). Ez a kedvezőtlen nevelési gyakorlat tartós, de igen változékony megjelenési formájú alvászavarhoz vezet. Az alvás éjszakai része csak nagyon lassan konszolidálódik, és gyakorlatilag egy policiklusos alváásra való hajlam állandósul. Nem stabilizálódnak az elalvást megelőző ún. elalvási rituálék, amelyek fontos szerepet játszanak a kiegyensúlyozott alvás-ébrenléti ciklus megjelenése szempontjából.

5.1.4. IDŐSKORI ALVÁSZAVAR

Az átlagéletkor kitolódása a modern társadalmakban újabb és újabb problémákat vet fel. Az egyik az idősokkal gyakran együtt járó alvászavar, aminek tipikus formája a korai elálmosodás, a gyakori ébredésekkel megszakított felületes alvás, a korai ébredés és a nappali álmoság (Percek, 1991). Egyes esetekben az álmatlanság mindhárom lehetséges formájának kombinációja jelentkezik, vagyis az ember egyszerre szenved elalvási zavaroktól, átalvási zavaroktól és korai ébredéstől.

A zavar fő oka minden bizonnyal a cirkadián moduláció gyengülése. A magtemperatúra cirkadián ritmusát vizsgálva

ugyanis annak csökkent amplitúdójára derül fény. Továbbá a rosszul alvó idős személyek (átlagéletkor: 65,84 év) magtemperatúrája az éjszaka folyamán kevésbé csökken, mint a jól alvóké vagy a fiatal felnőtteké (Lushington és Lack, 1995). Ennek egyik lehetséges oka a napközbeni fizikai erőfelfejtés hiánya, ami állandóan alacsony szinten tartja az anyagcserét. A feltételezést alátámasztja jótékony hatású alkalmazása: amennyiben az idős személyek egészségi állapotával összeegyeztethető, a rendszeres tornagyakorlatok (aerobiktréning) fokozzák szervezetük oxigénfelhasználását, és pár hónapon belül nemcsak a magtemperatúra cirkadián ritmusa, hanem az alvásuk is normalizálódik (Vitiello és mtsai, 1996).

A cirkadián moduláció gyengülése azonban feltehetőleg a csökkent melatoninintermeléssel is kapcsolatban állhat, mert az életkor előrehaladásával a tobozmirigyben kalciumszemcsék rakódnak le (Zhdanova és Wurtman, 1996), és a tobozmirigy kalcifikálódása idős kori alvászavarokkal jár együtt (Kunz és mtsai, 1998). A csökkent melatoninprodukción több szempontból is beleillik a képbe, mivel a melatoninnak mind a hipotermiás, mind a hipnogén hatásai jól ismertek (Heuvel, Fletcher és Dawson, 1995; Reid és Dawson, 1995; Kelly, Reid és Dawson, 1995). Az atenolollal véghezvitt melatoninszuppresszió az idős kori álmatlanságra jellemző tüneteket okoz fiatal önkénteseknél, amit párhuzamos melatonin-adagolással ki lehet védeni (Heuvel, Fletcher és Dawson, 1995).

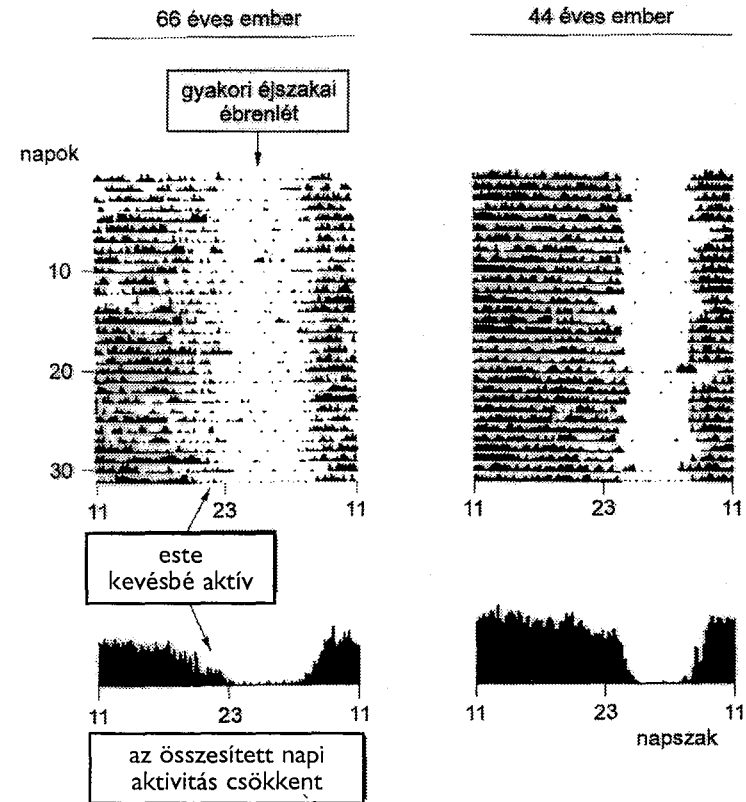
Nagyon valószínűnek tűnik ezért, hogy az idős kori fiziológiai álmatlanság fő oka a tobozmirigy kalcifikálódása, aminek következtében kevesebb melatonin termelődik és szabadul fel. Az alacsony melatoninszint kisebb mértékű éjszakai testhőmérséklet (magtemperatúra) csökkenést von maga után, ezáltal az alváshajlandóság is csökken. A magtemperatúra napközbeni emelkedésnek hiánya, mint láttuk, a testmozgás hiányával is összefüggésben állhat, ezért a cirkadián ritmus amplitúdója csökken. Számos adat támasztja alá azt az elképzelést, hogy a testhőmérsékletnek az éjszaka első felében

történő markáns csökkenése jótékonyan befolyásolja az alvást, fokozza a delta-hullámú alvás arányát és a delta-aktivitás mértékét, a testhőmérséklet csökkenésének elmaradása esetén azonban a delta-hullámú alvásnak is nagy a deficitje (Sewitch, 1987).

A melatonin szint (pontosabban a melatonin fő metabolitjának a 6-szulfatoxi-melatoninnak a vizeletben mért szintje) időskorban valóban alacsonyabb, de a jól és rosszul alvó személyek között csak a nőknél van jelentős különbség (Lushington, Lack és Dawson, 1995). Ez összefüggésben állhat azzal a jelenséggel, hogy az időskori inszomnia nőknél gyakoribb, mint férfiaknál (Lushington és mtsai, 1995; Percek, 1991).

A felismerés nyilvánvaló és ésszerű következménye az időskori fiziológiás inszomnia melatonininterápiája, amit többen javasoltak (Heuvel és Dawson, 1995; Heuvel, Fletcher és Dawson, 1995; Reid és Dawson, 1995), és ami eddig páratlanul sikeresnek bizonyult (Zhdanova és Wurtman, 1996; Garfinkel és mtsai, 1995). Az utóbbi vizsgálat az alvásukat már benzodiazepin-származékokkal elősegítő személyekkel történt, abból a megfontolásból kiindulva, hogy a benzodiazepinek magát a melatonin-produkciót is gátolhatják. Ezek a személyek ugyanis a benzodiazepin-terápia ellenére is panaszkodtak átváltsi zavarokról. Melatonin-terápiájuk hatékonysága a terápia időtartamával együtt nőtt, ami a szerzők szerint a cirkadián rendszer újjászerveződését sugallja.

Az időskori fiziológiás inszomnia tehát nagyrészt a cirkadián hatások gyengeségének tudható be. A nappali fokozott alvashajlandóság szundítások formájában jelentkezhet, az éjszaka folyamán azonban nem fokozódik a kellő mértékben. A korai elálmosodást többféleképpen lehet magyarázni, tény azonban, hogy a konstans fényviszonyok mellett ún. szabadon futó alvás-ébrenlét ritmus periódusideje időskorban laboratóriumi patkányoknál is rövidebb a szokásosnál, átlagosan 24 óra (Van Gool, Witting és Mirmiran, 1986).



5.3. ábra. Egy 44 és egy 66 éves ember egy teljes hónapban át mozgásérzékelő aktigráfiai módszerrel regisztrált nyugalom-aktivitás ritmusai. Életkorfüggő különbségek egyrészt az idősebb személy nappali csökkent, és éjszakai fokozott aktivitásában, másrészt pedig az ugyanitt tapasztalható hangsúlyos esti nyugalmi periódusban fedezhető fel. A két tendencia a cirkadián ritmus amplitudójának csökkenését és időbeni előretoltságát fejezi ki. Másrészt a gyakori ébredéseket jelző éjszakai mozgások hozzájárulhatnak a nappali éberség szint-csökkenéséhez, amit az összesített napi aktivitásszint csökkenése jelez (Borbély, 1998 nyomán, a szerző engedélyével)

Az időskori nappali álmoság problémája tehát az inszomnia következménye. Ehelyütt csak arra térek ki, hogy a felületes éjszakai alvás elsősorban a delta-hullámú alvás és a REM-alvás deficitjét és gyakori ébredéseket jelent, ami gyakorlatilag alvás-megvonáshoz és nappali álmosághoz vezet (Neylan és Reynolds, 1991). Az időskori nappali álmoságot tehát a felületes és kis mennyiségű éjszakai alvás okozza, amit a nappali alváshajlandóság szintjének az éjszakai alvás minőségével (töredezettségével) való közvetlen összefüggése is alátámaszt (Carskadon, Brown és Dement, 1982).

5.1.5. A PERIODIKUS LÁBMOZGÁSOK ÉS A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA

A napközben érzett álmoság egyik lehetséges oka az alvás ideje alatt megnyilvánuló, periódusokban jelentkező izomösszehúzóadásokban keresendő. Amennyiben ezek a néhány másodpercig tartó lábmozgások óránként legalább ötször ismétlődnek, úgy a diagnózis már felállítható. Megjelenésükkor az EEG-hullámokban az ébredés diszkrét jelei figyelhetők meg, amit azonban az ember a kevésbé pihentető alvás ellenére általában nem tudatosít (Neylan és Reynolds, 1991).

Ezek a nokturnális mioklonusok nem azonosak az átlagpopulációban szórványosan előforduló és átlagban nagyobb izomcsoportokra kiterjedő spontán izomrángásokkal, amelyek általában az elalvást kísérik, de az alvás későbbi stádiumában már nem jelentkeznek.

A nyugtalan láb szindrómát (restless leg syndrome) az elalvás előtt vagy az álmoság állapotában elsősorban az alsó végtagokban érzett paresztéziák jellemzik. Ezek a zavaró érzések a mozgás és általában az aktivitás hatására eltűnnek. A betegek következményesen jelentős alváskimaradást szenvednek el. A nyugtalan láb szindróma ugyanakkor gyakran (az esetek 70–90%-ában) társul az alvás közbeni periodikus lábmozgások-

kal. A periodikus lábmozgások diagnosztizálásához polyszomnográfias alvásvizsgálatra van szükség, míg a nyugtalan láb szindróma klinikai interjú révén, a beteg panaszai alapján is azonosítható (Hening, 1997).

A nyugtalan láb szindróma gyakran társul vashiánnyal, urémiával, és a terhesség utolsó harmadában levő nőknél is az átlagosnál gyakrabban észlelhető.

Mind a periodikus lábmozgások, mind a nyugtalan láb szindróma kezelése tartalmazza az alváshigiéniát fokozását vagy optimalizálását. A farmakológiai kezelés legtöbbször nélkülözhetetlen, ámbar mindig tekintettel kell lennünk a társuló betegségekre is, mert ezek kezelése gyakran a szóban forgó alvászavarok tüneteit is enyhíti vagy megszünteti (Hening, 1997).

A farmakológiai ágensek közül a dopaminerg szerek, az opioidok, egyes benzodiazepinek és a karbamazepin bizonyultak hatékonynak.

A dopaminerg szerek közül a dopamin-prekursorok (karbidopa/levodopa) és a dopamin-agonisták (bromokriptin, pergolid) váltak be. Ezek a szenzoros rendellenességekre, a nyugtalanságra, az akaratlan mozgásokra és talán az alvászavarra is kedvezően hatnak. Az utóbbinak ellentmond, hogy az EEG-regisztrátumokban az alfa-hullámokkal kísért K-komplexusok (K-alfa komplexusok), mint a mozgásos jelenségeket kísérő elemi ébredési jelenségek nem szűnnek meg. Nem biztos, hogy a K-alfa-komplexusok a perifériás izomrángások következményei, mivel például L-DOPA hatására a lábmozgások gyakorisága a K-alfa-komplexusokétól függetlenül csökken. Az L-DOPA tehát az ébredési reakcióra nem hat (Montplaisir és mtsai, 1996). Ezzel szemben mások hatásosnak találták a kombinált karbidopa/levodopa kezelést mind a periodikus lábmozgások, mind a nyugtalan láb szindróma esetén (Allen és Earley, 1996). Megjegyzendő, hogy mindkét ágens a dopaminerg transzmissziót fokozza: a levodopa a dopamin közvetlen prekursora, a karbidopa pedig a DOPA-dekarboxiláz enzim perifériás gátlója. Az utóbbi hatásra nő a dopa perifériás szintje,

a DOPA pedig, a dopaminnal szemben képes áthatolni a vér-
agy gáton (Lalonde, 1996).

Az opioidok is kedvezően hatnak a szóban forgó kórfarmák
legtöbb aspektusára. Ezek közül nyilván a gyenge hatású szere-
ket részesítik előnyben (pl. propoxitén), de néha a közepes (pl.
oxikodon) és erős szerekre (pl. metadon) is szükség van.

Egyes benzodiazepinek (elsősorban a klonazepam) és a kar-
bamazepin hatásosnak bizonyultak a periodikus lábmozgások
és/vagy a nyugtalan láb szindróma kezelésében, de ezek első-
sorban az alvást optimalizálják (Neylan és Reynolds, 1991;
Zucconi és mtsai, 1986). Sajnos ameddig a jelenség mechaniz-
musát nem ismerjük eléggé, a tüneti kezelés az egyetlen lehe-
tőség.

Más kórfarmákhoz hasonlóan a nyugtalan láb szindróma és a
periodikus lábmozgások patomechanizmusának értelmezésekor
a klinikai tapasztalatokból indulnak ki. Mivel a terápiában leg-
inkább a dopaminerg ágensek váltak be, feltételezik, hogy a tü-
neteket a dopaminerg transzmisszió hanyatlása okozza. A fenti
hipotézis helytállóságának ellenőrzésére véghezvitt kísérletben
valóban csökkentenek találtak a bazális ganglionok dopamin D2-
receptorainak a kérgi D2-receptorokhoz viszonyított arányát
azokban a páciensekben, akiknél periodikus lábmozgás szindró-
mát diagnosztizáltak (Staedt és mtsai, 1995).

5.1.6. ALVÁS KÖZBENI LÉGZÉSI ELÉGTELENSÉG: ALVÁSI APNOE-SZINDRÓMA

Az alvási apnoe-szindróma tüneteivel küzdő személyek légzése
az ébrenlét ideje alatt kifogástalan, alvás közben azonban csök-
kenhet a beáramló levegő térfogata (hypopnoe) vagy a felső
légtúti izmok renyhése miatt átmenetileg elzáródhatnak a lég-
utak (obstruktív apnoe), esetleg csökkenhetnek a légzést fenn-
tartó idegrendszeri stimulusok (centrális apnoe). Minden ilyen
epizódot néhány másodperces ébredés követ, mert a vér

oxigéntartalma csökken, a mellkasi izmok pedig erőteljesen
összehúzódnak, hogy a légzésdeficitet kijavítsák. Az ébredés
ahhoz elég hosszú, hogy a légzési elégtelenség megszűnjön és
az alvásciklus megszakadjon, ahhoz viszont nem mindig, hogy
az ember az epizódot tudatosítsa. Ezért a beteg fő panaszja álta-
lában a rendkívüli mértékű nappali álmoság lesz, amit helyesen
a kevésbé pihentető alvásnak tulajdonít (Neylan és Reynolds,
1991; Bacque, Hausser-Hauw és Fleury, 1996; Köves, 1998a).

A nappali álmoság olyan mértékű lehet, hogy az ember
mindennapi tevékenységével interferálhat. Az álmoság egyik
oka a delta-hullámú és a REM-alvás deficitje, a másik pedig a
vér oxigéntartalmának szignifikáns csökkenése, ami közvetlenül
toxikus az agyra nézve (Böszörményi-Nagy és Köves, 1998;
Bacque és mtsai, 1996).

Alvási apnoe-szindrómára prediszponál az előrehaladott élet-
kor, a jelentős testsúlyfölösleg, a magas vérnyomás, a pajzs-
mirigy hormon zavarai, a felső légúti rendellenességek és a
szedatohipnotikumok alkalmazása. A férfiak veszélyeztetetteb-
bek, mint a nők, mivel a női nemi hormonok egyike, a pro-
geszteron, stimulálja a légzést. Menopauzát követően azonban
az alvási apnoe-szindróma aránya a női populációban is mere-
deken emelkedik. Az obesitas és a kóros álmoság együttjárását
Pickwick-szindrómának nevezik, ami az alvási apnoe sajátos
változata. Az alvási apnoe ezenkívül öröklött tényezőkkel, túl-
zott alkoholfogyasztással, háton fekvéssel, az orrlégzés
zavaraival, nagy garatmandulákkal és a fogsorok egyes záródási
rendellenességeivel is összefüggésben állhat (magyarul l. részle-
tesen: Pirsig és Schäfer, 1991/1993; Élő, 1998; Köves, 1998a).

A nappali álmoságon és a kevésbé pihentető alváson kívül
ezek a személyek, illetve hozzátartozóik gyakran panaszkodnak
erős horkolásra, kedvetlenségről, szexuális impotenciáról, me-
mória- és figyelemzavarokról, valamint egyes funkcionális zava-
rokról, mint amilyenek a fejfájás, a nikturia és a hipnagóg
hallucinációk (Bacque és mtsai, 1996). E szerzők megfigyelése
szerint az alvási apnoe-szindrómát egy szubkortikális típusú

neuropszichológiai tünetcsoport is jellemzi, amelynek a munkamemória, a tanulás, a figyelem, és a manuális dexteritás zavarai képezik a fő összetevőit. A tünetcsoporthoz továbbá gyakran depresszió, valamint kényszeres és szorongásos zavarok is társulhatnak, amelyek hozzájárulnak az alvási apnoe-szindrómában szenvedő betegek életminőségének romlásához, de az életminőség csökkenésére adott reakció részeit is képezhetik (Böszörményi-Nagy és Köves, 1998). Vannak olyan vizsgálatok is, amelyek szerint a manuális dexteritás és egyes az anticipációkat magukban foglaló intellektuális képességek zavarai a sikeres kezelést követően is fennmaradnak. Fennáll tehát a lehetőség, hogy a cerebrális anoxia toxikus hatása maradandó károsodásokat is kialakítson (Bacque és mtsai, 1996).

Az alvási apnoe-szindróma obstruktív változata a horkolás tipikus, jól felismerhető, kóros formájával jár együtt. A horkolás, ami a nehezített orrlégzés feltételei mellett belélegzőkor, a lágy szájpad és a nyelvcsap belélegzőkori rezgései következtében jön létre, kóros formában mindennapos, nagy intenzitású (> 68 dB), magas frekvenciájú (> 500 Hz), hörgő jellegű és gyakori szünetekkel tarkított. A szünetek az apnoés epizódoknak felelnek meg és erős horkanással végződnek (Pirsig és Schäfer, 1991/1993). Azt is kimutatták, hogy a fiatal, 20–30 éves korukban erőteljesen horkoló személyek későbbi életük folyamán fokozottabban ki vannak téve az obstruktív apnoe-szindróma veszélyének.

A széttörédezett alvásrítmus elsősorban a NREM-alvás felületes 2. stádiumának rendkívül megnövekedett arányával (az éjszakai alvás 75%-a) és a NREM 3., illetve 4. stádiumok csökkent mértékével vagy hiányával, valamint csökkent REM-aránnyal jellemezhető. A REM-alvásban nagyobb a szemmozgássűrűség, az izomrángások és a K-komplexusok relatív gyakorisága viszont jelentős mértékben csökken az alvás előrehaladtával (Tafti, Olivet és Billiard, 1991). Az alvás megzavarása interferálhat az egyes hormonok cirkadián ritmusával. Valószínűleg ezzel kapcsolatos az a klinikai megfigyelés is, amely szerint az alvási

apnoében szenvedő betegek szimpatikus idegrendszeri aktivitása mind az ébrenlét ideje alatt, mind alvás közben fokozottabb az átlagosnál (Somers és mtsai, 1995). A hormonális ritmusok megzavarása egyébként inzulinrezisztens diabéteszhez, obesitashoz, hipertóniához, szívritmuszavarokhoz, iszkémiás szívbetegséghez stb. vezethetnek (Köves, 1998a). Az obesitas részben a növekedési hormon-csúcsok elmaradásával is kapcsolatban áll, és a hipertóniával együtt az obstruktív alvási apnoe súlyosbodásának circulus vitiosusához járul hozzá.

Az alvási apnoe-szindróma diagnosztizálása feltételezi a polyszomnográfias alvásregisztrálást és a multidiszciplináris megközelítést (Köves, 1998b). Pozitív eredmény esetén az életmód-terápiák, a mechanikus módszerek, a gyógyszeres kezelés és a műtéti beavatkozások sajátos kombinációit alkalmazzák (Köves, 1998c). Az életmód-terápiák a testsúlycsökkentést, az alvási testhelyzet-tréningeket, a szedatohipnotikumok kerülését és a felső légút gyulladását kiváltó tényezők kerülését vonják maguk után.

A mechanikus terápiák sajátos eszközök használatán alapulnak. A legsikeresebb az ún. nazális folyamatos pozitív légúti nyomás módszere (CPAP – Continuous Positive Airway Pressure), amelynek keretében a beteg egy sajátos készüléket visel alvás közben. Ez a készülék az orron át kisnyomású levegőáramot bocsát a légutakba, és ezáltal megszünteti a belélegzőkori negatív nyomás következtében kialakuló felső légúti obstrukciót (Minhoto és mtsai, 1995). Szintén a mechanikus terápiákhoz tartoznak a száj- és garatprotéziseknek, valamint az orrlégzést javító eszközöknek a használata.

A gyógyszeres terápia szempontjából a szelektív szerotoninerg reuptake-gátlók, a triciklikus antidepresszánsok, az acetazolamid, az almitrin, acetilszalicilsav, a metilprogeszteron és a teofilin jönnek számításba (Köves, 1998c).

A műtéti beavatkozás egyes esetekben elkerülhetetlen. Több lehetősége közül a légúti obstrukció szintjének és mibenlétének alapján kell választani (Élő, 1998; Hochban és mtsai, 1995).

5.1.7. NARKOLEPSZIA

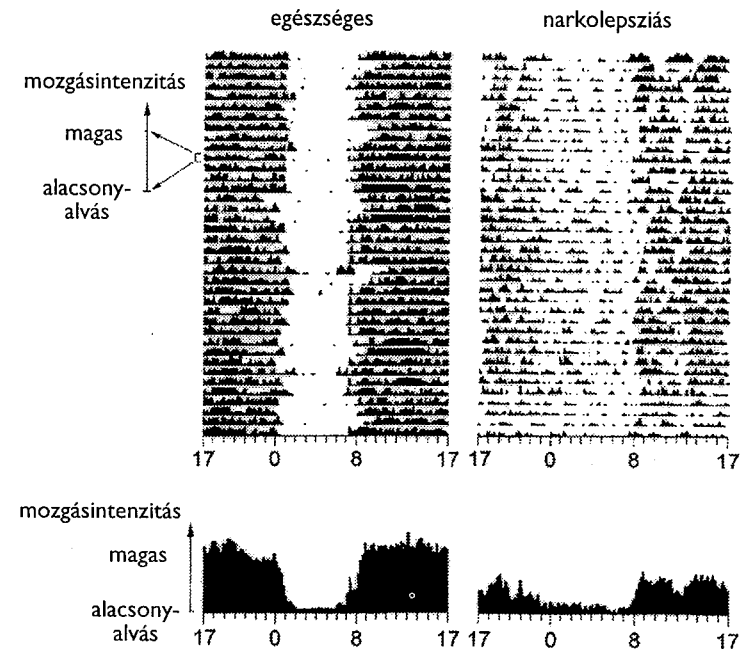
Az eddig ismertetett kórfarmák csak járulékosan vezetnek hiperszomniához. Ezzel szemben a narkolepszia valódi funkcionális hiperszomnia, amelynek legfontosabb tünete a hirtelen, feltartóztathatatlanul, rohamokban jelentkező nappali álmoság és elalvás. Ezek az alvásrohamok általában monoton körülmények között, pl. előadásokon, mozitermekben és sajnos autóvezetés közben is felléphetnek. Az alvásroham tünete általában serdülőkorban vagy fiatal felnőttkorban jelentkezik először. Néhány év múlva a narkolepsiás tünetek tetradjának másik három összetevője is megmutatkozhat. A kataplexia tulajdonképpen az ébrenlét állapotába betörő REM-alvást jelenti: az ember hirtelen elveszti izmainak tónusát és a szó szoros értelmében lebénul. Az esemény nem minden esetben társul alvásrohammal. Ez utóbbival ellentétben a kataplexiás részben vagy teljesen tudatában lehet annak, hogy mennyire nem megfelelő helyzetben van, izmait azonban nem tudja szándékosan vezérelni és magatehetetlenül összecsuclik. Az alvásrohamokkal szemben a kataplexiás rohamok váratlan helyzetben vagy erőteljes érzelmek átélése közben (nevetés, sírás, a szexuális aktust kísérő emóciók) jelentkeznek.

A narkolepsiás tünetek négyesének következő tagja az alvásparalízis jelensége, ami a szándékolt elalvás előtti, illetve a reggeli ébredés utáni sajátos állapot. Ebben az állapotban az ember, akár kataplexia közben, képtelen szándékos izommozgások kivitelezésére. Izomtónusa a REM-alvásra jellemző módon teljesen hiányzik.

Mind a kataplexiás rohamokhoz, mind az alvásparalízishez gyakran élénk hallucinatórikus mentális tevékenység társul, hipnagóg vagy hipnopompikus hallucinációk formájában. Az előbbieket az elalváskori, az utóbbiak pedig az ébredéskori hallucinációk leírására alkotott műszók.

A narkolepsiás tünettetrád nem minden eleme szerepel kötelezően valamely beteg tünetlistájában (Mitler és mtsai,

1990). Általában az is megfigyelhető, hogy a kataplexia nem terjed ki minden izomra. A kataplexiát kísérő EEG-hullámok általában nem különböznek az éber EEG-regisztrátumoktól, egyes esetekben azonban REM-specifikus szubalfa-théta-hullámokat és gyors szemmozgásokat is leírtak. Bár a betegek nemigen panaszkodnak rá, a laboratóriumi vizsgálatok az éjszakai alvás rendellenességét is kimutatták: gyakoriak az ún. SOREM-ek



5.4. ábra. Egy narkolepsiás és egy egészséges ember egy teljes hónapján át, mozgásérzékelő aktigráfias módszerrel regisztrált nyugalom-aktivitás ritmusai. Az ábrán a folyamatos nappali aktivitás hiánya és az éjszakai alvástöredeztség jellemző a narkolepsiás személyt, amelyek a nappali álmoság/alvásrohamok, valamint az alvásorganizáció masszív zavarának következményei (Borbély, 1998 nyomán, a szerző engedélyével)

(Sleep Onset REM = alváskezdeti REM), az alvásciklusok szét-töredezetek, gyakran és a szokásosnál nagyobb arányban lép fel a REM-fázis. A REM-latencia az átlagosnál alacsonyabb, nagyarányú a NREM-1. stádiuma, nagy a REM-alvás közbeni szemmozgássűrűség és a mioklonusos rángások aránya. Gyakoriak a NREM-alvás közbeni rövid ébredések (Tafti, Olivet és Billiard, 1991).

A narkolepszia bár nagyon ritka betegség (0,02–0,03%), komoly gyakorlati és elméleti problémákat vet föl. Etiopatogenezisééről még meglehetősen kevés ismeret gyűlt össze. Egyértelmű viszont, hogy a szindrómának van köze az örökléshez, mivel a HLA-DR2 antigén előfordulási gyakorisága a narkolepsziások között rendkívül magas (80–100%), az átlagpopulációban pedig meglehetősen ritka (20–40%). A HLA-DR2 antigén kutyáknál (ahol a betegséget szintén leírták) autoszomális recesszív módon öröklődik, ezzel szemben a HLA-DR2 humán leukocita antigén autoszomális domináns inkomplett penetranciával vagy multifaktoriális átörökítési móddal. Újabban azt is kimutatták, hogy ez a 6. kromoszómán elhelyezkedő gén a kataplexiás tünetekkel nem társuló, de SOREM-ekkel jellemezhető narkolepsziások között is gyakori (Rosenthal és mtsai, 1991), gyakorisága viszont nem jellemző a SOREM-periódusokkal jellemezhető major depressziós populációban (Staner és mtsai, 1991). Később kimutatták, hogy a HLA-DQ gének a DR2 géneknél jobb markerei a narkolepsziának, azóta tehát elsősorban ezek állnak az érdeklődés középpontjában (Matsuki és mtsai., 1992). Olyan eseteket is leírtak, amelyekben agytörzsi léziók vezettek a narkolepsziás tünetek kialakulásához. Ezekről feltételezik, hogy a REM-alvás létrejöttét szabályozó rendszer sérülésének közvetlen következményei.

A narkolepsziás tünetek közül a legrészletesebben a kataplexiát tanulmányozták. Ennek a patofiziológiájáról kiderült, hogy valóban van köze a REM-alvás centrális mechanizmusaihoz, de úgy tűnik, hogy ezek közül is inkább az atóniával kapcsolatos központokhoz, mint más centrális folyamatokhoz.

Narkolepsziás kutyákról kiderült például, hogy kataplexiás rohamaik a bazális előagyba injekciózott acetil-kolin agonistával (karbachol) is kiválthatók, míg a nem narkolepsziás egyedekben ez az eljárás csak az éberséget fokozta (Nishino és mtsai, 1995). A 2. fejezetben láttuk, hogy a REM-alvás és az ébrenlét egyaránt fokozott acetil-kolin-transzmisszióval jellemezhető. Továbbá a kataplexiás rohamok éppen az ingerlő helyzetekben hajlamosak jelentkezni. Feltételezhető ezért, hogy ezek az ingerlő helyzetek a kolinerg hiperszenzitivitás miatt egy REM-szerű állapotot és muszkuláris paralízist váltanak ki. A kolinerg hiperszenzitivitás hipotézisét az a megfigyelés is alátámasztja, amelyik szerint az előagyba injekciózott karbachol igen magas dózisa nem narkolepsziás kutyákban is izomatóniát váltanak ki (Nishino és mtsai, 1995).

Szintén REM-specifikus patofiziológiai mechanizmust sugallnak azok az eredmények, amelyek a monoaminerg-kolinerg rendszer egyensúlyát befolyásoló kombinált farmakológiai beavatkozások kataplexiát kiváltó hatására mutatnak rá a narkolepsziára genetikailag hajlamos kutyákban (Mignot és mtsai, 1993).

A fentiek tehát egyfajta értelmezését adhatják az érzelmileg erősen ingerlő helyzetek kataplexiát kiváltó hatásának. Morrison és Dinges (1986) arra hívják fel a figyelmet, hogy a feszült helyzetekben jelentkező motoros gátoltság normális jelenség (gondoljunk csak az olyan szólásokra mint: tátva maradt a szája, vagy földbe gyökerezett a lába), és a kataplexia talán ennek a jelenségnek az eltúlzott vagy a kóros formája. Ezt a fajta megközelítést azok az adatok is alátámasztják, amelyek szerint az agy REM-alvásban úgy viselkedik, mint éber orientációkor (Halász, 1982; Morrison és Dinges, 1986).

A kísérletek azonban azt mutatják, hogy a kataplexia nem azonosítható a teljes REM-alvással, hanem annak csak az izomatóniát kiváltó összetevőjével. Narkolepsziás kutyák hídi REM-on rendszerének neuronjait vizsgálva ugyanis nem sikerült kimutatni e rendszer kataplexia közbeni fokozott aktivitását, amit a szerzők a fázisos-motoros aktivációk kataplexia köz-

beni hiányával összefüggésben értelmeznek (Siegel és mtsai, 1992). Ezzel szemben, mint láttuk, a bazális előagyi kolinerg rendszer ingerlése hatásos kataplexia-kiváltónak bizonyult (Nishino és mtsai, 1995).

A nyúltvelő középső részében olyan neuronokat írtak le, amelyek kataplexiás állapotokban és REM-alvásban egyaránt rendkívül aktívak (Siegel és mtsai, 1991). A REM-alvás neurobiológiájának tárgyalásakor láttuk, hogy a nyúltagyban (medulla oblongata) olyan REM-on neuronok vannak, amelyek a hídi központok aktiválásában (Jouvet, 1994; Onoe és Sakai, 1995), valamint a muskuláris atóniában (Lai és Siegel, 1991) egyaránt részt vesznek. A REM-alvással ellentétben azonban, úgy tűnik, a kataplexiás állapotokban csak a medulla egyes REM-on neuronjai aktiválódnak, azok, amelyek izomatóniát váltanak ki. A legtöbb, a REM-alvás ideje alatt aktív medulláris neuron kataplexia idején inaktív. Ebből pedig az következik, hogy legalábbis az agytörzsi aktivitás tekintetében a kataplexia mind a REM-alvástól, mind az ébrenléttől és a NREM-alvástól egyaránt különböző sajátos állapot (Siegel és mtsai, 1991).

A narkolepsziás tünetek kezelésére általában pszichostimuláns vagy pszichoenergetikus hatású készítményeket, illetve azok kombinációját alkalmazzák (Mitler és mtsai, 1990). Az amfetamin-származékok kis adagja, általában hatékonyak az alvásrohamok megszüntetésében, de hosszú távon dependenciához, megvonási tünetekhez és egyéb mellékhatásokhoz vezetnek. Ezért ma már háttérbe szorultak, és az ugyancsak pszichostimuláns hatású modafinilt, a pemolint vagy a metilfenidátot alkalmazzák. A modafinil egy alfa-adrenerg agonista centrális stimuláns, amely szerkezetében, hatásmechanizmusában és mellékhatásaiban eltér az amfetamin-származékoktól, és azoknál jóval kedvezőbb farmakológiai profilú. A metilfenidát az amfetamin-származékokhoz hasonlóan a dopamin transzportfehérje blokádjá révén fejt ki hatását, és a dopaminszinteket növeli a szinaptikus résekben. Sajnos mellékhatásai is jelentősen hasonlítanak az amfetamin-származékok mellékhatásaihoz.

Amennyiben a tünetekhez kataplexiás epizódok is társulnak, úgy a kezelést pszichoenergetikumokkal egészítik ki. A heterociklusos antidepresszív készítmények, mint például az imipramin, amelyek noradrenalin és szerotonin visszavételt gátló hatásuknál fogva jelentősen csökkentik a REM-arányt, ugyanolyan jól beváltak, akárcsak egyes MAO-inhibitorok. Ez utóbbiak a monoamino-oxidáz enzim gátlása révén szintén fokozzák a monoamin-transzmissziót és erőiesen depriválják a REM-alvást. Bár mint láttuk, a kataplexiás állapot általában nem azonosítható a REM-alvás teljességével, mégis a mechanizmusok részben azonosak, mivel a kezelésben éppen a REM-depriváló hatású készítmények sikeresek. A mellékhatások szempontjából kedvezőbb, újabb antidepresszánsok lehetővé teszik a narkolepszia hosszú távú, sikeres kezelését.

5.1.8. PSZICHOGÉN ÁLMOSSÁG

Néha megfigyelhetők olyan jelenségek, amelyek eltérnek a szokásos stressz–inszomnia összefüggéstől. Ilyen esetekben a stresszreakció inkább hiperszomniával és megnövekedett alvási igénytel társul. Az álmoosságot ilyenkor legtöbbször nem lehet olyan objektív módszerekkel kimutatni, amelyek a napközbeni alváslatenciára alapoznak. A pszichogén álmoosság e formáját ezért a stresszel való megküzdési kísérletként értelmezik (Neylan és Reynolds, 1991). Megjegyzendő, hogy a mai tudományos ismeretek fényében az alvás a stresszel való megküzdés hatékony módszerét képezheti (l. a REM-funkciók; 3.2.). Természetesen ez nem jelenti azt, hogy a probléma megoldása vagy a stresszt keltő helyzet egyes aspektusai nem igényelnek más stratégiákat is. Viszont egy megváltoztathatatlan traumatikus eseményt elsősorban azok vesznek át szinte következmények nélkül, akiknek az esemény hatására kevésbé károsodott az alvásuk (Hall és mtsai, 1996). Az eredmény alátámasztja azt a hipotézist, miszerint az alvás minősége az élet

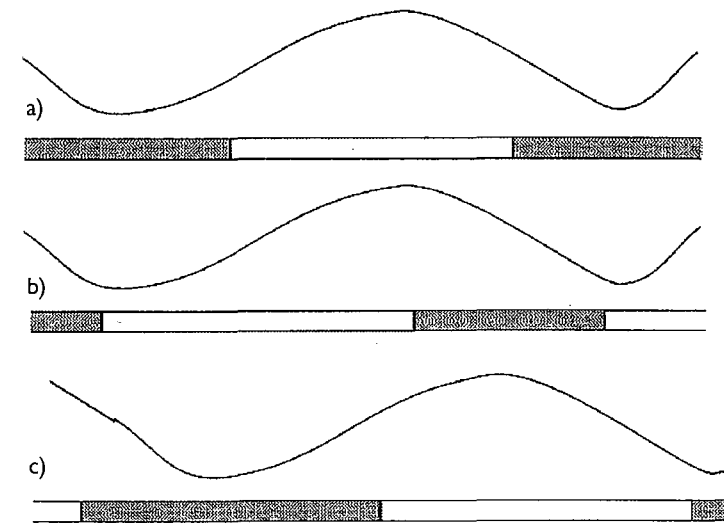
stresszt kiváltó eseményeivel szembeni ellenálló képesség mutatója. A szerzők azt sem tartják kizártnak, hogy az összefüggés pontosabb jellemzése nyomán javíthatjuk az élet stresszt keltő eseményeivel szembeni ellenálló képesség fokozására irányuló stratégiáinkat.

5.1.9. CIRKADIÁN RITMUSZAVAROK: A KÉSLELTETETT ÉS A SIETTETETT ALVÁSFÁZIS SZINDRÓMA

A cirkadián ritmuszavarok két alapvető formája a késleltetett és a siettetett alvásfázis szindróma. Az ugyanebbe a jelenségkörbe tartozó jet-leget, valamint a műszakváltások következtében kialakuló alvászavart az álmoság kérdéskörével kapcsolatban már érintettük.

A késleltetett alvásfázis szindróma (delayed sleep phase syndrome) elsősorban fiatalokat és fiatal felnőtteket érint. Az érintett személyek mind elaludni mind fölébredni csak későn tudnak. Alvás-ébrenlét ciklusukat képtelenek a fényviszonyok georitmusaéhoz és a társadalmi normákhoz igazítani. A jelenség nem vonatkozik az éjszakai életmódot választó és ahhoz szokott emberekre. Úgy tűnik, mintha ezek az emberek biológiai órájuk eredendő késését nem tudnák behozni, erre pedig a legtöbb ember minden különösebb erőfeszítés nélkül képes. A 4. fejezetben ismertetett etológiai elméletből az következik, hogy a késleltetett alvásfázis-szindrómában szenvedő személyek a tanult vonásokkal gazdagodott kulcsingerekre nem reagálnak, esetleg az eredendő kulcsinger, a sötétség valóban nem társult náluk tanult vonásokkal. Elméletünkkel valamelyest összhangban van az a megfigyelés, hogy az ún. E-típusú (E=Evening, tehát esti) serdülők, akik késő este aktívak, a személyiségtesztek szerint függetlenebbek és eredetibbek, mint az M-típusú (Morning=reggel) serdülők (Bruni és mtsai, 1996). Ez a függetlenség azt is jelentheti egyben, hogy a személyek kevésbé

érzékenyek a társas interakciók jelzései és más szociális eredetű zeitgeberek iránt, szemben M-típusú társaikkal, akik inkább konformisták és jobban alkalmazkodnak a szociális követelményekhez. Végül feltételezésünkkel az is egybevág, hogy a késleltetett alvásfázis szindrómát tanúsító személyek alvás-ébrenlét ciklusának a magtemperatúrájuk cirkadián ritmusához való viszonya a szabadon futó (zeitgeberektől mentes) ritmusokhoz hasonlít. Vagyis nemcsak az elalvási és a spontán ébredési időpontok késleltetettek, hanem az átlagpopulációhoz viszonyítva valamelyest a magtemperatúra mélypontjai is. A magtemperatúra cirkadián ritmusa azonban nem tudja teljes mértékben követni az alvás-ébrenlét ciklus késleltetését, amit a magtemperatúra mélypontjai és a spontán ébredések közötti időintervallumoknak az átlagpopulációhoz viszonyított szignifi-



5.5. ábra. A testhőmérséklet (magtemperatúra) és az alvás-ébrenlét ciklusok viszonya: a) normál populációban; b) előretolt alvásfázis-szindrómában; c) és késleltetett alvásfázis-szindrómában; ■ alvás, □ ébrenlét

kánsan nagyobb értékei jeleznek (Ozaki és mtsai, 1996). Ezeknek az embereknek tehát a magtemperatúrával jelzett cirkadián ritmusuk is valamelyest késleltetett, ez azonban nem éri el alvás-ébredés ciklusuk többórás késleltetését.

A késleltetett alvófázis szindróma kezelését az alváshigiéna fokozásával és a cirkadián ritmus, valamint az alvás-ébredés ciklus lassú átállításával valósítják meg. Az utóbbi célból jól bevált az igen erőteljes fehér fény célzott alkalmazása (Neylan és Reynolds, 1991). Feltételezhető, hogy hasonlóan kedvező hatású lehet a célzott melatonin-terápia.

A késleltetett alvófázis szindróma által érintett személyek reggeli és délelőtti álmoságról panaszkodnak, a szétterített alvófázis szindróma pedig az est korai óráiban fellépő erőteljes álmosággal társul. Az érintett személyek többnyire az idősebb populációból kerülnek ki. Fő problémájuk, hogy túl korán elálmosodnak, és hamar, gyakran már az éjszaka folyamán föl-ébrednek. A jelenséget már az időskori inszomniával kapcsolatban is említettük, de külön említést is érdemel, mert az előretolt alvófázis nem mindig társul inszomniával. A jelenséghez feltehetően életmódbeli változások is hozzájárulnak, ezeket azonban nem lehet abszolútizálni, mivel mint láttuk, az előregedett laboratóriumi patkányok szabadon futó alvás-ébredés ciklusa szintén rövidebb a megszokottnál és a 24 órás átlaghoz közelít (VanGool, Witting és Mirmiran, 1986). Ezért fel kell tételeznünk, hogy az ébredés és/vagy az éberséget fenntartó mechanizmusok a kor előrehaladásával egyfajta hanyatláson mennek keresztül, ami nem túl merész feltételezés, tekintve, hogy a locus coeruleus noradrenalin-termelése 40–60 éves kor között erősen csökken. Az ébredés fenntartásának mérsékeltebb képessége megkönnyíti a hipnogén hatások érvényesülését (homeosztatisz alvásszükséglet, cirkadián hatások, más zeitgeberek), ami korábbi elalvást eredményezhet (a homeosztatisz alvásszükséglet például a nap folyamán egyre fokozódik). Az ismételt korai elalvás feltételezhetően előrehozza a magtemperatúra cirkadián ritmusát (a magtemperatúra mély-

pontjai idős korban korábbi órában jelentkeznek (Prinz, Vitello és Potter, 1986), ami a helyzet nehezebb megváltoztathatóságát eredményezi. Az a tény, hogy az ébredés és/vagy az éberség fenntartásában kritikus szerepet játszó központi mechanizmus gyengülése nem okoz sem több, sem pedig jobb minőségű alvást (l. pl. az időskori fiziológiás inszomnia jelenségét), újabb bizonyítéka az alvás aktív folyamat voltának (ti. annak, hogy az alvás nem az ébredés hiánya), illetve a passzív alvás-teóriák tarthatatlanságának.

A szétterített alvófázis szindróma kezelésének elvei azonosak a késleltetett alvófázis szindróma esetében alkalmazottakkal. A cirkadián ritmus átállítását fokozatos (napi 10–15) perces lépésekben ajánlott véghezvinni és az elért eredményekhez ragaszkodni. Ez gyakran életmódbeli változtatásokat is megkíván. A fényterápia ebben az esetben is segítheti az átállást (Neylan és Reynolds, 1991).

5.1.10. REKURRENS HIPERSZOMNIA (KLEINE-LEVIN-SZINDRÓMA)

A Kleine-Levin-szindróma egyfajta epizódokban jelentkező hiperszomnia, ami jellegzetesen hiperfáigiával társul. Az epizódokhoz általában olyan pszichózisszerű tünetek is kapcsolódnak, mint az önkontroll és az emocionális kontroll zavarai, konfúzió vagy agitált viselkedés (elsősorban az ébredés követően), sztereotip beszéd, hangulatzavarok, antiszociális magatartás, hiperszexualitás, és esetenként hallucinációk is. E tünetek miatt gyakran akut szkizofréniaként diagnosztizálják a szóban forgó eseteket, ami téves kezelési próbálkozásokat eredményez. A Kleine-Levin-szindrómának egyelőre csak a tüneti kezelését ismerjük (a szkizofrénia diagnózisból eredő neuroleptikus kezelés azonban mindenképpen csak rontja a helyzetet a szedatív mellékhatás miatt). A kezelés pszichostimulánsokkal (amfetaminszármazékokkal) történik, ezek ugyanis nemcsak az álmoságot, hanem a hiper-

fágiát is ellensúlyozzák. (Az amfetamint anorexiás hatása miatt régebben fogyókúrákban alkalmazták, l. Knoll, 1987.)

A Kleine-Levin-szindróma néhány napos vagy hetes epizódjait teljes tüneti remisszió követi (kezelés nélkül is). Az epizódok frekvenciája és hosszúsága az életkor előrehaladásával egyre csökken. Etiológiája és patofiziológiai mechanizmusa egyelőre még nagy vonalakban sem ismert. Tény azonban, hogy az esetek felében fejsérülések vagy influenzaszerű szindrómák előzik meg a tünetek jelentkezését, a betegség ideje alatt pedig különböző EEG-anomáliák (napközbeni túl lassú hullámok, alvás közben delta-hullámú alvás alacsony aránya, gyakori ébredések, rövid REM-latencia), a növekedési hormontermelés zavarai, valamint a liquor magas szerotonin és dopamin metabolitszintjei figyelhetők meg (Neylan és Reynolds, 1991). Mindenesetre az alvással és az evéssel kapcsolatos tünetek egyttjárása nem is olyan meglepő, ha figyelembe vesszük, hogy a két magatartásban körvonalazódó egyéni szokások és stílusok normál gyermekpopulációban is szoros összefüggésben állnak egymással (Cortesi és mtsai, 1995).

5.2. Talamikus degeneráció és alvás: fatális familiáris inszomnia

Mint azt a fejezet elején előrebocsátottam, röviden kitérek az inszomnia egyik olyan formájára is, amely besorolását tekintve nem a diszomniákhoz, hanem a neurológiai megbetegedéseket kísérő alvászavarokhoz tartozik. A központi idegrendszer degeneratív megbetegedéseivel társuló alvászavarokat az Alzheimer-kór és a Parkinson-kór esetében is leírták. Van azonban egy olyan speciális központi idegrendszeri degeneratív kórfolyamat, amelyben a tünetek először igen hangsúlyozottan érintik az alvást. Ez a fatális familiáris inszomnia.

A fatális familiáris inszomnia egy újabban azonosított, családi halmozódású prionbetegség. Tipikus tünetei a progresszíven kialakuló inszomnia, amely a hagyományos altatókkal szemben (barbiturátok, benzodiazepinek) feltűnően rezisztens, a kognitív leépülés, egyes endokrin zavarok (a növekedési hormon, a prolaktin és a melatonin abnormális cirkadián ritmusai), valamint egyes vegetatív és motoros diszfunkciók (Gambetti és mtsai, 1993; Fleming és mtsai, 1996).

A prionok nukleinsavmentes fertőző fehérjék, amelyek a szervezetbe jutva, ma még ismeretlen módon, elsősorban az idegsejtekben képesek „elszaporodni” és kórosan felhalmozódni. A sokszorosítás mechanizmusa egyelőre rejtélyes, mivel a prionok sem DNS-, sem pedig RNS-szekvenciákat nem tartalmaznak. Az egyik hipotézis szerint a prionmolekula aminosav sorrendje valamiképpen a DNS-be íródik át. A prionbetegségek közös jellemzői a többéves vagy évtizedes lappangási idő, a minden esetben halálos kimenetelű kórfolyamat és egy sajátos központi idegrendszeri degeneráció. Ez utóbbinak lényege, hogy azok a neuronok, amelyekben a prionrészecskék felhalmozódtak, hólyagokkal telt szivacsos szerkezetű képletekké alakulnak és elhalnak (Módy, 1990).

A fatális familiáris inszomnia esetében a kórfolyamat először a talamuszt érinti. A kezdeti tünetet mindig nagyon markáns és a legtöbb kezeléssel szemben rezisztens inszomnia képezi. A talamusz pusztulása és az alvászavar között közvetlen kapcsolat feltételezhető, hiszen a talamokortikális rendszernek a fiziológias alvászajelenségek kiváltásában játszott szerepe jól ismert tény.

A fatális familiáris inszomniáról szóló egyik esettanulmány szerint az inszomniás tünetek jól reagálnak gamma-hidroxi-vajsavra (Reder és mtsai, 1995), egy másik esetre vonatkozóan azonban ugyanezt nem sikerült kimutatni (Fleming és mtsai, 1996). Ez utóbbi egy elalvási és átalvási zavarokkal küszködő 35 éves férfi, akinek apja, apai nagybátyja és nagyapja hasonló betegségben halt meg. Nagybátyja boncolási eredményei tala-

mikus degenerációt, axonális pusztulást, a kisagy Purkinje-sejtjeinek pusztulását, az olívmagok egyenetlen sejtelhalását és gliózisát hozták felszínre. Egyértelmű postmortem diagnózist nem sikerült megállapítani, de a kórboncnokok a Creutzfeld-Jakob-kór egyik familiáris formáját gyanították (az eset 1978-ban történt, amikor a fatális familiáris inszomniát még nem írták le).

5.3. Paraszomniák

A paraszomniák valójában nem az alvás-ébrenlét folyamatának közvetlen elváltozásai, hanem egyes nemkívánatos jelenségek, amelyek elsősorban az alvás idején jelentkeznek. Ide sorolandó az a számos tünetcsoport, amelynek ismertetése messze elvezetne az alvás problematikájától és a megzavart funkció fiziológiájának bemutatását is megkívná. Ezért ehelyütt csak az alvás folyamatával közelebbi kapcsolatban álló szindrómákat ismertetem, mint amilyen az alvajárás, a lidércnyomás, a REM-alvások viselkedészavar vagy a hirtelen csecsemőhalál szindróma. Gyakorisága miatt az éjszakai ágybavizelés is ide tartozik, ráadásul egyes feltételezések szerint ez az előbbi jelenségekkel is kapcsolatban áll.

A paraszomniás tünetcsoport változatos jellegét csak a legfontosabbak felsorolásával kívánom érzékeltetni. A paraszomniák kategóriájába tartoznak tehát a nokturnális asystole, az alvás alatti fájdalmas péniszerekció, a nokturnális izomfájdalom, a ritmikus fejmozgások (Headbanging), a bruxizmus (vagy fogcsikorgatás), az alvás közbeni abnormális nyelés is.

5.3.1. SZOMNAMBULIZMUS (ALVAJÁRÁS)

A szomnambulizmus a pavor nocturnusszal (vagy félelmes éjszakai felriadással – night terrors) és az ébredés utáni zavartsággal (álomittassággal) együtt az ún. ébredési zavarok jelenségkörébe tartozik. Az ébredési zavarok olyan paraszomniák, amelyek a NREM-alvás mély szakaszaiból történő kóros, részleges ébredés valamilyen formájában jelennek meg.

A szomnambulizmus vagy alvajárás jelenségéhez mind a mai napig sok titokzatos hiedelem és téveszme kapcsolódik. Az egyik ezek közül népi elnevezésében is tükröződik. Az alvajarást máig is több helyen holdkórosságnak nevezik, ez a kifejezés a jelenségnek az égitestek titokzatos hatásával való összefüggésének hitéből származik. A poliszomnográfias alváskutatást megelőzően általánosan elterjedt volt az a nézet, hogy a szomnambul epizódok az álmok kiviteleződései vagy lelepleződései. A '60-as években azonban egyértelműen kiderült, hogy az epizódok legvalószínűbb keletkezési helye nem az alvás álomfázisa (a REM-fázis), hanem a NREM- vagy lassú hullámú alvás. Ezeknek az akkor szenzációszámba menő kísérleteknek a folyamán a szomnambulizmusra hajlamos személyek a poliszomnográfias regisztrálást szolgáló vezetékeket maguk után húzva botorkáltak az alváslaboratóriumokban. Az alvajárás azonban csak nagyon ritkán jelentkezett a REM-alvás folyamán. Ehelyett az első két alvásciklus NREM-fázisainak 2., 3. és 4. stádiumaiban jelentkező szomnambul epizódok voltak mindennaposak.

A szomnambul epizód általában a fekvő helyzetből való felemelkedéssel (felüléssel) és koordinálatlan mozgásokkal kezdődik, amit néha artikulálatlan hangadás, máskor szófoszlányok vagy akár hosszabb szavak kiejtése kísér. Egyes esetekben az ember akár kérdésekre is képes válaszolni a szomnambul epizód közben. Az esetek egy részében a fent leírt jelenségeket követően a feláll és nyugodt, kimért mozgással a hálószobában vagy a lakás más helyiségeiben járkal. Szemei általában az alváásra jellemző módon föl vannak akadva. Az EEG-mutatók alapján

nem tekinthető ébernek. Az egész epizód alatt hiperszinkronizált, magasfeszültségű lassú hullámok vezethetők el a skalpról, amelyek a delta-hullámú alvásban jelentkező lassú szinkronizációval kísért mikroébredések megfelelői.

Egyes epizódok során magától visszamegy az ágyához és újra lefekszik. Máskor fölébred vagy fölébresztik. Mindkét esetben az alvásciklus megszakad, és az alvás általában a NREM 2. stádiummal indul újra, továbbá az alvajáró személy az epizóddal kapcsolatban teljesen amnéziás. Fölébresztése nyomán általában nem sikerül az epizódot kísérő mentális tartalomra vonatkozó beszámólót nyernünk.

Nagyon nagy változatosság jellemzi azokat a cselekvéseket, amelyeket a szomnambul epizódok közben az emberek végrehajthatnak. A leggyakoribb minden esetben a járkálás. Sajnos az epizódok közben az alvajáró emberek veszélynek tehetik ki magukat, sőt több olyan esetet is leírtak, amikor az alvajáró emberek másokban tettek kárt. A tudatosságot nélkülöző, automatikus cselekvések sora, a felüléstől és a járkálástól kezdve a szexuális aktivitásig, autővezetésig vagy a hálótársak fojtogatásáig, sőt leszúrásáig terjed.

A szomnambulizmus nagy valószínűséggel összefüggésben áll az idegrendszeri éréssel, mert gyerekkorban sokkal gyakoribb jelenségnek számít, mint felnőttkorban. A 6–12 éves gyerekek 15%-ának volt legalább egy szomnambul epizódja, 6%-uk pedig rendszeresen produkálja a fent leírt tüneteket. A felnőttkori arány 2–2,5%-os, ráadásul felnőttkorban általában az epizódok ritkábbak, tehát a gyerekek legnagyobb része kinövi a problémát.

Általában megfigyelhető, hogy a felnőttkorban is fennmaradó szomnambulizmus gyakrabban társul pszichopatológiai jelenségekkel, és ezeknek a felnőtteknek többé-kevésbé jellegzetes pszichológiai profiljuk (személyiségprofil) is van, a gyermekkori szomnambulizmus viszont ilyen szempontból nem specifikus. Konkrétan: több kutató szerint a felnőttkorban is szomnambul személyek kifelé forduló viselkedéses tendenciákkal, illetve az agressziójuk kontrolljában mutatkozó problémák-

kal jellemezhetőek (Kales és mtsai, 1980b; Crisp és mtsai, 1990).

A szomnambul személyek polisznognográfias alvásregisztrátumai tartalmaznak néhány jellegzetes, bár a diagnosztikai célú hasznosítás szempontjából még nem egyértelmű eltérést. A lassú szinkronizációval kísért mikroébredések száma például nagyobb a szomnambul betegek, mint az azonos életkorú kontrollszemélyek alvásában. Ez alátámasztani látszik azt a diagnosztikai besorolást, amely szerint az alvajárás ébredési zavar (Halász, Ujszászi és Gádoros, 1985). Később mások is megfigyelték, hogy a hiperszinkronizált delta-hullámú epizódok szokatlanul gyakoriak a szomnambul betegek alvásában, és azzal egészítették ezt ki, hogy a NREM-alvás 3. és 4. stádiumainak megszakadásai, valamint a nagyobb NREM-3–4./összalvásidő arány magas volta szintén ennek a kórképnek a sajátja (Blatt és mtsai, 1991). Ismételten hangsúlyozni kell, hogy ezeket a jellegzetességeket tünetmentes alvásperiódusokban észlelték, ami a szomnambulizmus differenciáldiagnosztikájában jelenthet fontos előrelépést.

Általában azt tanácsolják, hogy amennyiben megoldható, ne ébresszék föl az alvajárót, hanem egyszerűen vezessék vissza az ágyához. Az esetek legnagyobb részében a szomnambul személy nem tanúsít ellenállást, és szóbeli utasításra is reagál. A beavatkozáskor történő részleges ébredés nem elég ahhoz, hogy másnap reggel az epizód alanya valamire is emlékezzen a történetekből.

A szomnambulizmus kezelésében már a kezdetekben többféle gyógyszeres és pszichoterápiás módszerrel próbálkoztak. A farmakológiai kezelésben többnyire benzodiazepinokkal és antidepresszánsokkal próbálkoztak. Mindkettőhöz kapcsolható sikeres eredmények. A benzodiazepinekről tudjuk, hogy csökkentik a mély delta-hullámú alvásban töltött időt, hatásmechanizmusuk tehát ezzel is kapcsolatban állhat. A legtöbb esettanulmány a klonazepam sikerességéről számol be. A klonazepamot egyébként nemcsak a szomnambulizmus, hanem más,

alvás közbeni mozgásos jelenségekkel kapcsolatos paraszomniák (pl. REM-alvásban viselkedészavar), és disszomniák (pl. periodikus lábmozgások) kezelésében is sikeresnek találták, bár ilyen irányú hatásmechanizmusa egyelőre tisztázatlan természetű.

5.3.2. FÉLELMES ÉJSZAKAI FÖLRIADÁSOK

A félelmes éjszakai fölriadások jelensége szintén a NREM-alvással kapcsolatos, és az esetek legnagyobb részében a 4., ritkábban a 2. stádiumban nyilvánul meg. A klinikai kép ebben a kórfórmában is nagyon jellegzetes, tehát a klinikai interjú, és főleg a heteroanamnézis alapján jól felismerhető. Alvás közben a légzés egy nagyon rövid időre leáll, majd az alvó hirtelen fölriad, és artikulált vagy kevésbé artikulált hangok adása kíséretében 1-2 percig konfúzási állapotban van. Az ébredéssel a rendkívüli szorongás mindenféle vegetatív és szubjektív mutatója együtt jár. Rendkívüli módon gyorsul a szívritmus, a légzésritmus, erőteljes izzadás figyelhető meg és az alvót szélsőséges rettegés és rémület keríti hatalmába. Az egész olyan, mint egy alvás közbeni pánikroham, bár annál nyilvánvalóan rövidebb és ébrenlét közben soha nincs. Abban is eltér a pánikrohamoktól, hogy intenzív, gyakran „vérfagyasztó” vokalizáció és motoros automatizmusok kísérik, miközben a személy konfúzási tudatállapotban van.

Ha az epizódot EEG-vel vizsgáljuk, a szomnambulizmushoz hasonlóan hiperszinkronizált delta-hullámok figyelhetők meg. Az ébredés irányában történő eltolódáskor kiterjedt és szemnyitásra nem gátlódó, nagyfeszültségű alfa-hullámok is jelentkezhetnek (Thorpy, 1990). Ha a mentális tartalomból teszünk fel kérdéseket, akkor legtöbbször csak nagyon pontatlan, diffúz benyomásokról tud beszámolni, amelyek azonban mindig rendkívül ijesztőek. Az esetek 10%-ában kapunk olyan beszámolót, ami egy jól kidolgozott álmra vonatkozik.

A félelmes éjszakai fölriadások jelenségét el kell különíteni a

rémálmoktól, amelyek a REM-alvásban és leggyakrabban az éjszaka második felében keletkeznek. A jelenséggel kapcsolatban amúgy sokáig nagyfokú terminológiai zűrzavar állt fenn. Ma a félelmes éjszakai fölriadások jelenségét az angol nyelvű szakirodalomban „night terrors”-ként ismerik. Ez mind a gyermekek, mind a felnőttek ilyen jellegű epizódjaival kapcsolatban alkalmazható kifejezés. A gyermekkori formát azonban pavor nocturnusnak is nevezik, és elkülönítik a felnőttkori fölriadásoktól, amelyeket „incubus attacks”-nek is neveznek. Ez is arra utal, hogy a jelenség, az alvajáráshoz hasonlóan, gyermekkorban sokkal gyakoribb, és nem társul jellegzetesen valamilyen pszichopatológiai jelenséghez, de felnőttkori formája a személyiségzavarok bizonyos formáival (borderline személyiségzavar, passzív-dependens illetve passzív-agresszív, valamint szkizoid típusú) jár bizonyos mértékig együtt (Kales és mtsai, 1980a).

A lidércnyomás kifejezés egyébként onnan ered, hogy az epizódok gyakran valamilyen, a mellkasra nehezedő és a légzést megakadályozó ijesztő lény látomásával társulnak. A kifejezés azt a babonás hitet is tartalmazza, amely szerint a jelenség valamiféle átoknak a következménye, a lidérc szó ugyanis egyes vélemények szerint házasságra érett és boszorkánnyá változott leányt jelent.

A pavor nocturnus jelensége nagy valószínűséggel közeli kapcsolatban áll a szomnambulizmussal. Erre utal az a megfigyelés, hogy a pavor nocturnus típusú fölbredések általában a szomnambulizmus kezdeti koordinálatlan mozgással jellemezhető fázisával társulnak. Továbbá mindkét jelenség a delta-hullámokkal kísért alvásban (általában az első alvásciklusban) keletkezik, és gyermekkorban gyakoribb, mint felnőttkorban. Vagyis a szomnambulizmushoz hasonlóan a pavor nocturnus jelenségét a gyermekek általában kinövik, és csak nagyon ritka esetekben stabilizálódik a felnőttkorban.

A tulajdonképpeni pavor nocturnusokkal és „incubus attacks”-ekkel kapcsolatban egyesek feltételezik, hogy ezek a NREM-mentáció olyan kritikus témáira adott válaszok, amelyek a személy konfliktusait érintik. A pszichoreaktív értelme-

zés, akárcsak a szomnambulizmus esetében, több fontos kérdést hagy megválaszolatlanul, amiből a további kutatások interdiszciplináris jellegének szükségessége következik.

A genetikai faktoroknak bizonyítottan van szerepe a félelmes felriadásokra való hajlamban, ez a megközelítés viszont nemcsak a pontos genetikai háttér, hanem a genetikai hajlam megnyilvánulására hajlamosító tényezők kimutatásával is adós marad.

Az éjszakai félelmes fölriadások kezelésében általában benzodiazepineket (főleg klonazepamot) és pszichoterápiát alkalmaznak. Ez utóbbi esetben, mint az epizódok megszüntetésének egyik lehetséges módja, a hipnoterápia is szóba kerül.

5.3.3. ENURESIS NOCTURNA

Az enuresis nocturna vagy éjszakai ágybavizelés jelensége a szomnambulizmushoz és a pavor nocturnushoz hasonlóan elsősorban a gyermekeket érintő paraszomnia. A vizelés vegetatív funkciójának szándékos kontrollját a gyerekek alvás közben viszonylag gyakran elveszíthetik, ezért a jelenséget csak 4 éves kor után tekintjük kórosnak. A tulajdonképpeni vagy esszenciális enuresist el kell különíteni a szimptomatikus enuresistől, amelynek hátterében organikus, metabolikus, endokrinológiai vagy fertőzőes kórképek állnak (Popoviciu és Foiso-reanu, 1994).

Kezdetben az éjszakai ágybavizelés jelenségének poliszomnográfias vizsgálata a szomnambulizmushoz és a pavor nocturnushoz hasonlóan egyértelművé tette, hogy ezek az epizódok a lassú hullámú (NREM-) alvás mély, delta-hullámokkal jellemezhető 3. vagy 4. stádiumaiban jelentkeznek a leggyakrabban, és csak kivételes esetben jellemzik a REM-fázist. Később azonban ez a következtetés tévesnek bizonyult, és az enuresis nocturna jelenségét az alvásmélység legkülönbözőbb szintjein leírták.

Az epizódot általában mozgásos automatizmusok követik, de a gyermek csak ritkán ébred föl. A jelenséget elsősorban azért

tartják alvászavarnak, mert – egyes megfigyelések szerint – az alvás ilyenkor túl mély, és feltételezik, hogy a kérgi gátlás a vizeletretenciót irányító területekre is ráterjed, továbbá a vizelés szükségletének ingere nem ébreszti föl a gyereket.

Az enuresis nocturna gyakran jelentkezik, amikor a gyerek már több mint egy éve elsajátította a vizeletretenció szándékos kontrollját. Ezzel összefüggésben megfigyelhetők olyan esetek, amikor az epizódok egy pszichológiai trauma (pl. a szülők válása, kistestvér születése miatti féltékenység stb.) után jelennek meg. Ez a szomatikus reagálási mód a kisgyerekkor sajátja és a pszichoterápiás beavatkozás szükségességének mutatója is egyben.

Egy másik kezelési módszer az imipramin-terápia, amelynek centrális és perifériás hatásai egyaránt közrejátszanak az antienuretikus hatás kialakulásában. Érdekes, hogy az imipramin-receptorok (az imipramin kötődési helyei) fontosabb szerepet játszanak az enuresis nocturna megszüntetésében, mint az intuitíve fontosnak vélt muszkarinreceptor-antagonizmus. Továbbá az antienuretikus hatás kialakulásának legfontosabb pontjai a hólyagban elhelyezkedő imipramin-receptorok (Bell, Weizman és Rehavi, 1987).

Az enuresis nocturna kezelésének harmadik módja a kondicionálás elvén alapszik. Ennek céljára olyan speciális készüléket hoztak létre, amelyik a nedvesség, tehát az első pár csepp vizelet hatására, hangjelzés útján fölébreszti a gyereket. A módszer nagyon hatásosnak bizonyult, mert az ismételt ébresztések hatására a gyerekek újra elsajátítják a vizeletretenció alvás közbeni aktív kontrollját, és már a vizelési inger tolerálható intenzitásától is képesek fölébredni.

5.3.4. REM-ALVÁSOS VISELKEDÉSZAVAR

Mint láttuk, a szomnambulizmus semmiképpen sem tekinthető a tulajdonképpeni álmok kiviteleződésének, mert elsősorban a NREM-alvásban keletkezik és túlságosan is kimért mozgássorozat, ami szemmel láthatóan nem egy álombeli környezethez igazodik.

Az alvajárástól eltérően azonban leírták a REM-alvászavar viselkedés-zavart (REM-sleep behavior disorder) is, amely a REM-fázisban jelentkező rendkívüli motoros agitáció, és minden bizonnyal az éppen folyó álomtevékenység tartalmával áll kapcsolatban. A REM-alvászavarban szenvedő pácienseknek nem kielégítő a paradox alvást kísérő aktív muszkuláris gátlásuk. Ez a hiánytünet igen változó mértékű lehet, ezért míg egyesek (illetve hálótársaik) csak rendkívül nyugtalan alvásról, leginkább rúgkapálásról panaszkodnak, addig mások néha lejátszhatják álmaik mozgásait, az ún. álommozgásokat. Az egyik ismertett esetben például a páciens azt álmodta, hogy futballozik, és álmának részletei jól nyomon követhetőek voltak a tükrön, az éjjeli lámpán, a homlokán és a térdén.

Erről a különös és ritka kórformáról eddig azt sikerült megtudni, hogy a vártnál valamivel gyakrabban társul depresszióval és alvási apnoéval, hogy az apnoe belélegettetéses kezelése gyakran a REM-alvást kísérő motoros agitációt is megszünteti, valamint hogy egyes antidepresszánsok furcsamód fokozzák a tüneteket (Schutte és Doghramji, 1996). Továbbá a betegség a férfiaktól eltérően nőknél inkább a felső végtagok mozgásaiban nyilvánul meg, ezért a tünetek erősségének a Lapierre és Montplaisir (1992) által kidolgozott pontozási rendszerét a kar izmaira is alkalmazni kell (Tatman és Sind, 1996). Jelentős felfedezésnek számít, hogy a humán leukocita antigének HLA-DQwq haplotípusai jellegzetesen együtt járnak a REM-alvászavar viselkedészavarral (Schenk és mtsai, 1996). Ez azt jelenti, hogy a szóban forgó kórkép a narkolepszia mellett a REM-alvás diszregulációjának egy másik formája, és hogy a REM-alvás szabályozásának kérdését szükség-szerűen genetikai terminusokban is vizsgálat tárgyává kell tenni.

A szomnambulizmushoz és más alvás közbeni kóros mozgásjelenségekhez hasonlóan, a REM-alvászavar viselkedészavar kezelésében is a klonazepamot találták hatékonynak. Mindamellet egyelőre nem világos, hogy a benzodiazepinek közül miért éppen a klonazepam az, ami ilyen esetekben hatékony, illetve hogy a klonazepam mely farmakológiai hatásai hozhatók kapcsolatba az alvás közbeni mozgásjelenségek kontrolljával.

5.3.5. HIRTELEN CSECSEMŐHALÁL SZINDRÓMA

A hirtelen csecsemőhalál szindróma egy alvás közben beálló, váratlan és post mortem analízisekkel megmagyarázhatatlan elhalálozás. Gyakorisága általában 1-2/1000 körüli. Leggyakrabban 10-12 hetes életkorban, és az esetek 90%-a 6 hónapos kor előtt történik meg. Mibenlétét ma is homály fedi.

Az egyik feltételezés szerint az alvási apnoe egyik különös formájáról van szó. Az ezzel foglalkozó szakemberek legnagyobb része egyetért abban, hogy az apnoés epizódok során a még fejletlen (éretlen) légzőközpontú csecsemők nem mindig ébrednek föl idejében, aminek tragikus végkifejlete éppen a hirtelen csecsemőhalál lehet. Úgy tűnik, hogy a hirtelen csecsemőhalálra való hajlam jelentős mértékben öröklött, mivel az ilyen módon elhunyt csecsemők szülei és testvérei szintén abnormális módon reagálnak vérük CO₂-tartalmának növekedésére. A hirtelen csecsemőhalálra való hajlam kimutatásának klinikai módszereire nagy szükség lenne, mert az elhalálozást maximális hatékonysággal ki lehet védeni egy olyan berendezéssel, ami a csecsemő légzésének leállásakor vészjelet – egy erős hangot – bocsát ki. A gyermek fölébresztése, amit ilyen körülmények között a szülők valamelyike is végre tud hajtani, azonnal újraindítja a légzést. Később pedig – a csecsemőkor elmúltával – a gyerek egyszerűen kinövi az életveszélyt.

Az egyik vizsgálat szerint a REM-alvás közbeni fázisos aktivitásnak protektív hatása van az apnoés epizódok kialakulásával szemben a csecsemő életének első 6 hónapjában (Nunes és mtsai, 1996). E megfigyelés is alátámasztja azt a feltételezést, miszerint a hirtelen csecsemőhalál szindróma tulajdonképpen a légzőközpontok éretlenségével magyarázható centrális apnoe következménye. A légzőközpontokat ugyanis a REM-alvás közbeni intenzív fázisos aktivitás működésre készíti, ami megakadályozza az apnoés epizódok kialakulását.

Amennyiben a hirtelen csecsemőhalál szindróma a légzőközpontok éretlenségének következtében, REM-alvás közben

előálló, tragikus kimenetelű centrális apnoe, akkor ez egyes kutatók szerint úgy is értelmezhető, mint a méhen belüli életet vezérlő és még működőképes neurális hálózatok aktiválódása. Mivel ezekben a neurális hálózatokban a légzőmozgások nincsenek kódolva, a csecsemő egyszerűen elfelejt levegőt venni. Innen származik az a meghökkentőnek ható, de a tényekkel összhangban álló hipotézis, miszerint a bölcsőhalálkor a csecsemő azt álmodja, hogy az anyaméhben van, vagyis hogy még nem született meg (Christos és Christos, 1993; Christos, 1995). A csecsemőkori fetális álom hipotézise összhangban van számos patológiai és epidemiológiai ténnyel. Ilyenek a veszélyeztetettség fokozottsága koraszülés esetén és hason fekve, csökkenése az életkor előrehaladtával és háton fekve, valamint az ismert évszakos és klimatikai váltakozások a jelenség gyakoriságának tekintetében. A magas hőmérséklet fokozza a veszélyeztetettséget, sőt a szerzők javaslata szerint a veszélyeztetettség azáltal is csökkenthető, hogy az alvó csecsemő környezetét az anyaméhtől a lehető legnagyobb mértékben eltérővé alakítjuk ki (a magas hőmérséklet ilyen vonatkozásban nem kívánatos).

Christos (1995) szerint a fenti elméletet az is alátámasztja, hogy a veszélyeztetett csecsemők REM-alvásaránya az átlagosnál magasabb, valamint hogy REM-alvás közben – akárcsak a méhen belüli életben – szívritmusuk meghaladja az átlagot. Ez utóbbi eltérés az elméletnek megfelelően csak a REM-alvás közben tapasztalható. Végül mellette szól az is, hogy a veszélyes apnoe kialakulásának a valószínűsége csökken az intenzív fázisos jelenségekkel társuló REM-alvásos epizódokban. Láttuk, hogy az intenzív fázisos aktivitás későbbi életkorokban élénkebb álmodással társul, és lehetséges, hogy valami ilyen összefüggés a csecsemőkori szubjektív élményekkel kapcsolatban is érvényes, vagyis az élénkebb álomszerű élmények kevésbé állhatnak kapcsolatban a viszonylag nyugodt fetális élményekkel.

AZ 5. FEJEZET ÖSSZEFOGLALÁSA

Az alvászavarok nemzetközi osztályozása diszszomniákat, paraszomniákat és más betegségekhez társuló alvászavarokat különít el. A diszszomniák a túl sok vagy túl kevés alvással kapcsolatos panaszokat ölelik fel, amelyek gyakran felváltva, napszaktól függően váltják egymást (éjszaka inszomniás, napközben hiperszomniás panaszok és/vagy tünetek).

Inszomniához fizikai, fiziológiai, pszichológiai, pszichiátriai és farmakológiai okkategoróriák vezethetnek. Ezek a változatos okok általában átmeneti inszomniás tüneteket okoznak, amelyek viszont a feszültségteli várakozással összekapcsolódva egy sajátos circulus vitiosus és a tünetek állandósulását vonhatják maguk után. Az álmatlanság csak kivételes esetben önálló kórkép, ezért kezelése tüneti kezelés. A gyerekkori inszomniák általában pszichológiai és életmódbeli okokat takarnak. Az álmatlansági tünetek (az elalvási és átalvási nehézségek, valamint a korai ébredés) egyénenként igen eltérő mértékben tartalmazhatnak szubjektív összetevőket is. Ez az időskori fiziológiai inszomniára is érvényes, aminek valószínű okát a tobozmirigy kalcifikálódásában és a csökkent melatonin-termelésben kell felismernünk. A melatonininterápia ezekben az esetekben sikeresnek bizonyult. A fatális familiáris inszomnia családi halmozódással jellemezhető, halálos kimenetelű prionbetegség, amelynek tüneti enyhítésében a legtöbb szedatohipnotikum hatástalan.

Az idős személyek csökkent éjszakai alvása, az alvó lábizmaiban ismételt jelentkező izomösszehúzódások, az alvás közbeni légzési elégtelenség és a kóros horkolás, egyes paradox stresszreakciók, valamint cirkadián ritmuszavarok ezzel szemben kóros napközbeni álomossághoz vezetnek. A narkolepsiában szenvedő személyekre feltartóztathatatlanul és gyakran váratlanul tör rá az alvás, illetve a REM-alvásra specifikus muszkuláris atónia. A Kleine-Levin-szindróma epizodikus, rekurrens kórkép, amelynek két fő tünetét a hiperszomnia és a

hiperfágia képezi. Gyakran társulnak ezekhez olyan tünetek is, amelyek a különböző pszichózisokra jellemzők.

A paraszomniák olyan alvászavarok, amelyeknek közös jellemzője, hogy az alvás időszakában oda nem tartozó jelenségek zajlanak le, és amelyek az alvás folyamatával is kimutathatóan interferálnak. Ezek közül egyesek, mint láttuk, a hiperszomnia tünetén keresztül adnak hírt magukról. Mások inkább alvás közben, megjelenésükkor okoznak problémákat. A szomnambul személyek az alvás első egy vagy két NREM-szakaszában meglepően kimért mozgássorozatot produkálnak, amellyel kapcsolatban ébredéskor teljesen amnéziások. A félelmes éjszakai fölriadás (lidércnyomás) szintén a NREM-alvásban keletkezik, és hirtelen, látszólag minden előzmény nélküli pánikszerű ébredést jelent. Az epizódot ritkán kíséri felidézhető mentális tartalom, de amennyiben a személy képes beszámolni erről, az általában rendkívül ijesztő. Az enuresis nocturna (éjszakai ágybavizelés) kifejezetten gyermekkori paraszomnia és a vizeletretenció alvás közbeni zavarát jelenti. Szintén a NREM-alvást jellemzi, és bár a szomnambulizmussal és a pavor nocturnussal feltételezhetően rokon jelenség, azoknál sikeresebben kezelhető (pszichoterápiásan, kondicionálás útján vagy imipraminnal). A REM-alvászavar viselkedészavar az alvás REM-fázisát kísérő aktív muszkuláris gátlás változó mértékű hiánya, ami az aktuálisan folyó álmotvékenység részleges vagy teljes kivételében nyilvánul meg. A mozgások a szomnambulizmustól eltérően viharos jellegűek, és szemmel láthatóan nem a hálószobai, hanem egy álombeli környezethez igazodnak. A hirtelen csecsemőhalál szindróma az alvás közbeni, előzményektől mentes elhalálozás, amelynek oka és patofiziológiája egyelőre szinte teljesen ismeretlen.

6. PSZICHOPATOLÓGIA

Az alábbiakban az alvás és a pszichés kórképek némelyikének összefüggéséről lesz szó. Már a klasszikus pszichiátriai irodalomban leírtak néhány számottevő elváltozást az alvás mennyiségében, minőségében, időbeni elhelyezésében és az álmokban. Ezek az elváltozások jellegzetesen együtt járnak egyes pszichiátriai szindrómákkal. Valamely pszichés kórképpel társuló tipikus alvászavar ugyanakkor az illető szindróma önálló diagnosztikai kategóriaként való elismerését is megerősítheti, a differenciáldiagnosztikában is segítségünkre lehet. Továbbá az alvászavar kutatása egyben a szindróma mibenlétéről és patomechanizmusáról szóló elméletek és kutatási tervek kiindulópontja és folytonos támasza is lehet. Sőt egyes esetekben a szóban forgó kórképekkel társuló alvászavar kezelése vagy az alvás lefolyásába való beavatkozás az alapbetegség gyógyulását is magával hozza, ami a két jelenségkör összefüggésének még teljesebb bizonyítéka. Az alvászavarok áttekintése után éppen ezért a főbb pszichiátriai kórképekkel járó alvászavarok áttekintése következik. Ezeket a szorongásos zavarokban, a hangulatzavarokban és a pszichózisokban írták le minden kétséget kizáróan.

6.1. Szorongásos zavarok

6.1.1. GENERALIZÁLT SZORONGÁS

A generalizált szorongás viszonylag új diagnosztikai kategória, ezért a vele társuló alvászavarokat csak a legutóbbi években tették szisztematikus elemzés tárgyává. A generalizált szorongással jellemezhető személy alvásának az egészséges kontrollszemélyek alvásával való összehasonlítása olyan elváltozásokra derített fényt, amelyek a csoportok közötti variancia 79%-át (!) magyarázzák (Fuller és mtsai, 1997). Eszerint a szorongó személynek alvástenciája nagyobb, mély (delta-hullámú) alvására kevesebb, alvása gyakrabban válik felületessé (NREM 1.), és általában több időt is tölt ilyen felületes alvásban. Az erősen szorongó személyek a viszonylag kevésbé szorongókhoz képest gyakoribb mikroébredési epizódokat („microarousals”) produkálnak, a REM-fázisokban kevesebb a szemmozgássűrűségük és elektrodermális mutatóik is erősebben fluktuálnak.

A kóros szorongásnak az elalvási és átalvási zavarokkal való összefüggése az eddigi ilyen irányú vizsgálatok szerint törvényszerűnek mondható (Saletu és mtsai, 1994; 1996; Saletu-Zyhlarz és mtsai, 1997), sőt egyes esetekben még korai ébredést is megfigyeltek (Saletu és mtsai, 1994), ám a lassú hullámú alvásban mért különbségek kevésbé meggyőzőek. Fuller és mtsai (1997) vizsgálatával ellentétben Saletu és mtsai (1994) csökkentnek találták a NREM-alvás 2. stádiumát és fokozottan a mély, 3. és 4. stádiumokat, ezek a quazepam farmakoterápia hatására normalizálódtak. A különbség oka feltételezhetően kapcsolatban áll azzal a ténnyel, hogy Fuller és mtsai (1997) a szorongást mérő tesztek pontszámait tekintették független változónak, Saletu és mtsai (1994) viszont eleve inszomniás személyeket kerestek, akik közül azután kiválasztották a generalizált szorongással is jellemezhető kísérleti alanyokat.

Jelentős megfigyelés, hogy az utóbbi kettős kritériumnak (inszomnia és generalizált szorongás) megfelelő betegek kialvatlansága bizonyos EEG-elvezetésekben túlzott nappali alvásnomáshoz vezet, míg másokon a hipervigilitás napszaktól függetlenül kimutatható (Saletu-Zyhlarz és mtsai, 1997).

Mivel egyértelmű, hogy a corticotropine-releasing hormone (CRH) a legfontosabb stresszhormonok egyike, az γ -neuropeptid pedig anxiolitikus hatású, Ehlers és mtsai (1997) feltételezik, hogy e két transzmitterfunkciójú neuropeptid egyensúlyának megbomlása mértéktelen szorongáshoz és alvászavarhoz vezet. Az intracerebroventrikuláris CRH-infúzió patkányokban valóban elektroencefalográfiás hipervigilitáshoz vezetett Ehlers és mtsai (1997) vizsgálatában, sőt a fenti jelenségeket a párhuzamos γ -neuropeptid-adagolás megszüntette. Ezért a módszer a generalizált szorongás és a vele társuló alvászavar patofiziológiai mechanizmusainak részletesebb kutatását teszi lehetővé, de egyelőre még nem tud különbséget tenni a depresszió és a szorongás között. Depresszióban ugyanis sikerült kimutatni magas CRH- és csökkent γ -neuropeptid-szinteket (Bánki, 1995a), de a depressziós alvászavar jelentősen eltér a generalizált szorongásban tapasztalttól (Fuller és mtsai, 1997; ill. l. 6.2.).

Mind a generalizált szorongás, mind az inszomnia kezelésében leggyakrabban benzodiazepinterápiát alkalmaznak, bár a szorongás leküzdésében újabban egy differenciált lehetőség is adódott a buspiron, a gepiron és az ipszapiron által képviselt azaspirodekanedionok bevezetése révén (l. alább).

A hosszú és a rövid felezési idejű benzodiazepineknek a generalizált szorongással társuló alvászavar kezelésében való összehasonlítása céljából Saletu és mtsai (1994) a quazepamot és a triazolamot is kipróbálták. Az előbbi hosszú, az utóbbi pedig rövid felezési idejű készítmény. Bár mindkét szer csökkentette a szorongásos és az inszomniás panaszokat és tüneteket, a quazepam valamivel hatékonyabb volt, és csak ez csök-

kentette számottevően az alváslatenciát. A triazolammal szemben a kísérlet 4 hetes kezelése alatt tolerancia alakult ki és elhagyásakor (az első éjszakán) rebound inszomnia jelentkezett. Bár a quazepam hatása tartósabbnak bizonyult, vagyis a kezelés után (a hatóanyagnak placebóra való fölcserélése után) is valamelyest fennmaradt, ez a szer gyakrabban okozott szomatikus panaszok formájában jelentkező mellékhatásokat. Egy újabb vizsgálatban a lorazepamnak a difenhidraminnal (Somnium) való kombinálását találták szignifikánsan hatékonyabbnak és a mellékhatások tekintetében kedvezőbbnek a lorazepam monoterápiájával összehasonlítva (Saletu és mtsai, 1997).

Vannak azonban olyan esetek, amikor a benzodiazepinek szedatív hatása nem kívánatos a szorongás kezelésében, mert a szorongáshoz nem társul inszomnia. Máskor a benzodiazepinek izomrelaxáns hatása jelenti azt a nem kívánatos mellékhatást, ami miatt például az obstruktív alvási apnoe vagy arra hajlamos szorongó betegek kezelése nehézségbe ütközik.

Ezekben az esetekben a szorongásoldók új csoportja alkalmazható, amelyek közül a buspiron a legismertebb. Ugyan ebbe a csoportba tartozik a gepiron és az ipszapiron is. Ezek a szerek hatásmechanizmusukban eltérnek a benzodiazepinektől, mivel a szerotonin 5-HT_{1A} receptorok parciális agonistái (l. a Pszichofarmakológia című fejezetben). Előbb állatkísérletekben, majd később klinikai vizsgálatokban is egyértelműen kimutatták, hogy ezeknek az anxiolitikus készítményeknek nincs szedatív hatása (De Roeck és mtsai, 1989), sőt valamelyest inkább az ébrenlétet fokozzák (Manfredi és mtsai, 1991). Anxiolitikus hatásuk kúraszerű szedés esetén 5–29 napos latenciával jelentkezik (Wells és mtsai, 1991). Az eddigi tapasztalatok alapján igen kedvezőnek ítélték meg az időskorú betegek szorongásának kezelésében, akik több okból kifolyólag érzékenyek a benzodiazepinek mellékhatásaira (Weiss, 1996), valamint a generalizált szorongás kezelésének

olyan klinikai eseteiben, amikor a pszichomotoros koordináció (pl. az autózézetés) érintetlensége különösen fontos a beteg életvitele szempontjából, és a buspiron ez utóbbi próbát is kiállta (van Laar, Volkets és Willigenburg, 1992). Valószínűleg ugyanez érvényes az alvási apnoéval kapcsolatban, mivel a buspironnak nemcsak hogy izomrelaxáns hatását nem észlelték, de ráadásul még légzésstimuláló hatásáról is beszámoltak (Mendelson, Martin és Rapoport, 1990). Igen alkalmas a buspiron azokban az esetekben is amikor a generalizált szorongás depresszióval társul, ilyenkor ugyanis több klinikai vizsgálat szerint is fokozza az antidepresszánsok hatását (Sramek és mtsai, 1996; Sussman, 1998).

Összefoglalva tehát elmondhatjuk, hogy a generalizált szorongás inszomniával társuló eseteiben a benzodiazepin-terápia, inszomniával nem társuló eseteiben, illetve a benzodiazepinek mellékhatásaira érzékeny betegeknél pedig a buspiron és más anxiolitikus készítmények sikeresek.

6.1.2. PÁNIK BETEGSÉG

A generalizált szorongásban szenvedő betegekkel szemben a pánikbetegek általában nem panaszkodnak inszomniás tünetekről, és nem is alusznak kevesebbet az átlagosnál. Alvásuk elektroencefalográfiás vizsgálata azonban csökkent lassú hullámú alvást, elsősorban a 4. stádium csökkenését és kevésbé folyamatos alvást mutatott ki (Arriaga és mtsai, 1996). A pánikbetegek alvás közbeni légzésszavarai is meglehetősen nyilvánvalóak. Ennek megfelelően a REM-alvás közbeni légzésük szabálytalanabb és változékonyabb, mint a hasonló életkorú és pánikbetegségben nem szenvedő személyeké; továbbá 5–10 másodpercig tartó mikroapnoe epizódok is gyakrabban észlelhetők a pánikbetegeknél, mint a kontrollszemélyeknél (Stein és mtsai, 1995).

A pánikbetegek alvásának sajátos jelensége az egyes esetek

ben alvás közben fellépő és természetesen ébredéshez vezető éjszakai pánikroham. Ezek a rohamok időtartamukat, valamint vegetatív és szubjektív tüneteiket tekintve megegyeznek a napali pánikrohamokkal. Jelentkezésük alvás közben azonban a pánikbeteg általános csoportjának súlyosabb alcsoportját különíti el. Az ilyen pánikrohamot átélt páciensek ugyanis magasabb arányban voltak generalizált szorongás, szociális fóbia vagy major depresszió komorbiditással jellemezhetőek, maga a pánikbetegség is régebben fennállt náluk, és többnyire már gyerekkorukban átestek valamilyen szorongásos betegségen (Labatte és mtsai, 1994).

Ismeretes, hogy a pánikbetegség és a depresszió között szoros a kapcsolat, sőt átfedések is tapasztalhatók, amelyek közül a legfontosabbak, hogy egyrészt a kezeletlen pánikbetegség hajlamos depressziót előidézni, illetve a két betegség gyakran együtt jár (Túry, 1995), másrészt viszont a pánikbetegségek kezelésében a szelektív szerotoninerg visszavételt gátló antidepresszánsok a leghatékonyabbak (Németh, 1995). A pánikbetegség és a depresszió közötti neurofiziológiai határok létezésére utal azonban a két betegségben jelentkező alvászavar különbsége, vagyis az, hogy a depresszióspecifikus alvászavar egyik tünete sem jellemzi a pánikbetegséget (Arriaga és mtsai, 1996).

6.1.3. POSZTTTRAUMÁS STRESSZ SZINDRÓMA

A poszttraumás stressz szindrómában a múltbeli patogén traumatikus szituációval kapcsolatos rémálmok hozzátartoznak a betegség jól ismert tünettárához. A polyszomnográfias alvászvizsgálatok fokozott mozgásos nyugtalanságot és gyakori ébredéseket állapítottak meg a poszttraumás stressz szindrómában szenvedő felnőttek és gyerekek REM-alvásában (Ross és mtsai, 1989; Sheldon és Reiter, 1996). Mivel a kisgyerekektől gyakran nehéz verbális beszámolót kapni és álombeszámolót is csak vi-

szonylag ritkán adnak, a polyszomnográfias alvásregisztrátumok korai életkorokban hozzájárulhatnak a poszttraumás stressz szindróma differenciál diagnosztikájához.

6.1. táblázat. Az egyes szorongásos zavarokhoz társuló alvászavarok

Szorongásos zavarok	Tipikus alvászavarok
Generalizált szorongás	Megnövekedett alváslatencia, csökkent mélyalvásarány (?), csökkent NREM2. (?), mikroébredések, sok NREM I. alvástádium, csökkent szemmozgássűrűség és fokozott ED-fluktuáció a REM-fázisban
Pánikbetegség	csökkent NREM4., kevésbé folyamatos alvás, szabálytalan légzés a REM-fázisban, 5-10 s-os mikroapnoék, alvás közbeni pánikrohamok
Poszttraumás stresszszindróma	a traumával kapcsolatos rémálmok, fokozott motoros nyugtalanság és gyakori ébredés a REM-fázisban

Krakow és mtsai (1996) kidolgoztak egy kognitív viselkedéses terápiás technikát, amely sikeresen csökkenti a poszttraumás stresszbetegség rémálmainak számát. A módszert képzeletbeli ismétlésnek (imagery rehearsal) nevezik, és három lépésből áll. Az első lépésben a páciensek felidéznek egy rémálmot. Második lépésként képzeletben megváltoztatják a rémálmot úgy, hogy számukra kedvező lefolyása, illetve kimenetele legyen. A harmadik lépés az „új álomképek” napközbeni képzeletbeli ismétlése. A módszer általában a második-harmadik héten kezd jelentősen csökkenteni a kínzó rémálmokat. További vizsgálatoknak kell eldönteniük azt a kérdést, hogy a képzeletbeli ismétlés módszere milyen mértékben optimalizálja az alvás objektív paramétereit és magát a poszttraumás stresszbetegséget, amelynek a tüneteinek között, mint ismeretes, a napközbeni intruzív gondolatok és képek, a hipervigilitás és az általános elkerülő magatartás is szerepelnek.

6.2. Depresszió

6.2.1. A DEPRESSZIÓSOK ALVÁSA, ÁLMAI ÉS BIORITMUSAI

A major depressziós epizódokat kísérő tipikus alvászavarok, valamint az ezeket megalapozó cirkadián és ultradián ritmuszavarok közül egyesek annyira hangsúlyosak, hogy diagnosztikai kritériumként is beválnak. Mások tartós vonások formájában a remissziót követően is fennmaradnak, és az illető személy depresszióra való hajlamának mutatói.

A tipikus depressziós alvászavar az átalvási zavarok és a korai ébredési tünetek kombinációjából álló komplex szindróma. Az alvás az illető személy életkorához képest rendkívül felületes, gyakori ébredések szakítják meg, és nagymértékben nélkülözi a delta-hullámokkal jellemezhető szakaszokat (Benson és mtsai, 1996; Kupfer, 1995; Carlson, 1991). A lassú hullámú alvás 3. és 4. szakaszainak deficitje megbízhatóan korrelál a depresszió egy másik neurobiológiai jellemzőjével, ami az agykamra térfogatának megnövekedettségében jut kifejezésre. Ez akkor is érvényes, ha a fej méretének változóját és az életkort statisztikailag kontroll alatt tartjuk. Vagyis a delta-hullámok mennyisége fordítottan (negatívan) korrelál az agykamrák térfogatával, valamint az agykamra/agyszövet aránnyal, ami azt jelenti, hogy a depressziós alvászavar és a morfofunkcionális aspektusok mögött közös okok húzódnak meg (Benson és mtsai, 1996). A jelenség azonban nem a depresszióra specifikus, mivel szkizofréniában is megfigyelték (Van Kammen és mtsai, 1988; Benson és Zarcone, 1992; Benson, Zarcone és Lim, 1994), továbbá egészséges kontrollszemélyek kérgi szürkeállományának térfogata a delta-hullámú alvás mennyiségével szintén pozitívan korrelál (Benson, Zarcone és Lim, 1994). Az agykamráknak az agyszövethez viszonyított megnövekedése tehát depresszióban és előrehaladott életkorban egyaránt a delta-hullámú alvás defi-

citjével és a NREM-alvás felületes 1. stádiumának megnövekedett arányával társul (l. Benson és mtsai 1993; 1996). Az alvás egyes összetevőinek az agy morfológiai jellegzetességeivel való szoros kapcsolata összefüggésben állhat azzal a megfigyeléssel, amely szerint delta-hullámú alvás deficitje a depresszió tartós vonásszerű (trait-like) velejáró (Kupfer, 1995).

Annak felismerése, hogy delta-hullámú alvás deficitje és az agykamra/agyszövet arány megnövekedése tartósan együtt jár, széles körű implikációkat rejt magában a depresszió és a szkizofréniá patofiziológiájával, valamint központi idegrendszeri elváltozásaival kapcsolatban. Az a megfigyelés, amely szerint a delta-hullámú alvás depressziósoknál leírt deficitje a szerotoninrendszer diszfunkciójával kapcsolatos, a jelenség neurokémiai alapjainak figyelembevételét sürgeti (Benson, Full és Zarcone, 1993). Elképzelhető ugyanis, hogy egy neurofunkcionális (neurokémiai) zavar hosszabb távon morfológiai elváltozásokhoz és depresszióhoz vezet. Nem elhanyagolandó ebből a szempontból az sem, hogy a depressziós zavarok időskorban egyre gyakoribbak, és hogy akkor éppen a fent leírt morfofunkcionális elváltozások számítanak jellegzetesnek.

A lassú hullámú alvás deficitje a depresszióban, a szkizofréniában és az egészséges idős populációban egyaránt megfigyelhető, de a REM-alvás és a NREM-REM-ciklusok zavara, úgy tűnik, a depresszióra specifikus. A depressziósoknak, illetve az erre hajlamos személyeknek szokatlanul rövid a REM-latenciájuk, tehát az elalvás után viszonylag hamar (< 65 perc) jelenik meg az első REM-fázis, ami ráadásul aránytalanul hosszú is (Beauchemin és Hays, 1996; Vogel és mtsai, 1980; Van Mofaert, 1994; Sandor és Shapiro, 1994; Reynolds, 1987; Rush és mtsai, 1986). Az első, aránytalanul hosszú REM-fázist követő alvásciklusokban a REM-fázisok sokkal rövidebbek, és a normál élettani alvással szemben nem fokozódik az összalváson belüli részarányuk. A lassú hullámú alvás deficitjével együtt valószínűleg ez vezet a korai ébredéshez. A depressziósok alvásciklusai ugyanis úgy festenek, mintha egy egészséges fiatal személy 4-ik

vagy 5-ik, tehát hosszú REM-fázissal jellemezhető alvásciklusából, és az azt követő túlalvásból (extended sleep) vagy luxusalvásból állnának (Vogel és mtsai, 1980; Horne, 1991).

Az alacsony REM-latenciát több kutató a kolinerg hiperszenzitivitással hozta összefüggésbe, ugyanis a REM-on rendszer, mint láttuk, jelentős mértékben kolinerg jellegű. Számos kísérlet igazolja azt a feltételezést, hogy a depressziósok alvása sokkal fogékonyabb a muszkarin-receptor-agonistákra, amelyek kisebb dózisokban képesek csökkenteni a REM-latenciát depressziósokban, mint kontrollszemélyekben (Riemann és mtsai, 1992; Dilsaver, 1986; Dilsaver és mtsai, 1983; Gillin és mtsai, 1991; Berger és mtsai, 1986). Érdekes megfigyelés, hogy az életkor előrehaladásával nemcsak a depressziós megbetegedések aránya, hanem a muszkarin-agonisták REM-latenciát csökkentő hatása és SOREM-eket kiváltó képessége is fokozódik (Zulley és mtsai, 1986; Berger és mtsai, 1986). Ez utóbbi jelenség akkor is fennáll, ha az illető személyek történetesen nem depressziósok.

Jól kvantifikálható depresszióspecifikus EEG-mutatókat azonosítottak Armitage és mtsai (1995) is, akik egy jól kontrollált vizsgálatban az alvás közbeni alacsony interhemiszférikus EEG-koherencia differenciáló értékét figyelték meg. Ez a mutató nemcsak a normál populációtól, hanem más pszichiátriai körképektől is képes megkülönböztetni a major depressziót, és egyben az alacsony REM-latenciához hasonlóan a depresszióval szembeni sérülékenység egyik mutatója is (depressziós szülők gyermekei 25%-os arányban voltak jellemezhetőek alacsony EEG-koherenciával).

A REM-alvás depresszióspecifikus gátolatlansága nemcsak a tónusos, hanem a fázisos jegyekben is megtalálható. Viszonylag jól tudjuk ugyanis, hogy az aránytalanul hosszú első REM-fázis egyben szemmozgásokban is szokatlanul gazdag (Reynolds, 1987). Továbbá a REM-fázisok szemmozgásmennyiségének különböző mutatói szignifikáns pozitív korrelációban álltak egy vizsgált depressziós férficsoporthoz napközbeni érzelmi élményei-

nek intenzitásával, mind a kognitív viselkedésterápiát megelőzően, mind azt követően, és függetlenül attól, hogy a személy reagált vagy sem a kezelésre. Azok, akiket sikeresen kezeltek, az érzelmi élmények intenzitásának csökkenéséről számoltak be, és ezzel párhuzamosan a REM-alvás alatti szemmozgásúritásuk mutatói is csökkentek, vagyis a korreláció fennmaradt. A kontrollcsoport tagjainak szemmozgásúritása azonban semmilyen összefüggésben nem állt a napközbeni érzelmi élmények intenzitásával, ezért úgy tűnik, hogy a fent említett korreláció a depressziósokra specifikus, és a depresszióval szembeni fogékonyság egyik kijelzője (Nofzinger és mtsai, 1994).

A depressziós férfiak REM-alvásának egy másik jellemzője a csökkent péniszerekción (Reynolds, 1987), ami feltehetőleg összefüggésben áll a csökkent tesztoszteron-szokréción; ez utóbbit depressziósokban szintén leírták (Steiger és mtsai, 1993).

Úgy látszik, a REM-alvást kísérő fokozott fázisos aktivitás a depressziósoknál az érzelmi-hangulati étellel lényegi kapcsolatban áll, ugyanis az érzelmi élmények szabályozásában kritikus szerepet játszó limbikus és paralimbikus régiók glukózanyagcseréje a REM-alvás ideje alatt jelentős mértékben és a kontrollszemélyekhez képest sokkal hangsúlyozottabban fokozódik. Egy pozitronemissziós tomográfias (PET) vizsgálat igen jelentős depresszióspecifikus aktivitásfokozódást (fokozott glukózanyagcserét) állapított meg a baloldali temporális, orbitofrontális és elülső cinguláris kéregben, a jobboldali temporális és prefrontális zónákban, valamint az amigdalában és a hippokampuszban (Nofzinger, Mintum és Kupfer, 1996). Különös jelentőséggel bír az amigdala glukózanyagcseréjének fokozódása, mivel ennek a limbikus régióknak az érzelmi életben játszott szerepét igen széles körű kísérleti eredmények támasztják alá (l. Zuckerman, 1991).

A limbikus rendszer depresszióspecifikus REM-alvás alatti aktivitásfokozódása összefüggésben állhat azzal a ténnyel, hogy a depressziós személyek álmait kísérő érzelmi élmények és főleg a negatív emocionális állapotok jól megkülönböztetik ezeket az

álmokat a nem depressziós kontrollpopuláció álmaitól (Cartwright, 1996; Beauchemin és Hays, 1996). Cartwright azt is megfigyelte, hogy a 65 percnél rövidebb REM-latenciájú csoporton belül a REM-latencia negatívan korrelált az első álomban átélt érzelmek intenzitásával (vagyis rövidebb REM-latencia intenzívebb álombeli érzelmekkel társult), valamint hogy a nagyobb szemmozgássűrűség negatívabb álombeli érzelmekkel társul.

6.2. táblázat. A depresszióra jellemző alvászavarok

	REM-alvás	NREM-alvás	Cirkadián zavarok
Depresszióban leírt elváltozások	<ul style="list-style-type: none"> - rövid REM-latencia (<65 perc) - az első REM-fázis hosszu - a REM-arány abnormális megoszlása (csökkenő tendenciája) - az első REM-fázis szemmozgásokban és fázisos jelenségekben túl gazdag - csökkent pénisz-erekció - fokozott limbikus és paralimbikus glükózfelhasználás az első REM-fázisban - negatív emocionális tónusú álmok - a REM-alvás hangulatjavító hatásának károsodása (visszafordulása) 	<ul style="list-style-type: none"> - a mélyalvás (NREM 3. és 4.) markáns deficitje - csökkent interhemiszférikus EEG-koherencia 	<ul style="list-style-type: none"> - az alvás a délelőtti luxusalváshoz hasonlít - elalvás előtti (túl korai) GH-spike-ok - az ACTH/kortizol szekréció cirkadián ritmusának „sietése”

Megjegyzendő, hogy nem minden vizsgálatban sikerült igazolni a depressziós betegek álombeli élményeinek hangsúlyozottan negatív tónusát. Riemann és mtsai (1990a) például meglehetősen földi vagy evilági (mundane) álmokat gyűjtöttek be egy kezelés alatt álló depressziós betegcsoportnál. Az álmok érzelmi tónusának semlegessége az igen ritka álomfelidézéssel társult a vizsgált betegpopulációban.

A depressziósok álmainak másik fontos jellegzetessége, hogy érzelmi tónusuk a remisszióval párhuzamosan változik (Riemann és mtsai, 1990a; Beauchemin és Hays, 1996), illetve az utóbbiak szerint bipoláris affektív kórképek esetén akár a közelgő mániás fázist is előrejelezheti.

Az ultradián alvásciklusok depresszióspecifikus zavarai tehát a rövid REM-latencia, a REM-alvás abnormális eloszlása és a csökkent delta-hullámú alvás. Mint említettük, ez az alvás jellegzetességei alapján tökéletes hasonlóságot mutat egy egészséges (nem depressziós) ember délelőtti luxusalvásával (Vogel és mtsai, 1980). Ez úgy is értelmezhető, hogy a depressziósoknak olyan az alvása, mintha előzetesen már kialudták volna magukat, vagyis az előretolt alvásfázis szindróma bizonyos formájában szenvednek. Ez a megközelítés a depresszióspecifikus cirkadián ritmuszavarok feltételezését és kutatását vonta maga után. Valójában számos vizsgálat támasztja alá a depressziót kísérő, de a remisszióval normalizálódó cirkadián ritmuszavart, amelynek lényege éppen a cirkadián ritmus „sietése” (Mendlewicz, 1991; Steiger és mtsai, 1989; Healy, 1987; Hallonquist, Goldberg és Brandes, 1986). A legkövetkezetesebben kimutatható cirkadián ritmuszavar a növekedési hormon és a kortizol felszabadulásával kapcsolatos. Egészséges embereknél, mint láttuk, a növekedési hormon elsősorban a delta-hullámú alvás ideje alatti spike-ok formájában szabadul fel (Carlson, 1991), depressziósoknál azonban gyakoriak az alvás előtti növekedési hormon spike-ok (Mendlewicz, 1991; Steiger és mtsai, 1989). A mellékvesekéreg kortizoltermelésének kóros fokozódása és cirkadián ritmusának eltűnése vagy zavara szintén a depresszió

jele (Bánki, 1995a; Steiger és mtsai, 1993). Ez utóbbival kapcsolatban szintén vannak olyan megfigyelések, amelyek a cirkadián ritmus sietésének felfogásával összeegyeztethetők. Mendlewitz például kimutatta, hogy a depressziósoknál az ACTH/kortizolszintek nyugalmi periódusa – ami a depressziós betegek esetén csak relatív – korábbi órákban figyelhető meg, mint az egészséges kontrollszemélyeknél.

Különös, hogy a cirkadián ritmusok sietésének ilyen nyilvánvaló jellege ellenére a depressziós betegek nem produkálják az előretolt alvásfázis szindróma legfontosabb tünetét, a korai elalvást. Ehelyett a cirkadián ritmuszavar csak az alvás felületességében és szétzúzottságában nyilvánul meg, ami, mint látni fogjuk, csak tovább rontja a betegek amúgy is kórosan lehangolt kedélyállapotát. A cirkadián ritmus depresszióspecifikus sietése azonban a korai ébredés formájában is megnyilvánul, és a depressziós hangulat éppen ezekben a hajnali órákban a legéresebb.

6.2.2. A DEPRESSZIÓ ALVÁSKORLÁTOZÁSOS TERÁPIÁI

6.2.2.1. A szelektív REM-depriváció antidepresszív hatása

Már a korai álmokutatásban észrevették, hogy az ébresztéses REM-depriváció a depressziós tünetek enyhülését eredményezheti. A feltételezéshez azok az állatkísérleti eredmények vezettek, amelyekben a REM-depriváció hatására a drive-indukált viselkedés fokozódását figyelték meg (I. Kulcsár, 1971).

A szelektív REM-megvonás antidepresszív hatására vonatkozó legrészletesebb és legjobban kontrollált vizsgálatot 1980-ban Vogel, Vogel, McAbee és Thurmond végezték. A kontrollcsoportjuk nem csak az életkor, hanem az összalvásidő tekintetében is azonos, tehát összehasonlítható volt a depressziós

kísérleti csoporttal. Vizsgálatuk megerősítette azt a korai megfigyelést, hogy a REM-deprivációs procedúrát több napig vagy akár több hétig folytatni kell ahhoz, hogy az antidepresszív hatás fokozatosan, de tartósan kialakuljon. A hatásnak ez a latenciadeje megegyezik az antidepresszív farmakoterápia hatásának latenciadejével. Vogel és mtsai (1980) azonban olyan összefüggéseket is kimutattak, amelyek azelőtt nem voltak ismeretesek. A legfontosabb összefüggés a REM-alvás abnormális eloszlása és a REM-depriváció antidepresszív hatása között áll fenn. Ennek megfelelően a depressziós személyek deprivációt követő REM-reboundja a nem depressziós kontrollcsoport személyeinek REM-reboundjával azonos mértékű, de különböző formájú volt. A depressziósok REM-reboundja az éjszaka első felében volt leghangúlyosabb, a kontrollszemélyek inkább a későbbi alvásciklusban pótolták a kimaradt REM-alvást. A REM-depriváció hatására azonban azok a depressziós személyek kezdtek el a legkifejezettebben gyógyulni, akiknek a REM-aránya valamelyest az éjszaka második felére helyeződött át, vagyis a kedélyállapot pozitív irányú változása szignifikánsan korrelált az ún. késői REM%-kal és a késői REM%-növekedéssel. A REM-depriváció antidepresszív hatása a REM-rebound abszolút mértékével is korrelált egy bizonyos fokig.

A REM-depriváció antidepresszív hatása összefüggésben állhat azzal a jelenséggel, hogy maga a REM-alvás kifejezetten rontja a depressziós személyek hangulatát. A vizsgálatok szerint a depressziósok hangulata az első REM-fázis során kifejezetten romlik, és konstansan rossz is marad. Ezzel szemben a nem depressziós személyek hangulata ébresztéskor az egyes REM-fázisok közbeiktatásával párhuzamosan pozitív irányba tolódik el (Berger, Riemann és Lauer, 1986).

Mint ismeretes, az antidepresszív hatású készítmények legnagyobb része – beleértve a heterociklikus vegyületeket és a MAO-inhibitorokat egyaránt – erőteljesen csökkentik a REM-alvás mennyiségét (Vogel és mtsai, 1990; Sharpley és Cowen, 1995; Vasar és mtsai, 1994; Steiger és mtsai, 1993; Kupfer és

mtsai, 1991; Riemann és Berger, 1990; Nicholson és Pascoe, 1989; Burkhard és mtsai, 1989; Oswald és Adam, 1986; Gaillard és mtsai, 1985; Kafi De St. Hilaire, Merica és Gaillard, 1984; Reyes, Hill és Kupfer, 1983; Steiger, Holsboer és Benkert, 1986). Az antidepresszív készítmények e jól ismert hatását több szerző fontosnak ítélte meg a depresszió leküzdése szempontjából (Vogel, 1983; Riemann, Höchli és Berger, 1986b; Vogel, Minter és Woolwine, 1986). A különböző pszichofarmakonok REM-depriváló és antidepresszív hatásának összefüggése mellett szól az a megfigyelés, amely szerint a klomipramin kezelés sikeressége előre jelezhető e szer REM-szupressziós hatásának a mértékéből a kezelés első napján (Riemann, Höchli és Berger, 1986b). Ugyancsak a farmakológiai REM-depriváció és az antidepresszív hatás kapcsolatára utalnak azok a tények, amelyek szerint a krónikusan adagolt antidepresszív szerek és a fizikai REM-depriváció állatkísérletekben egyaránt a drive-indukált magatartások fokozódását vonják maguk után (Vogel, 1983; Vogel, Minter és Wolwine, 1986). Végül mind az antidepresszív farmakoterápia, mind a fizikai REM-depriváció meghatározott krónikus receptormódosulásokat von maga után: a kortikális béta-adrenoreceptorok down-regulation-jét (Coenen és mtsai, 1986; Mogilnicka és mtsai, 1986) és bizonyos esetekben posztszinaptikus dopaminerg szuperszenzitivitást (Waldmeier, 1984).

A REM-depriváló és az antidepresszív hatások között tehát meglehetősen nagy az átfedés. Ennek ellenére a REM-depriváció nem feltétlen és nélkülözhetetlen összetevője vagy velejárója az antidepresszív farmakoterápiának. Léteznek ugyanis olyan vegyületek, amelyek különös módon nem csökkentik a REM-álvást, és mégis hatásos antidepresszív szerek; ilyen pl. a trimipramin (Steiger, Holsboer és Benkert, 1986; Riemann és mtsai, 1990a; Vogel és mtsai, 1990). Ennek a fordítottja viszont már nem áll fenn: minden olyan eddig ismert szer, amely csökkenti a REM-arányt és elhagyásakor REM-rebound jelentkezik, a depresszió kezelésére is alkalmas (Vogel és mtsai, 1990).

A fizikai és farmakológiai REM-depriváció antidepresszív hatásával párhuzamosan a vérplazmában emeli, a hipotalamo-hipofízis rendszerben pedig csökkenti a béta-endorfin szintjét (Mogilnicka és mtsai, 1986; Coenen és mtsai, 1986). Az antidepresszív hatás kialakulása szempontjából még fontosabb lehet az az állatkísérletes eredmény, amely szerint a fizikai REM-depriváció csökkenti a morfin-indukált akineziát és fokozza a delta-opioid receptorok által közvetített viselkedéses és elektrofiziológiai aktivációt. Mivel a kísérletekben a stresszfaktorokat megfelelő kontrollegyedekkel ellensúlyozták, az eredmény úgy értelmezhető, mint a REM-depriváció mü- és kapa-opioid receptorok affinitását csökkentő, és az excitátoros delta-receptorok affinitását növelő hatása, ami az antidepresszív hatással jól összefüggésbe hozható (Ukponmwan, Ruprecht és Dzoljic, 1986).

Természetesen nehéz ma még megítélni, hogy a REM-depriváció bonyolult neurokémiai vonatkozásai közül melyik és pontosan hogyan vezet el az antidepresszív hatás kialakulásához. Mindenesetre úgy tűnik, hogy az első lépcsőfok azonos az antidepresszív pszichofarmakonok monoaminerg transzmissziót fokozó hatásával, legalábbis, ami a noradrenerg transzmissziót illeti. Kimutatták ugyanis, hogy Wistar-patkányok 72 órás fizikai REM-deprivációja következtében nőtt a locus coeruleus tiroxin-hidroxiláz mRNS-ének szintje, és ez a növekedés a szérumban a kortikoszteron szintjeiből megállapított stresszreakciókkal nem, csak a REM-deprivációval függött össze (Porkka-Heiskanen és mtsai, 1995). Mivel, mint ismeretes, a locus coeruleus noradrenerg transzmissziója csak a REM-álvás idején függesztődik fel, és mivel a tiroxin-hidroxiláz enzim a noradrenalin-szintézisben kritikus, az összefüggés úgy értelmezhető, mint a szervezet egyfajta alkalmazkodási kísérlete, amelynek lényege a fokozott noradrenalin-termelés. Ezek egybehangzóan az antidepresszív pszichofarmakonok szintén a noradrenalin és/vagy a szerotonin átvitel fokozása révén vezetnek el ma még csak kevésbé ismert biokémiai változásokhoz és a depressziós tünetek enyhüléséhez (Knoll, 1987; Bitter és Rihmer, 1989; Bánki, 1992; Bagdy, 1995).

6.2.2.2. A teljes alvásmegvonás antidepresszív hatása

A depresszió és az alvás további különös vonatkozásokban is összefüggenek egymással. Az egyik legjobban alátámasztott összefüggés a teljes alvásmegvonás gyors és erőteljes antidepresszív hatása (Tringer, 1977; Wu és Bunney, 1990; Carlson, 1991; van den Hoofdakker és mtsai, 1986). A szelektív REM-depriváció antidepresszív hatásának latenciaidejével szemben a teljes alvásdepriváció már a következő napon érezteti a hatását. Ilyenkor az egyre fokozódó álomosság ellenére a betegek hangulata jelentős mértékben pozitív irányban tolódik el. A responderek aránya Wu és Bunney szerint 64%-os. Sajnos a hatás csak a következő alvási epizódig marad fenn. A nappali szundítások és a következő éjszakai alvás egyaránt visszaesést eredményeznek. A visszaesés valószínűsége nagyobb akkor, amikor a nappali szundítások REM-alváást tartalmaznak (Berger és mtsai, 1986), vagy akkor, amikor a szundítások délelőtti (Wiegand és mtsai, 1989).

Ez utóbbi problémák miatt a teljes alvásdepriváció gyakorlati alkalmazásának lehetősége korlátozott, hiszen az alvás hosszabb távon elkerülhetetlen. Egyes esetekben azonban heti 2-3-szor megismételt alvásmegvonás valamivel tartósabb javulást is eredményezhet.

A gyakorlati alkalmazhatóság korlátozottsága ellenére a jelenség fontos elméleti kérdéseket vet föl. Az egyik fölmerülő kérdés például az, hogy van-e valamilyen összefüggés a szelektív REM-megvonás és a teljes alvásmegvonás antidepresszív hatása között? A hatások latenciaidejének és tartósságának különbsége azt sugallja, hogy nincs. Wiegand és mtsai (1986) közelebbről megvizsgálták a két jelenség összefüggését, és szintén arra a megállapításra jutottak, hogy a teljes alvásdepriváció antidepresszív hatásmechanizmusa eltér a szelektív REM-megvonásétól. Ez abból a vizsgálati eredményből következik, amely szerint a teljes alvásmegvonásra jól reagáló major depressziós betegek nem feltétlenül reagálnak ugyanígy a klomipramin-

terápiára, amelynek a REM-deprivációval való kapcsolata jól ismert (Riemann, Höchli és Berger, 1986b). Sőt Wiegand és mtsai (1986) szignifikáns negatív korrelációt állapítottak meg a teljes alvásdeprivációra és a klomipramin-terápiára való reagálás között, ami két különböző patofiziológiai mechanizmusú depressziófajta elkülönítésének lehetőségét sugallja. A későbbi kutatási eredményeknek azonban nem sikerült izolálniuk ezeket az egymástól eltérő patofiziológiai mechanizmusokat.

A teljes alvásdepriváció antidepresszív hatásának mibenlétét illetően ezért csak találgatásokba bocsátkozhatunk. Wu és Bunney (1990) megalkották saját hipotézisüket. Abból a jól ismert jelenségből indultak ki, hogy a depressziós betegek hangulata reggel, tehát alvás után a legrosszabb, és a nap folyamán valamelyest javulni látszik. Amennyiben a depressziós beteg a rá következő éjszaka nem alszik, úgy hangulati állapota tovább javul. A javulást azonban egy néhány perces alvásepizód is semmissé teheti, mintha ezalatt valami döntő változás történe az agyműködésben. A hosszadalmas ébrenlét tehát fokozatosan képes jóvá tenni azt, amit az alvás elrontott. Wu és Bunney (1990) szerint ennek leginkább kézenfekvő magyarázata, hogy depressziós betegekben alvás közben egy depresszogén (tehát depressziót okozó) neuromodulátor szabadul fel, ami csak az ébrenlét ideje alatt bomlik le. A feltételezett neuromodulátor lebomlását javulás kíséri, de az újabb alvási epizód újabb adag depresszogén szubsztanciával önti el az agyat. Egy alternatív hipotézis az lehetne, hogy az ébrenlét ideje alatt egy antidepresszív hatású neuromodulátor szabadul föl, ami viszont alvás közben bomlik le. Ennek az alternatív hipotézisnek viszont ellentmond az a megfigyelés, amely szerint néhány perces szundítás is elegendő lehet a visszaeséshez, vagyis a feltételezett lebontási folyamatnak szokatlanul gyorsnak kellene lennie. A legvalószínűbb ezért az, hogy ebben az alvási periódusban depresszogén hatású neuromodulátor szabadul fel.

6.2.2.3. A részleges alvásmegvonás antidepresszív hatása

A depressziós tünetek enyhítése céljából való teljes alvásmegvonás módszerének kísérletei közben egyértelműen kiderült, hogy az éjszaka második felének, vagyis kb. az utolsó 4-5 órának az ébren töltése kritikus az antidepresszív hatás szempontjából. Sőt a legtöbb kísérlet tanúsága szerint az éjszaka második felének ébrentöltése önmagában is elegendő az antidepresszív hatás kialakulásához (Gillin, 1983; Horne, 1991). Ez az újabb megfigyelés érdekes következtetések levonását teszi lehetővé. Először is, major depresszióban az alvás depresszogén hatása nem a REM-NREM-kettőssége, hanem a szükséges alvás és luxusalvás kettőssége alapján értékelhető. Mivel a depressziós személyek alvásának második fele kiterjesztett alvásnak (extended sleep) (Vogel és mtsai, 1980) vagy luxusalvásnak (Horne, 1991) látszik, és mivel éppen ennek a deprivációja csökkenti a depressziós tüneteket, viszonylag egyértelmű, hogy a luxusalvás depresszogén tényező ezeknél a személyeknél (Horne, 1991).

Továbbá, minthogy a részleges alvásmegvonásnak ez a formája a teljes alvásmegvonásnál jobban tolerálható, és a szelektív REM-deprivációnál könnyebben megvalósítható, akár a tulajdonképpen terápia kiegészítőjeként is alkalmazásra kerülhet.

6.2.3. A TÉLI DEPRESSZIÓ ÉS MÁS HIPER-SZOMNIAVAL TÁRSULÓ DEPRESSZIÓFORMÁK

A téli depresszió a szezonális affektív zavarok egyik formája, amit a télen visszatérő depressziós epizódok, hiperszomnia, hiperfágia, a szénhidrát-tartalmú ételek mértéktelen fogyasztása és jelentős testsúlygyarapodás jellemez. A téli hónapok elmúltával nem csak a hangulat zavarai, hanem a többi zavar is elmúlik. Bár a téli depresszió általában jól reagál a hagyományos antidepresszívumokra, a kutatók figyelmét mégsem kerülte el egy másik kezelési lehetőség: a fényterápia.

A fényterápia lehetőségét hétköznapi empirikus megfigyelések vetették föl. A kezdeti sikeres próbálkozások után a kezelés technikai feltételeit is sikerült jól körülhatárolni. Megállapították például, hogy elsősorban a nagyon erős fehér fény az, ami a gyógyulást elősegíti. Ilyen intenzitású (5000–10 000 lux) és minőségű (fehér) fényforrás kialakításához speciális körülmények kellenek. Továbbá a fényhatásnak a hajnali vagy a reggeli órákban kell kitenni a depressziós személyt, a nap hátralevő órái ugyanis a fényvel való befolyásolhatóság szempontjából halott zónák („photic dead zone”, Penev, Zee és Turek, 1997). Az esti órák szintén kedvezőbbek a nappaliaknál a fényterápia antidepresszív hatását illetően. Egyes megfigyelések szerint azonban a napközben alkalmazott fényterápiának is van némi antidepresszív hatása, ami Penev, Zee és Turek (1997) szerint a fénynek azzal a hatásával lehet kapcsolatban, amely a cirkadián pacemaker szerotoninerg inputjait modulálja. Kísérleti állatokon ugyanis kimutatták, hogy az 5HT-1A agonista 8-hidroxi-dipropil-aminotetralin (8-OH-DPAT) előretölt cirkadián fázist okozó hatását a napközben (a photic dead zone-ban) alkalmazott 2 órás fényhatással teljesen ki lehet védeni. Az erős fénynek a szerotoninerg inputok recepcióját módosító hatása azért is kapcsolatban állhat az antidepresszív hatással, mert az antidepresszív pszichofarmakonok döntő többsége szintén a szerotonin-transzmissziót befolyásolja.

Az antidepresszív fototerápiában szintén 2 órás üléseket alkalmaznak. A hatás latenciaideje többnapos vagy -hetes (ebben is hasonlít a gyógyszeres terápiához), és kialakulása után tartós. Természetesen ezeket a személyeket a következő télen újra a téli depresszió kialakulása fenyegeti.

A fényterápiával kapcsolatban a válaszkészség, a téli depresszióval kapcsolatban pedig az alvás EEG-jellegzetességeinek problémája merül fel. Putilov és mtsai (1996) mindkét jelenséget részletesen megvizsgálták. Eredményeik szerint a major depresszióhoz hasonlóan a téli depresszióban is megfigyelhető a delta-hullámú alvás deficitje, és egyes esetekben a rövid REM-

latencia. A fényterápiára azok a betegek reagáltak jól, akiknél kezdetben jelentős delta-hullámú alvásdeficitet és rövid REM-latenciát tapasztaltak. Ezeknek a pácienseknek az alvása és a hangulata jelentősen normalizálódott a fényterápiát követően. Cirkadián ritmusuk, különös módon, előbbre tolódott, ami éppen az ellenkezője a major depressziót kísérő és követő, és a cirkadián ritmikusságban tapasztalható változásoknak.

A nonrespondereknek a kezelés előtt kevésbé volt zavart az alvásmintájuk. A fényterápia hatására fokozódott az elalvás előtti arousal-szintjük; a remisszió náluk csak részleges volt, és nem kielégítő.

Az egészséges személyek alvásában, aktivitásritmusában és hangulataiban jelentkező évszakos különbségek vizsgálata egyelőre nem hozott meggyőző eredményeket. Különböző mutatók összegzése nyomán egy svájci kutatócsoport a 47-es szélességi fokon élő személyeknél télen előretolt alvásfázist (tehát korábbi elalvást) talált a nyári adatokhoz képest (Wirz-Justice és mtsai, 1996); egy másik kutatócsoport a 45°31' szélességi fokon Kanadában (Montrealban) ennek éppen az ellenkezőjét figyelte meg (Dumont és mtsai, 1996).

Nemcsak a téli depresszió, hanem más ún. atipikus depressziós kórfarmák (a felnőttkori depressziók 10–15%-a), a bipoláris affektív kórképek depressziós fázisai, valamint a gyermekori depressziók is gyakran társulnak hiperszomniás tünetekkel. Érdekes, hogy a hiperszomnia és az anergia ezekben az esetekben is gyakran társul hiperfágiával. Azt is megfigyelték, hogy a hiperszomniával járó depressziós kórfarmákban szenvedő személyek nem egyszerűen csak álmosabbak, hanem egyidejűleg többet és folyamatosabban is képesek aludni, mint az egészséges kontrollszemélyek. A hiperszomnia mértéke ezekben az esetekben szoros korrelációban áll a hangulatzavarok súlyosságával (Neylan és Reynolds, 1991).

6.3. Szkizofrénia

6.3.1. SZKIZOFRÉN ALVÁS

Amint az az előbbiekből is kiderült, nemcsak a depresszió, hanem a szkizofrénia is együtt járhat az alvás mély, delta-hullámokkal kísért szakaszának csökkenésével, és ez a csökkenés szoros összefüggésben van a megnövekedett agykamrákkal, illetve az agykamra-agyszövet aránnyal (Van Kammen és mtsai, 1988; Benson és Zarccone, 1992; Benson, Zarccone és Lim, 1994). Nem világos azonban, hogy ezek az eredmények milyen mértékben tükrözik a szkizofrénia valódi jellegzetességét, és milyen mértékben tulajdoníthatók az előző pszichotikus epizódok neuroleptikus kezelésének; egy újabb vizsgálatban ugyanis teljesen drog-naiv szkizofrén páciensek alvásának poliszomnográfias vizsgálata sem a lassú hullámú, sem pedig a REM-alvás mennyiségében nem talált jelentős eltéréseket a kontrollcsoporthoz képest (Lauer és mtsai, 1997). Az agykamra-agyszövet arány azonban a teljesen drog-naiv páciensek 71%-ában jelentősen megnövekedett. Alvásukat a hosszú alváslatencia, a NREM-alvás 2. stádiumának csökkent mértéke, és az átlagosnál hosszabb ébredési reakciók különböztetik meg a nem szkizofrén populáció alvásától.

Az alváslatencia, úgy látszik, közelebbi kapcsolatban áll a szkizofrén tünetekkel, mert pozitívan korrelál a gondolkodás zavartságával, vagyis azok a páciensek alszanak el nehezebben, akiknek súlyosabbak a gondolkodászavaraik (Zarccone és Benson, 1997).

A NREM és a REM, illetve a REM- és NREM-alvásfázisok közötti átmenet határán a poliszomnográfias alvásregisztrátumokból gyakran egyfajta átmeneti állapot olvasható ki, amit REM-szerű EEG, a szemmozgások hiánya és az izomtónus bizonyos fokú perzisztenciája jellemez. Ezek az átmeneti állapotok az alvás 1–5%-át teszik ki, akut szkizofréniaiban azonban

50%-os részarányuk is lehet, krónikus szkizofréniában pedig továbbra is magas, 15%-os értékek regisztrálhatók (Lairy, Barros-Ferreira és Goldsteinas, 1967).

A megnövekedett alváslatencia, az alvásfázisok közé beékelődő ébrenlét, és az átmeneti állapotok megnövekedett aránya tehát alvásdeprivációt és kevésbé pihentető alvást idéz elő a szkizofrén betegeknél. Ehhez járul még a NREM-alvás 2. stádiumainak rövidülése, illetve az előzőleg kezelt betegekben a mélyalvás-arány csökkenése. Az így kialakuló alvásdepriváció viszont kimutatottan hozzájárul a plazma interleukin-1-béta-szintjének növekedéséhez, ami magyarázatul szolgálhat arra a régebbi megfigyelésre, hogy a szkizofrén betegekben az átlagosnál magasabbak az interleukin-1-béta-szintek (Appelberg, Katila és Rimon, 1997).

A szkizofrén alvászavar tehát korántsem olyan tipikus és ellentmondásmentes, mint mondjuk a depresszióhoz társuló alvászavar. Továbbá a szkizofrénia kezelésében hasznosítható dopamin-hipotézis ezeknek az alvással kapcsolatos jelenségeknek az értelmezésére nem alkalmas. A dopamin-agonisták (pl. a bromokriptin) a REM-alvást szelektíven elnyomják, növelik a REM-latenciát és ezt követően nincs REM-rebound (Jagmann és mtsai, 1986). Az antipszichotikus hatású dopamin-

6.3. táblázat. A szkizofréniára jellemző alvászavarok

	NREM-alvás	REM-alvás
Szkizofréniában leírt elváltozások	<ul style="list-style-type: none"> - megnövekedett alváslatencia - csökkent NREM 2. stádium - hosszú ébredési reakciók - mélyalvás (NREM 3. és 4.) deficitje - a NREM-REM átmeneti állapotok megnyúlása 	<ul style="list-style-type: none"> - hosszú ébredési reakciók - a NREM-REM átmeneti állapotok megnyúlása - tartalmilag szegény, bizarrságmentes, NREM-mentációra emlékeztető álmok

antagonista haloperidol azonban furcsa módon szintén csökkenti a REM-alvás mennyiségét (Salin-Pascual és mtsai, 1997), bár ismerünk olyan antipszichotikumot is (klozapin), amelyik a REM-alvást nem befolyásolja (Wetter és mtsai, 1996). A dopaminnak az alvással való kapcsolata tehát nagyon összetett és közvetett mechanizmusokra enged következtetni. A dopaminerg neuronok például egyaránt gátolják az acetyl-kolin-transzmissziót, csökkentik a prolaktin-szekréciót és a szerotoninerg ingerületátvitelt, ez utóbbiak pedig mind részt vesznek az alvás szabályozásában.

Tény azonban, hogy az antipszichotikus kezelés normalizálja a szkizofrén alvászavart is, vagyis folyamatosabbá teszi az alvást, növeli a gyors szemmozgások sűrűségét, és egyes antipszichotikumok (pl. klozapin) a NREM-alvás 2. stádiumát is növelik, az 1. stádiumát pedig csökkentik (Wetter és mtsai, 1996). Az előrehaladott életkorú szkizofrén betegek alvászavara azonban a kezelés ellenére is fennmarad, sőt a fenntartó neuroleptikus kezelés itt nappali álmoságot, alvást és szedációt okoz (Martin és mtsai, 1996).

6.3.2. SZKIZOFRÉN ÁLMOK

A szkizofrén betegektől kért álombeszámolók nem is magukról az álmokról, hanem a betegek állapotáról szolgáltatnak érdekes adatokat. Amennyiben a pácienseket a NREM- és a REM-alvásfázisok közötti átmeneti alvásállapotból ébresztjük fel, úgy tüneteik drámai mértékben fölerősödnek, konfúz, szomnambulszerű állapotba kerülnek, és csak viszonylag hosszú idő alatt, nagy nehézségek árán lehet velük fölvenni a kapcsolatot. Beszámolóikban nem lehet különbséget tenni téveszméik, látomásaik és más pszichotikus tüneteik, valamint álomélményeik között. Ugyanezeket a betegeket a REM-alvásból föl-ébresztve azonban tüneteik hiányát, koherens beszédet és magatartást, vagyis a premorbid személyiség felbukkanását

tapasztaljuk. A betegek egy jól nyomon követhető álombeszámolót képesek adni, amelyiknek – legalábbis látszólag – nincs köze a napközben hangoztatott téveszmékhez vagy átélt hallucinációkhoz (Popoviciu és Foişoreanu, 1994).

Ami a szkizofrén betegek álmait illeti, azokra egyfajta tartalmi üresség, a bizarrság, valamint az agresszió hiánya jellemző (Dement, 1955; Arey, 1964; Cartwright, 1972; Heynick és De Jong, 1986). Azt is megfigyelték, hogy a remissziót az álomélmények felélénkülése kíséri (Arey, 1964). Ez meglehetősen váratlan eredmény, ugyanis a szkizofrén betegek bizarr irreális mentális tevékenysége jól ismert az orvosi gyakorlatban és a mindennapokban egyaránt. Úgy látszik, hogy ez a megállapítás nem vonatkozik a szkizofrén áloméltre is.

Cartwright (1972) feltételezte, hogy ez a kölcsönösen ellentmondásos helyzet hozzátartozik a bizarr, irracionális mentális tevékenység törvényszerűségeihez, vagyis azok a személyek, akikre napközben valóságorientált észlelés és fogalmi gondolkodás, a NREM-alvás ideje alatt pedig valóságorientált gondolatáramlás jellemző, a REM-alvás idejére korlátozzák a hallucinációs, bizarr, irreális mentális életük kvantumát. Ez a kvantum – az elmélet szerint – a nap 24 órájára szóródik szét a szkizofrén betegeknél, ezért napközbeni és NREM-alvás közbeni mentális életük a megszokottnál bizarrabb, a REM-alvás közben zajló áloméltük pedig mindennaposabb. Ennek megfelelően Cartwright (1972) kimutatta, hogy a szkizofrének NREM- és REM-beszámolóit a Foulkes-féle álomszerűség-skála pontszámai tekintetében nem különböznek szignifikánsan, míg az egészséges személyeknél ez a különbség szignifikáns. A REM-beszámolókat tekintve természetesen a normál személyek kaptak magasabb álomszerűség pontszámot. A vizsgálat kiegészítése érdekében Cartwright olyanokkal is kísérletezett, akiknek az MMPI-tesztben a kritikus 70-es pontszámnál nagyobb volt a szkizofrénia-pontszámuk. A feltételezésnek megfelelően ezek a személyek a szkizofrén betegek és a 70-es pontszám alatti normál személyek egyfajta átmenetét képezték az álom-

életük tekintetében. Ez azt jelenti, hogy tünetmentesek voltak, azaz napközben nem hallucináltak, de a NREM- és REM-beszámolóik kisebb mértékben különböztek egymástól, a REM-beszámolóik a 70-es szkizofrénia-pontszám alatti populáció beszámolóinál kevésbé voltak álomszerűek; NREM-beszámolóik álomszerűsége azonban mind a 70-es pontszám alatti csoport NREM-beszámolóinál, mind a szkizofrén csoport NREM-beszámolóinál bizarrabbak és álomszerűbbek voltak. Ezek az eredmények, különösen ez utóbbi, erőteljesen alátámasztják a bizarr, álomszerű mentáció stabil kvantumának hipotézisét, ami a magas szkizofrénia-pontszámú (hajlamú) személyek NREM- és REM-alvásfázisaiban és az akut vagy krónikus szkizofrén betegek alvásában és ébrenlétében oszlik meg. Az előbbi megoszlás nyilván szokatlanul álomszerű NREM-mentációt és tünetmentességet okoz, az utóbbi viszont pszichotikus tüneteket és gyér áloméltet von maga után. A szkizofrén hajlamokat nem mutató személyek álomkvantuma szinte teljességgel a REM-fázisokra korlátozódik.

Ezek a megfigyelések nyilvánvalóan az álom és az őrültség kapcsolatának egy újszerű megfogalmazását teszik lehetővé. A kapcsolat minden bizonnyal létezik, kimutatott, de egyelőre még nem világos, hogy milyen összefüggés van a REM-alvásban vagy -álommódban működő agy és a szkizofrénia mechanizmusa között.

A 6. FEJEZET ÖSSZEFOGLALÁSA

A generalizált szorongás igen gyakran társul inszomniával. Gyakorlatilag az inszomnia különböző formái a generalizált szorongás gyakori tünete, bár nem egyértelműen tisztázottak a finomabb eltérések a szorongó betegek alvásában. A hosszú felezési idejű benzodiazepinek ilyen esetekben hatékonyak, mert szedatív hatásuk mellett a nappali anxiolízisben is szerepet játszanak.

A pánikbetegek alvásában a mély (NREM 4.) szakaszok csökkent mértékéről, az alvásciklusok gyakori megszakadásáról, az alvás közbeni légzés szabálytalanságairól és mikroapnoés epizódokról számoltak be. Egyes súlyosabb esetekben éjszakai (alvásból való ébredéssel induló) pánikrohamok is fellépnek.

A poszttraumás stresszbetegek kínzó visszatérő rémálmokról panaszkodnak, és REM-alvás közben fokozott mozgásos nyugtalanságot tanúsítanak.

A depresszió sok nagyon jellegzetes alvásmódosulással jár együtt. Ezek: a delta-hullámú alvás deficitje, a rövid REM-latencia, a kóros REM-alvásmegoszlás és a siető (előretolt) cikadián ritmus. Tartós fizikai vagy farmakológiai REM-megvonás, akut teljes alvásmegvonás vagy az éjszaka második felének ébren töltése antidepresszív hatású. A téli depresszió, a gyermekkori depressziók és a bipoláris affektív kórképek depressziós fázisai hiperszomniával társulnak.

A szkizofrénia is inszomniával jár, de még nem egyértelműen tisztázott, hogy a mély vagy a felületes alvászakaszok hiánya jellemző erre a kórképre. A szkizofrén betegek és a szkizofréniaira hajlamos személyek álmai és NREM-alvás közbeni mentális tevékenységei kevésbé térnek el egymástól, ami az álomélet „elszabadulásának” érdekes, de mindmáig biológiai terminusokban kevésbé megerősített hipotézisét veti fel.

7. PSZICHOFARMAKOLÓGIA

A szóban forgó jelenségkör gyógyszeres befolyásolásának lehetőségeiről, módszereiről, előnyeiről és hátrányairól szóló fejezet a téma bemutatási módjából önként adódik. A pszichofarmakológia az a kutatási terület, amely az agy működéséről szóló tudásunkat a leginkább előmozdította és az interdiszciplináris szemléletet lehetővé tette. A pszichofarmakológiát éppen ezért helyesebb a gyógyszerteran sajátos területének, és nem önálló tudományos diszciplínának tekinteni. Ezen a kutatási területen olyan széles körű implikációkkal rendelkező kísérleti eredmények születtek és születnek, amelyek a hagyományos biológiai és pszichológiai tézisek újrafogalmazását kívánják meg.

Elméleti jelentőségén túl az alvás és az álmok gyógyszeres befolyásolása természetesen gyakorlati kérdéseket is fölvet. Számos olyan gyógyszer és élvezeti szer, amely nem elsősorban az alvás befolyásolására hivatott, egyben az alvásban is változásokat idéz elő. Ezek a hatások egyes esetekben kibővítik, máskor meg leszűkítik vagy korlátozzák az illető szer alkalmazásának lehetőségeit. Másrészt viszont az is egyértelmű, hogy a nem pszichotrop gyógyszerek is számottevően befolyásolhatják az alvás folyamatát (Novák és Shapiro, 1997).

7.1. Benzodiazepin-származékok

7.1.1. HATÁSMECHANIZMUS

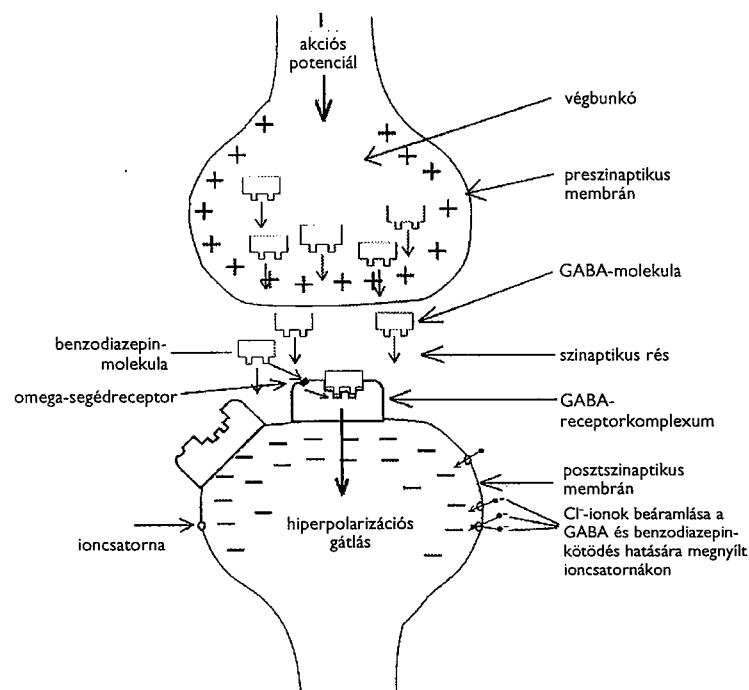
A benzodiazepinek felfedezése és hatásmechanizmusuk tisztázása a pszichofarmakológiai kutatás legnagyobb sikerei közé tartozik. Az első benzodiazepint, a klórdiazepoxidot Sternbach szintetizálta Svájcban, 1956-ban; azóta több mint 50 benzodiazepin típusú készítmény van forgalomban, amelyek közül egyesek anxiolitikumként, mások elsősorban altatóként, ismét mások pedig mindkettőként beválnak.

Hatásmechanizmusuk tisztázásában fontos volt a benzodiazepin-receptorok kimutatása az agyban (Möhler és Okada, 1977). Ezekről az omega-receptoroknak is nevezett struktúrákról kiderült, hogy a GABA-A-receptorkomplexum részei, és funkciójukat tekintve segédreceptorok, vagyis a GABA-kötődés esetén fokozzák a GABA gátló hatását: benzodiazepin-molekula egyidejű jelenléte esetén azonos mennyiségű GABA erőteljesebb Cl^- -ion beáramlást, tehát erőteljesebb hiperpolarizációs gátlást idéz elő. Az omega-receptorok ilyen működését alloszterikus modulációnak is nevezik (Bánki, 1992).

A benzodiazepinek hatásmechanizmusa ismeretében fölvetődik a kérdés, hogy milyen endogén ligandok kötődnek az omega-receptorokhoz? A vizsgálatok először egy peptidszerkezetű endogén ligandot, a DBI-t (Diazepam Binding Inhibitor), majd annak több származékát – köztük a tribulint – azonosították. Ezekről azonban kiderült, hogy bár az omega-receptorokhoz kötődnek, de a benzodiazepinokkal ellentétes hatásúak, vagyis ún. inverz agonisták (a GABA hatást csökkentik). Mindaddig nem sikerült egyértelműen azonosítani egy omega-receptor-specifikus és -agonista hatású endogén ligandot. A szintetikusan előállított flumazenil az omega-receptorok specifikus antagonistája, és mind az agonisták (benzodiazepinek), mind az

inverz agonisták hatását kivédi, a gyakorlatban pedig a benzodiazepin-mérgezés ellenszereként vált be.

A benzodiazepin (omega)-receptorok tehát egy bonyolult szabályozást tesznek lehetővé. Az említettek alapján ugyanis a



7.1. ábra. A GABA-molekulák kötődése a GABA-receptorkomplexumokhoz inhibitoros posztzinaptikus potenciálokat, bizonyos ponton túl pedig a posztzinaptikus membrán hiperpolarizációs gátlását idézik elő. Ezáltal csökken a posztzinaptikus membrán érzékenysége a más neuronok irányából érkező excitatorikus hatásokkal szemben. A nyugtatóként és altatóként használt benzodiazepin készítmények hatóanyagainak molekulái a GABA-receptorkomplexum (omega)-segédreceptoraihoz kötődnek, és fokozzák a GABA gátló hatását, önmagukban azonban nem befolyásolják az ingerületvezetést

benzodiazepin-receptorok három különböző receptor állását különíthetjük el, ami meghaladja a hagyományos agonista-antagonista kettősség által megszabott kereteket. A receptor-molekulákhoz a benzodiazepin-származékok módjára kötődő vegyületek az agonista receptorállásnak felelnek meg, ami hatását tekintve a GABAerg gátlás facilitálását idézi elő. Az olyan endogén ligandok, mint a DBI vagy a tribulin viszont az előbbivel ellentétes receptorállásnak megfelelő kötődést tesznek lehetővé, vagyis ugyanazon receptor működésbe lépése ez esetben nem fokozza, hanem csökkenti a GABAerg gátlást. Ez utóbbi inverz agonista és előbbi agonista receptorállás között van a receptor nullpontja (set point). Az ennek megfelelő kötődés semleges, antagonistá hatású, mind az agonisták, mind az inverz agonisták hatását blokkolja.

Egyelőre még tisztázatlan tényezők elvezethetnek a receptor-állások eltolódásához (receptor shift), ami által például a semleges antagonistá flumazenil inverz agonistává (stimulánssá, a GABA hatást csökkentővé), egyes benzodiazepinek pedig semleges antagonistává válhatnak. A jelenség patofiziológiai vonatkozásait további kutatásoknak kell tisztázniuk.

Az omega-receptoroknak az idők folyamán mintegy öt al-típusát azonosították. A legtöbb benzodiazepin-molekula ezekkel szemben nem szelektív, és csak újabban tettek kísérletet olyan szelektív készítmények előállítására, amelyek csupán bizonyos típusú receptorokhoz kötődnek, és a mellékhatások szempontjából kedvezőbbek.

7.1.2. HATÁSOK, MELLÉKHATÁSOK, FARMAKOKINETIKA

A nem szelektív benzodiazepin-származékok legfontosabb hatásai az anxiolitikus, a szedatív és a hipnotikus hatás, az amnesztikus, az izomrelaxáns és az antikonvulzív hatás (Bitter és Rihmer, 1989). Ezek közül elsősorban az anxiolitikus, a sze-

datohipnotikus és az antikonvulzív hatást használják ki terápiásan; az izomrelaxáns hatás csak ritkán jön szóba.

A benzodiazepineknek és más feltételezett anxiolitikus hatású (kísérleti) farmakonoknak a szorongásra gyakorolt hatását olyan állatkísérletekben vizsgálják, ahol a kísérleti egyedeket előzetesen passzív elkerülési tanulásnak vetették alá, vagyis valamilyen averzív ingerrel csökkentették a vizsgált reakció gyakoriságát. A benzodiazepinek képesek feloldani ezeket a tanult gátlásokat és növelni a szóban forgó reakciók gyakoriságát. Ez a specifikus anxiolitikus (vagy deinhibíciós) hatás kísérletileg elkülöníthető a szedatohipnotikus hatástól, és vele szemben tolerancia sem fejlődik ki (Bitter és Rihmer, 1989).

Az anxiolitikus hatás az emberre is maradéktalanul érvényes és a legkülönfélébb szituációkban megnyilvánul. Paradox benzodiazepin reakció, vagyis a szorongás által fékentartott agresszió és pszichomotoros agitáció főleg idősebb korban és az ingerlékeny alaptermészetű betegek között fordul elő. Ez utóbbi a deinhibíciós hatás egyik sajátos megnyilvánulási formája.

A szedatohipnotikus hatáshoz általában nagyobb dózisokra van szükség. Ennek a centrális aspecifikus depresszív hatásnak az állatkísérleti modelljében a kísérleti egyedek egy pedál lenyomására vagy más operánsan kondicionált válaszra kapnak jutalmat. Ezeknek az operánsan kondicionált válaszoknak a gyakoriságát képesek csökkenteni a benzodiazepinek a deinhibíciós hatáshoz szükséges dózisonál jóval nagyobb dózisban (Bitter és Rihmer, 1989).

A szedatív és a hipnotikus hatások fogalmai azonban nem egyértelműek és magukon viselnek bizonyos tudománytörténeti vonásokat (Knoll, 1987). Sem a szedatív, sem pedig a szedatohipnotikus hatás nem kapcsolatos a benzodiazepinek hatásmechanizmusával, ezeket a fogalmakat ugyanis teljesen empirikus úton a barbiturátok hatásának leírására alkották meg.

„Szedato-hipnotikumoknak nevezzük azokat a vegyületeket, amelyek kis adagban szedatív (nyugtató), nagyobb adagban hipnotikus (altató) és igen nagy dózisban narkotikus hatást fejtenek ki.

Szedatív hatáson a központi idegrendszer ingerlékenységét, az idegfeszültséget, a pszichomotoros nyugtalanságot csökkentő hatást értjük, a fizikai és szellemi teljesítőképesség épen hagyása mellett.

Hipnotikus hatása az olyan vegyület, amely a fiziológiás alvás folyamatainak bekövetkezését elősegíti, az alvást elmélyíti, esetleg megnyújtja, ugyanakkor altató dózisban a felébredés után nem okoz erős és tartós központi idegrendszeri depressziót" (Knoll, 1987, 147. o.).

A fenti meghatározások alapján tehát a szedatív (nyugtató, idegfeszültséget csökkentő) hatás elkülöníthető a hipnotikus vagy altató hatástól. Nem világos azonban a szedatív és az anxiolitikus hatások közötti minőségi különbség. Az utóbbiban hangsúlyosabb a deinhibíció jelensége, de az állatkísérletek és a klinikai gyakorlat mégsem tudja egymástól élesen elkülöníteni a szedációt és a szorongásoldást (Knoll, 1987). Újabban a szedáció fogalmát a hipnotikus hatással együtt tárgyalják és elkülönítik az anxiolitikus hatástól. Ezáltal a szedatív hatás egyre inkább az álomosság jelenségkörébe kezd tolódni, ami kifejezi a terminológiai zűrzavar mögött rejtőző probléma lényegét, hogy ti. a GABAerg transzmisszió kismértékű fokozása a szorongást oldja (anxiolitikus), és ez a hatás specifikusnak mondható, de a bizonyos határokon túli fokozás centrális aspecifikus depresszív hatásba csap át. Megfelelő farmakokinetikai tulajdonságú benzodiazepin-készítmény kiválasztása esetén azonban a hipnotikus hatás fog kihangsúlyozódni.

Elsősorban azoknak a benzodiazepin-származékoknak van kifejezett hipnotikus hatásuk, amelyeknek a plazmakoncentrációja gyorsan emelkedik (ezáltal segítik az elalvást, csökkentik az alváslatenciát), és viszonylag gyorsan is süllyed, miáltal nincsenek reziduális hatásaik (reggeli kábultság, letargia stb.). Ezt a sajátosságot a reziduális frakciónak nevezett hányados fejezi ki (Bitter és Rihmer, 1989). A reziduális frakció a gyógyszer beadása után 12 órával mért plazmakoncentráció (C_{12}) és a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) aránya (C_{12}/C_{max}). A 0,3 alatti reziduális frakciójú készítmények jó altatószerek, a 0,66

fölöttiek elsősorban anxiolitikumként használhatók. A két szélső érték közötti vegyületek az ún. hipnoanxiolitikumok, amelyek oldják a szorongást, de valamelyest az alvás létrejöttét és lefolyását is elősegítik.

Ezen a globális mutatón túl, az altatók csoportján belül több más farmakokinetikai jellemző is számításba jön az alvászavar egyénre szabott kezelésének megtervezésében. Ilyenek a felszívódás gyorsasága, a felezési idő (a bevétel és a maximális plazmakoncentráció felére csökkenése között eltelt idő), valamint a minimális hatékony vérszint és bekövetkezésének a bevételtől számított ideje (Köves és Halász, 1992).

A hosszú és rövid felezési idejű altatók különböznek egymástól az általuk okozott mellékhatások jellegében. A hosszú felezési idejű, vagyis a szervezetből lassan kiürülő benzodiazepinek reziduális hatásokkal (a fent felsorolt hatások napközbeni jelentkezésével) és az ide tartozó ún. hangover effektussal (nappali álomossággal), az ultrarövid felezési idejű készítmények a vákuumeffektussal (a hatás lecsengése utáni éjszakai ébredéssel) okozhatnak problémát. Az eliminációs-felezési idő kérdését tovább bonyolítja a májban képződő aktív metabolitok hatása és farmakokinetikája. A legtöbb eddig ismert benzodiazepin-molekula aktív metabolitjának felezési ideje jóval meghaladja az anyavegyület felezési idejét, miáltal ismételt bevétel esetén progresszív kumuláció és ennek megfelelő hatás jelentkezhet. Vannak azonban kivételek is (a midazolam felezési ideje például 2–4 óra, aktív metabolitját viszont csak 0,5–1 órás felezési idő jellemzi), mint ahogy aktív metabolit nélküli benzodiazepineket is ismerünk (pl. nitrazepam, cinolazepam, temazepam, lorazepam stb.). Az anyavegyületek és az aktív metabolitok farmakokinetikája alapján Köves és Halász (1992) négy csoportba osztották a benzodiazepineket.

1. Hosszú felezési idejű vegyületek, hosszú felezési idejű aktív metabolitokkal (diazepam, klórdiazepoxid, klorazepat, prazepam, medazepam, flurazepam, klobazam).

2. Közepes, illetve rövid felezési idejű vegyületek aktív metabolitokkal (flunitrazepam, estazolam, bromazepam).

3. Közepes, illetve rövid felezési idejű vegyületek aktív metabolitok nélkül (nitrazepam, lorazepam, temazepam, lormetazepam, oxazepam, cinolazepam).

4. Ultrarövid felezési idejű vegyületek rövid felezési idejű aktív metabolitokkal (triazolam, midazolam).

A benzodiazepin típusú altatók csökkentik az éjszakai ébredések számát és időtartamát, növelik az alvással töltött idő és az ágyban eltöltött idő arányát, valamint magát az összalvásidőt is. A hatások erőteljesebbek az inszomniás páciensekben, ráadásul náluk az alváslatencia is csökken, tehát normalizálódik. Kedvezően befolyásolják a nappali alvást is, amikor erre szükség van (pl. éjszakai műszak), és nem állítják át a cirkadián ritmust sem, ezért átmenti jelleggel jól használhatóak. Az alvásfázisokra gyakorolt hatásaik tekintetében a benzodiazepinek csökkentik a NREM-alvás 1. stádiumának mennyiségét, növelik a 2. stádiumét és a nagy frekvenciájú alvási orsókat az EEG-ben. Sajnos a NREM-alvás mély 3. és 4. szakaszait, valamint a delta-hullámok amplitúdóit csökkentik. Egyes esetekben a REM-alvástartományt is csökkentik, de ennél gyakoribb a REM-alvás fázisos jelenségeinek megritkulása. Az utóbbi hatások miatt hirtelen elhagyásukkor REM-rebound lép fel (Buysse, 1991; Feinberg, Maloney és Campbell, 1995).

Az altató hatás többnapos vagy hetes kezelés esetén is fennmarad. Tolerancia elsősorban a rövid ideig ható (short-acting) készítményekkel szemben fejlődik ki (pl. triazolam, oxazepam, alprazolam), a hosszú felezési idejű benzodiazepinek (pl. flurazepam) hatása tartósabb, és ezekkel szemben tolerancia csak hosszabb kezelés esetén jelentkezik. Ez utóbbi készítményeknek azonban reziduális hatásaik is vannak (l. alább).

Hirtelen elhagyásukkor REM-rebound és rebound inszomnia keletkezik, ami a kezelés folytatására sarkallja a beteget. A benzodiazepinek elhagyásának ezért fokozatosnak kell lennie,

ami szükségességét a kezelés alatt álló személlyel meg kell beszélni (Bitter és Rihmer, 1989; Buysse, 1991; Steinberg, Brenner és Kauert, 1986).

A benzodiazepin típusú altatók leggyakoribb reziduális hatása az álmoság (Buysse, 1991). A nappali álmoság a hosszú felezési idejű, ún. lassan ható altatók esetén erősebb, de ebben a tekintetben az egyes készítmények jelentősen eltérnek. A reziduális nappali álmosággal szemben a kezelés folytatása esetén tolerancia fejlődhet ki.

A nem kívánt hatások közé tartozik a pszichomotoros teljesítmények romlása, ami elsősorban a gépkocsivezetői alkalmasságot kérdőjelezi meg a benzodiazepin kezelés alatt álló ambuláns betegnél. A pszichomotoros teljesítmények romlása nem erőteljes, de speciális tesztekkel kimutatható, és ez is inkább a hosszú felezési-eliminációs idejű készítmények használata esetén hangsúlyosabb. Nem mutatták ki egyértelműen, hogy a terápiásan adagolt benzodiazepinek fokozzák a közlekedési baleseteket; mivel maga a gépkocsivezetés a speciális pszichomotoros tesztekkel komplexebb feladat, az egyes készítményeket valószínűleg szimulációs helyzetekben volna ajánlott kipróbálni (Bitter és Rihmer, 1989). Az azonban egyértelmű, hogy az önmagában ártalmatlan, kis mennyiségű alkohol erőteljesen potenciózza a benzodiazepinek legtöbb hatását, köztük a pszichomotoros koordinációs teljesítmények romlását is. Ezzel szemben a koffein nagymértékben ellensúlyozza a benzodiazepinek ilyen irányú hatását.

A benzodiazepin terápiának a memóriefunkciókra gyakorolt hatása szintén a nemkívánatos mellékhatások csoportjába tartozik. A benzodiazepinek által okozott anterográdnál amnéziát és a tanulási képesség romlását az emlékezeti konszolidáció károsodásával magyarázzák (Buysse, 1991), és a szakirodalomban kognitív toxicitásnak nevezik (Bitter és Rihmer, 1989). Az ultrarövid hatású benzodiazepin típusú altatók bevitelét gyakran amnéziás periódus kíséri. Az intravénás benzodiazepin-adagolás hasonló hatású. A hosszabb eliminációs idejű készítmé-

nyek által okozott kognitív toxicitás tartósabb, de nem olyan erős. A koffein nem ellensúlyozza a kognitív toxicitást, az alkohol viszont jelentősen potenciózza azt.

A pszichomotoros teljesítménydeficittel összefüggésben áll a benzodiazepinek centrális eredetű izomrelaxáns hatása. Ebből kifolyólag a benzodiazepin-terápia myasthenia gravisban vagy alvási apnoéban szenvedő betegeknél ellenjavalt. Az alvási apnoe tüneteit a benzodiazepinek – izomrelaxáns hatásuknál fogva – fokozzák. Bár ezek a betegek, amúgy is kóros álomosságban szenvednek, tehát nem igényelnek altatót, előfordulhat, hogy szorongásoldás céljából írják fel nekik különböző benzodiazepin készítményeket. Ilyen esetekben (és myasthenia gravisban) az anxiolitikumok újabb változatai (az azaspirodekane-dionok) használhatók, amelyek 5-HT_{1A} (auto)receptor agonisták és nincs izomrelaxáns hatásuk. Ilyen szerek a buspiron, a gepiron stb. (l. alább).

A benzodiazepinek izomrelaxáns hatása azonban kellemetlen mellékhatássá válhat olyan idősebb személyeknél, akik ugyan nem szenvednek alvási apnoéban, de arra hajlamosak, és ez a hajlamuk altatók használata mellett kifejeződésként. Ilyenkor a gyakori apnoés epizódok miatti alvásfragmentáció nappali álomságot fog előidézni, amit tévesen az altató reziduális hatásának tulajdonítunk. Ilyen problémákban ígéretesnek tűnik a melatonin-terápia, amit tudtommal hasonló szempontból még nem teszteltek.

Végül a benzodiazepineknek antikonvulzív (antiepileptikus) hatásuk is van. Gátolják a görcsaktivitás szubkortikális terjedését, antagonizálják a pikrotoxin- és a penta-metilén-tetrazol-görcsöket, de kevésbé hatékonyak a sztrichningörcsökkel és az elektrookkival szemben (Knoll, 1987).

A benzodiazepinekkel szembeni tolerancia először az antikonvulzív és az izomellazító hatás kapcsán alakul ki. A szedatohipnotikus hatásukkal szembeni tolerancia hosszabb idő múlva jelentkezik. Nem észleltek toleranciát az anxiolitikus hatással szemben.

Ma már egyértelműen bebizonyosodott a benzodiazepin-dependencia jelenségének léte; hosszú ideig benzodiazepin-kezelés alatt álló állatokban a benzodiazepin-antagonisták (pl. flumazenil) intenzív megvonási tüneteket provokálnak. Emberben a tartós benzodiazepin-kezelés hirtelen elhagyása után az alábbi megvonási tünetek lehetségesek (Bitter és Rihmer, 1989):

- a) feszültség, nyugtalanság,
- b) ingerlékenység,
- c) tremor,
- d) izzadás,
- e) tachikardia,
- f) gasztrointesztinális tünetek: hányinger, hányás, diaré vagy obstipáció,
- g) fejfájás,
- h) izomfeszülés, izomgörcs,
- i) fokozott zaj- és fényérzékenység, tinnitusz,
- j) alvászavar,
- k) deperszonalizációs élmények,
- l) hangulati zavarok (mániás szindróma is előfordulhat, nem csak depressziós),
- m) ritkán: epilepsziás rohamok, pszichotikus reakciók.

Amennyiben rövid felezési idejű altatót használunk, akkor a fenti tünetlistából inkább csak az alvászavar, vagyis a rebound inszomnia és a REM-rebound fog jelentkezni, és az is csak a tartós kezelés hirtelen elhagyásakor.

7.1.3. ORVOSI FELHASZNÁLÁS

Bár a napjainkban használt altatók legnagyobb része benzodiazepin-származék, a benzodiazepinek mégsem mondhatók specifikus altatóknak. Széles körű farmakológiai és klinikai hatásukat elsősorban farmakodinamikai sajátosságaik módosítása ré-

vén igyekeznek különválasztani. Szorongásoldás céljából hosszú eliminációs idejű és magas reziduális frakciójú készítmények alacsony dózisait használják, altatóként pedig az ún. „short acting”, tehát rövid hatástartamú és alacsony reziduális frakciójú készítmények válnak be (Scherschlicht, 1986).

Mint láttuk, a benzodiazepinekkal szemben tolerancia és dependencia alakulhat ki, ezért kúraszerű alkalmazásuk 2–4 hónapnál hosszabb ideig mindenképpen ellenjavallt, sőt vannak olyan vélemények is, amelyek szerint ezt a határt a négyhetes kezelési időtartamnál kell meghúzni (Roth, 1996). A legnagyobb szolgálatot egyértelműen az átmeneti alvászavarok és kényszerű nappali alvás körülményei között tehetik. Ez utóbbi esetben használatuk mellett szól, hogy nem állítják át a circadián ritmust, ezért a körülmények normalizálása után könnyű visszatérni az éjszakai alváshoz.

A benzodiazepin-altatók alkalmazásakor az inszomniák kezelésében nemcsak az inszomniás panasz típusára (elalvási, átalvási nehézség, korai ébredés), hanem a beteg életvitelére is tekintettel kell lennünk. Nyilvánvaló, hogy az átalvási zavarban vagy korai ébredésben az ultrarövid felezési idejű szerek kevésbé használhatók, de azt is szem előtt kell tartanunk, hogy a szellemi munkát vagy más, fokozott éberséget igénylő tevékenységet folytató pácienseknél a nappali álmoság nem kívánatos, sőt veszélyes is lehet. Ennek alapján az eltérő farmakokinetikájú vegyületek indikációs területének egyrészt a professzionálisan aktív és inaktív betegek csoportjai szerint kell elkülönülnie, másrészt pedig a többműszakos munkakörökben dolgozó személyek igényeinek leginkább megfelelő benzodiazepinekre is rá kell mutatni (Köves és Halász, 1992). Az ilyen többszempon্তু felosztás szerint a hosszú hatástartamú benzodiazepinek (nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, klorazepat) elsősorban a professzionálisan inaktív és/vagy szorongó páciensek esetében indikáltak, ezek ugyanis kedvezőbbek a dependencia, a tolerancia és az esetleges megvonási tünetek szempontjából, ugyanakkor ezeknél a betegeknél a napközbeni élet-

vitelt sem zavarják. A szorongással küszködő személyeknél megvan az az előnyük is hogy egyúttal anxiolitikus hatásúak is. Mind az elalvási- és átalvási zavarok, mind a korai ébredés esetében beválnak.

Az aktív szellemi és/vagy fizikai életet élő betegeknél azonban a reziduális hatások, különösen pedig a nappali álmoság (hangover-effektus) zavaróak lehetnek. Ezért náluk elsősorban a rövid hatástartamú szerek használhatók (temazepam, lormetazepam, cinolazepam). Ezek mindhárom tünet kezelésében beválnak, mert hatástartamuk megközelítőleg lefedi az éjszakai alvásnak megfelelő periódust. A csak elalvási nehézségekkel küszködő, szellemi és fizikai szempontból aktív betegeknél viszont az ultrarövid hatástartamú triazolam vagy midazolam is használható.

A többműszakos munkakörök alkalmazottjai professzionális szempontból aktívak, ezért náluk is elsősorban a rövid, illetve ultrarövid hatástartamú a kedvező, nyilván az alváshoz szánt időtartam kezdetén történő bevétel esetén.

A benzodiazepin típusú altatók továbbfejlesztése céljából jelenleg olyan szelektív készítményekkel kísérleteznek, amelyek csak bizonyos típusú omega receptorhoz kötődnek, amiktől a mellékhatások elkerülését várják. Ilyen szelektív omega-1-receptor specifikus ligand például a zaleplon, amely 20 mg-os napi dózisban fokozza az öszszalvásidőt (Dietrich és Farr, 1995). További kutatások tárgya, hogy a hipnotikus hatás milyen mértékben különíthető el az anxiolitikustól vagy az izomrelaxánstól, esetleg az amnéziástól, a szelektív ligandok előállítása útján.

Az anxiolitikus és hipnotikus hatásukon kívül a benzodiazepineket antiepileptikumokként (pl. status epilepticusban), ritkán izomrelaxánsként (a dizepamot) és akut pszichostimuláns intoxikációkban (pl. amfetamin- vagy koffein-intoxikáció) alkalmazzák.

7.2. Zolpidem


Az omega-receptorok altípusait vizsgálva sikerült megállapítani néhány fontos összefüggést, ami újabb altatók előállítását teszi lehetővé. Az omega-1-receptorok szelektív aktiválása ugyanis a hagyományos benzodiazepinekével megegyező mértékű szedatohipnotikus hatással bír, de nincsenek az izomtónusban és a motoros koordinációban észlelt nemkívánatos mellékhatások, sőt a benzodiazepin-terápiára jellemző tolerancia, fizikai dependencia és az elvonási tünetek is elmaradnak (Sanger és mtsai, 1994; Uden, 1994).

A zolpidem egy nem benzodiazepin szerkezetű, szelektív omega-1-agonista hatású hatékony altató. Gyógyszerterületen az imidazopiridinek csoportjába sorolható. Állatkísérletekben kimutatták, hogy sem tolerancia, sem pedig fizikai dependencia nem alakul ki vele szemben, sőt 180 napos folyamatos kezelés abbahagyása után sem jelentkeznek elvonási tünetek (Uden, 1994). E tulajdonságai miatt a zolpidem hatékony és biztonságos altatónak mondható.

Időskorban 5, egyébként 10 mg-os dózisokban hatékony, farmakokinetikáját a többszörös használat, illetve a haloperidol, cimetidin, ranitidin, klórpromazin, varfarin, digoxin vagy flumazenil együttes adagolása nem befolyásolja. Az omega-receptor-antagonista flumazenil azonban nyilvánvalóan ellensúlyozza a zolpidem hipnogén hatását. Az imipramin és a zolpidem együttes adagolása anterográd amnéziát okozott az önkéntes vállalkozókban (Salva és Costa, 1995).

Egy nemrég elvégzett 22 tanulmányra és 1984 inszomniával küszködő személyre kiterjedő metaanalízis szerint a zolpidem a benzodiazepinekkel megegyező mértékben csökkenti az alváslatenciát és az éjszakai ébredések számát, javítja az alvás folyamatosságát és növeli az összidejét (Nowell és mtsai, 1997).

A zolpidem nagyon ígéretesnek látszik a benzodiazepinekkel



sanofi~synthelabo

Stilnox®

ZOLPIDEM 10MG

Új korszak az alvásterápiában

- GYORSAN ÉS HATÉKONYAN ALTAT
- TERMÉSZETES ALVÁST BIZTOSÍT
- TOLERANCIA ÉS DEPENDENCIA VESZÉLYE NÉLKÜL

CHINOIN Rt. - a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja
1045 Budapest, Fő utca 1-3. - Tel: 369-0900 - Fax: 369-0291

CHINOIN

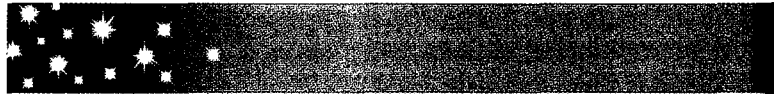
PROZAC®

fluoxétine hydrochloride

Hatékony a depresszió akut és fenntartó kezelésében

Biztonsággal adható, mert

- jól tolerálható⁴
- mellékhatás profilja kedvező⁵
- véd a diszkontinuációs szindrómával szemben⁶



Prozac rövidített alkalmazási előírás

A fluoxétin a szerotonin újratelítetlenség szelétől gátolja. A fluoxétin eliminációs felezési ideje 4-6 nap, aktív metabolitja, a norfluoxétin 4-16 nap. **Hatóanyag:** 20 mg fluoxétinum kapszulaként, 200 mg fluoxétinum 70 ml oldatban (20 mg = 5 ml). **Jellegzetes:** Depresszió (szorongással vagy anélkül), obszessív-kompulzív betegség (kényszerbetegség) és bulimia nervosa. **Ellenjavallatok:** Fluoxétin-toleránság; MAO-gátló kezeléssel kombinálva, vagy a MAO-gátló kezelés leállítását követően legalább 14 napig; fluoxétin-kezelést követően legalább 5 hétig nem szabad MAO-gátló kezelést kezdeni. **Terhesség, szoptatás:** gyermekkor alkalmazásának biztonságos és hatásos volta még nem bizonyított. **Adagolás:** Szájon át, aljletti kezdő adagja mind depresszióban, mind obszessív-kompulzív betegségben napi 20 mg, amit lehetőleg a reggeli étkezés melletti bulimia nervosa-ban napi 60 mg; legnagyobb napi adagja 80 mg. **Mellékhatások:** gyengeség, allergiás reakciók, pánik, hasmenés, hányinger, étvágytalanság, dyspepsia, anorexia, szájszárazság, bőrvérzések, fejfájás, szorongás, szédülés, álmatlanság, idegesség, aluszékonyság, tremor, csökkent libido, ataxia, ártalmatlan, viszketés, bőrkirritás, látászavar, vizeletürítési zavar. **Gyógyszerműködés/hatások:** MAO-gátló; ciklikus antidepresszánsok; lítium, diazepam; plazmatiterápiához kötődő gyógyszerrel együtt; a fluoxétin adagja a PASOIDE által meghatározott; egyéb gyógyszerek; biokémia. **Figyelmeztetés:** Depresszióban a fluoxétin teljes terápia hatásának kifejtése a kezelés 2-4. hetén is eltarthat. Kényszerbetegségben a kedvező hatás megkezdése általában 4-8 hét után jelentkezik. Az 5-hetnél hosszabb kezelés a depresszió megújulásával járhat. A fluoxétin elhagyásánál a diszkontinuációs szindrómák megelőzése érdekében a kezelés leállítását követően legalább 5 hétig nem szabad MAO-gátló kezelést kezdeni.

kezelt betegek farmakoterápiájának hirtelen vagy folyamatos megváltoztatásában. Kimutatták például, hogy a krónikus flunitrazepam-kezelés alatt álló inszomniás betegek megvonási tünetek nélkül át tudnak térni a zolpidem-terápiára, ami a két gyógyszercsoport mellékhatásai közötti különbség figyelembevételével nagyon fontos eredménynek mondható (Genton, Blin és Borderies, 1994).

További vizsgálatok során sikerült igazolni, hogy a zolpidem stabilizálja az alvás folyamatát. Így például ellensúlyozza a koffein-inszomniát (Walters és mtsai, 1994), a közlekedési zaj okozta alvási nehézségeket (DeRoock, Cluydts és DeCock, 1994), és az alvás mikrostruktúrájára, a ciklusosan váltakozó mintázatra is stabilizáló hatást fejt ki.

7.3. Barbiturátok

A benzodiazepinek felfedezése előtt barbiturátokat használtak az inszomniás tünetek enyhítésére és nyugtatás céljából. Ezek közül néhány ma is forgalomban van, jóllehet használatuk nem indokolt, és a benzodiazepineknel veszélyesebbek is.

A barbiturátok hatásmechanizmusa és hatásai részben megegyeznek a benzodiazepinekével. Szintén a GABA-A receptor-komplexum receptoraihoz kötődnek. A barbiturát-receptorok azonban, az omega-receptorokkal ellentétben, közvetlenül nyitják a sejtmembrán Cl⁻-ioncsatornáit, tehát ez esetben a hiperpolarizációs gátlás kialakulásához nincs szükség idegimpulzusra, vagyis GABA felszabadulásra és kötődésre (Bánki, 1992). Valószínűleg ezzel a mechanizmussal, de feltehetőleg közvetlen membránhatások igénybevétele útján is, a barbiturátok csökkentik a neuronok ingerlékenységét, növelik az ingerküszöböt és megnyújtják a depolarizációt követő refrakter periódust (Knoll, 1987).

A barbiturátok hatásai közül a legkifejezettebbek a szedatohipnotikus, az antikonvulzív, az izomrelaxáns és az emlékezet-károsító hatások. Bár szedatív hatásuk jelentős, és emiatt kis adagokban nyugtatóként is alkalmazhatók, távolról sem olyan hatásos anxiolitikumok, mint a benzodiazepin-készítmények.

A barbiturátok a benzodiazepinekhez hasonlóan csökkentik az alváslatenciát, a mély, delta-hullámú alvás arányát és a REM-arányt, viszont növelik az összalvásidőt. A barbiturát hatásra kialakuló alvás azonban jelentősen eltér a fizioológiástól: a mélyalvás és a REM-alvás csökkenése erőteljes, továbbá az EEG-ben a normál alvásban nem tapasztalható hullámok jelennek meg. A REM-arány csökkenésével szemben tolerancia fejlődik ki (Röder-Wanner, Kern és Wolf, 1986).

Nagy dózisú barbiturátszármazék intravénás adagolása narkózist vált ki, ezért a barbiturátokat a benzodiazepinekkel szemben az aneszteziológiában is alkalmazzák. Antikonvulzív hatásuk bizonyos rezisztens epilepsziaformák kezelésében kamatoztatható.

Sajnos a barbiturátokkal szemben gyorsan alakul ki tolerancia, ami részben az általuk a májban stimulált mikroszomális enzimekkel magyarázható. Mivel éppen ezek az enzimek végzik a gyógyszermolekulák bontását, érthető, hogy az enzimindukció gyors lebomlást és toleranciát idéz elő. Ez gyakran abúzushoz vagy függőséghez vezet, ami azért is veszélyes, mert ilyenkor az alkohollal szemben keresztolerancia mutatható ki (ugyanazok az enzimek bontják az etilalkoholt is).

Mivel a barbiturátok helyett hasonló hatásspektrumú, de jobb hatásfokú gyógyszereket (a benzodiazepineket) vezettek be, ezért alkalmazásuk egyre inkább háttérbe szorul, és elsősorban az intravénás narkózisra korlátozódik.

7.4. Egy új altató: a melatonin

Az előző fejezetekben több helyen, részletesen kifejtettük a melatoninnak a cirkadián ritmus szabályozásában játszott szerepét, valamint azt a nagyon valószínű kapcsolatot, amit a cirkadián ritmusok, a fényviszonyok és az alvás között a melatonin, mint neuroendokrin mediátor valósít meg. Ezekkel kapcsolatban többször fölmerült a melatonin hipnogén hatása (Heuvel, Fletcher és Dawson, 1995; Reid és Dawson, 1995; Kelly, Reid és Dawson, 1995; Heuvel és Dawson, 1995; Terlo és mtsai, 1995a, b), aminek terápiás hasznosítása az eddigi próbálkozások alapján járható út (Zhdanova és Wurtman, 1996; Garfinkel és mtsai, 1995).

Egyelőre még nincsenek egyöntetű vélemények a melatonin-terápiák dózistartományaival kapcsolatban. Terlo és mtsai (1995b) egy kísérletben szignifikáns mértékben hipnogén hatásúnak találták az 1 mg-os dózist, de kísérleteiket önkéntes vállalkozókkal végezték, és egyes vélemények szerint idős személyeknél ennél többre, 2-3 mg-ra van szükség (pl. Garfinkel és mtsai, 1995). Ezzel szemben Zhdanova és Wurtman (1996) mindössze 0,3 mg-os dózisokkal is ismételt sikerekről számolt be. Nyilvánvaló, hogy sokkal több kutatásra van szükség a megfelelő dózisok körülhatárolása céljából. Az eredmények összegzését megnehezíti, hogy a melatonin előállítás és kereskedelmi változatai nem megfelelően kontrolláltak, és talán túlságosan is kicsúsztak a hagyományos gyógyszergyártás és terjesztés jogi kereteiből.

A melatonin-terápia mellett szól viszont, hogy ebben a gyengén szabályozott helyzetben sem észleltek klinikailag releváns mellékhatást. Sőt a melatonin nem hipnogén természetű hatásainak legtöbbje kedvezőnek mondható: fokozza például az immunvédekezést, gátolja a CRH és a kortizol felszabadulását (stresszellenes hatás), enyhén antikonvulzív hatású, csökkenti a vérnyomást és a pajzsmirigy hatásait, és állatkísérletekben lassítja az öregedést.

Mindemellett az exogén melatonin nagy adagjai (3–5 mg), okozhatnak olyan mellékhatásokat, mint a fejfájás, a diszforia vagy a reggeli álmoság, de ezek a dózisok már a fiziológiás melatonin szint tízszeresénél is magasabb plazmaértéket idéznek elő.

A melatonininterápia mellett szól az is, hogy ez az alvás üzembehelyezésének a természetest nagyon megközelítő útja (a benzodiazepin-receptorokról például mindmáig nem derült ki, hogy mi közülük van a fiziológiás alváshoz), és hogy éppen azokban az esetekben sikeres, amikor az endogén melatonin-szintek csökkenése miatt alakul ki alvászavar, vagyis időskorban.

A melatonin stabilizálja és konszolidálja a cirkadián ritmusokat (Garfinkel és mtsai, 1995), máskor pedig, amikor arra van szükség, átállítja őket (Schwartz, 1997). Éppen ezért a benzodiazepineknél alkalmasabb kúraszerű szedésre, főleg időskorban, amikor a tobozmirigy melatonin-szintetizáló képessége csökken.

Az időskori inszomniákon kívül a melatonin másik fő indikációs területe a jet-leg jelenség gyors és sikeres leküzdésének problémája, amiben eddig szintén hatékonyan bizonyult. Természetesen a melatonin sem jó mindenre. Altató hatása nem olyan erős, mint a klasszikus hipnotikumoké, ezért nem használ például a súlyos krónikus inszomniákban, ahol a benzodiazepinek is elégtelenné váltak. Mivel a melatonin gyakorlatilag hormon, a szervezet viszonylag gyorsan képes lebontani és inaktíválni. A farmakológiai hatás ilyen irányú optimalizálása céljából jelenleg olyan melatonin-analógokat próbálnak ki, amelyek nagy affinitással kötődnek a melatonin-receptorokhoz, de a szervezetben a melatoninnál hosszabb ideig maradnak aktív formában.

Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a barbiturát – majd pedig a benzodiazepin korszak meghaladása után az altatók új, hatékonyabb, mellékhatásoktól mentes és a természetes alvást elősegítő változata(i) kerül(nek) majd forgalomba. A feltételezés megalapozottságát a további kutatásoknak kell eldönteniük, és erre talán nem kell sokat várni. Ez(ek) az altató(k), elsősorban az idős személyek álmatlanságában és nem az átmeneti alvászavarokban lesz(nek) hatékony(ak).

7.5. A narkotikumok és a művi altatás

Sebészi narkózist a múlt század közepe óta alkalmaznak sikeresen az orvosi gyakorlatban, ami nagymértékben hozzájárult a modern sebészet kialakulásához. A narkózis vagy általános érzéstelenítés az érzékelés, a mozgás és a tudatműködés reverzibilis felfüggesztődését jelenti, bár olyan eljárások is vannak, amelyek közben az utóbbi részlegesen megtartható (pl. a neuroleptanalgezia). Az érzékelés, a mozgás és a tudatműködés átmeneti felfüggesztődése fenomenológiai szempontból hasonlít a természetes alvás folyamatához, bár mint látni fogjuk, attól gyökeresen különbözik. A narkotikus hatású készítményeknek az érzékelést felfüggesztő hatása, a beavatkozás céljának megfelelően nagyon erőteljesnek és a fájdalomérzékelésre is kiterjedőnek kell lennie. Ennek megfelelően egy narkotikumnak legyenek hipnotikus, analgetikus és izomrelaxáns hatásai.

A narkotikumok hatásmódjára vonatkozó leginkább alátámasztott feltételezés az ún. lipoidteória (Knoll, 1987). E szerint az elmélet szerint a lipoidoldékony vegyületek azért hatásos narkotikumok, mert beépülnek a sejtmembránok lipoidrétegébe, és meggátolják a membrán kationforgalmát. Ennek következtében a narkotikumokkal szemben leginkább érzékeny sejtek, a neuronok, nem tudnak depolarizálódni és ingerületet vezetni, miáltal először a kérgi ingerületvezetés, majd a narkózis mélyítésekor a szubkortikális ingerületvezetés is felfüggesztődik. A narkózis veszélye többek között a nyúltagy ingerületvezetésének felfüggesztése, ami a légzőközpontok bénulása révén halált okoz.

A narkotikus állapot jellegzetes stádiumait elsősorban az éterrel kapcsolatban tanulmányozták, ezek a stádiumok azonban változó erősséggel más szerekkel véghezvitt sebészeti narkózisban is fellelhetők.

Az I. stádium a bódulat szakasza, amelyben a fájdalomérzékenység csökken, a bőr kipirul és kissé szaporább és szabály-

talánabb a pulzus. Az ebben a stádiumban történt eseményekre a páciens amnéziás. Az 1. stádium az öntudat elvesztéséig tart.

A 2. stádium a narkotikumok további adagolásakor jelentkezik. Ezt nevezik izgalmi szakasznak, mert ilyenkor erőteljes és kóros motoros és végtagi reaktibilitás jelentkezik, ami feltehetőleg a kéregnek a kéreg alatti központokra gyakorolt gátlásának a felfüggesztődésével áll kapcsolatban. A szakaszt a gyakorlatban előkezeléssel enyhítik, lefolyását pedig a narkotikumok további adagolásával gyorsítják. A szakasz végét az egyenletes légzőtevékenység kialakulása és a szemhéjzárási reflex eltűnése jelzi.

A 3. stádium a sebészi narkózis szakasza, amelyben a műtétek elvégezhetőek. A motoros és vegetatív izgatottság megszűnik. A szakaszt további 4 alszakaszra lehet osztani, amelyek közül a 2-es a legmegfelelőbb mélységű, a 3-as már a narkózis túl mély állapota, a 4-es pedig már egyértelműen veszélyes. Az 1. alszakaszban az erőteljesen fájdalmas ingerekre a légzés még valamelyest gyorsul, a 2-ben ugyanez már nem következik be és a vázizomzat tónusa is tovább csökken. A 3-ban megszűnik a mellkasi légzés és csak a rekeszizom összehúzódásai biztosítják a levegő beáramlását, továbbá a belégzés és a kilégzés közé szünetek iktatódnak be. A 4-ben a légzésvolumen erőteljesen csökken, a vérnyomás süllyed, a pulzus szapora, a keringés zavart. Az adrenalin-felhalmozódás következtében a pupillák kitágulnak, ami egyértelmű jele a túlaltatás közelgő veszélyének.

A 4. stádium, a túlaltatás vagy hűdés, amelyből sajnos már nem mindig van visszaút. A bőrfelületen hideg verejték jelenik meg, a pupillák rendkívül tágak, légzésbénulás, brahikardia és szívmegállás következik be. A narkotikum-adagolás felfüggesztése, a 100%-os oxigénnel történő lélegeztetés, a keringés gyógyszeres elősegítése és a kardiopulmonális reszuszcitáció néha megmenti a beteget. A szakszerű sebészi narkózis esetén a beteg nem jut túl a 3. stádium 3-as szakaszán. A stádiumok közötti gyors átcsapás veszélye természetesen fennáll, és ennek

a veszélynek a csökkentését csak a korszerű narkotikumok igénybevétele és a jól képzett aneszteziológusok közreműködése csökkentheti (az egyes stádiumokról részletesen I. Knoll, 1987).

A narkózisból való ébredés gyorsasága és a narkózis reziduális hatásai a narkotikum eliminációjának a függvényei. Az első narkotikum az éter volt, ami a könnyen párolgó narkotikus folyadékok csoportjába tartozik és sok kellemetlen reziduális hatása és narkózis közbeni mellékhatása (pl. hányinger és hányás) van. Használatát 30 000 eset közül egy haláleset kíséri. Később az étert a kloroform szorította ki a használatból. Ez szintén illékony folyadék, mellék- és reziduális hatásai jelentősek. Használata nem volt veszélytelen: a halálesetek aránya 1:2000.

A később szintetizált narkotikus hatású folyadékok a klóretil, a triklór-etilén, a vinil-éter, a halotán, a fluxoren, a metoxiflurán, az enfluran és az izofluran. Ezek azonban nem olyan jelentősek, és inkább csak rövid beavatkozásoknál vagy más vegyületekkel kombinálva alkalmazzák őket. Mellék- és reziduális hatásaik tekintetében mind az éternél, mind a kloroformnál kedvezőbbek.

Az ideális narkotikumot a legjobban a nitrogén-oxidul (dinotrogén-oxid, N_2O) gáz közelíti meg, amelynek csak elenyésző mellék- és utóhatásai vannak, továbbá viszonylag veszélytelen (a halálesetek aránya 1:100 000). Hátránya, hogy nem okoz kellő izomelernyedést, ezért kuráre előkezelést feltételez.

Az etilén szintén gáznarkotikum, mellék- és utóhatásmentes, a nitrogén-oxidulnál hatékonyabb, de annál drágább. Izomrelaxáns hatása a nitrogén-oxidulhoz hasonlóan nem kielégítő.

Manapság gáznarkotikumok helyett vagy mellett intravénás narkotikumokat is sikeresen és viszonylag mellékhatásmentesen alkalmaznak. A legfontosabb intravénás narkotikumok a barbiturátok, a szteroid szerkezetű narkotikumok, a propanoidok, a ketamin és a gamma-hidroxi-vajsav. Ezeknek a hatása természetesen nem a lipoidoldékonyságuk függvénye, hanem a receptorok közvetítik. A szteroidok és a gamma-hidroxi-vajsav

analgetikus premedikációt feltételeznek. A ketamin által létrehozott állapot ún. disszociációs narkózis, amelyben a valóságtól való elszakadás, hallucinációk és pszichotikus tünetek keletkeznek. A beteg a fájdalmat nem érzékeli, és az epizódra teljesen amnéziás. A hatások erőteljes NMDA-antagonizmusnak tulajdoníthatók, a szer azonban, említett mellékhatásai miatt, kikerült a forgalomból.

Ez a narkotikumok hatásával és hatásmechanizmusával kapcsolatos rövid ismertetés önmagában meggyőző bizonyítéka annak, hogy a narkózisnak nincs köze a valódi alváshoz. Így pl. az izgalmi stádium a kortiko-szubkortikális szabályozás zavarát fejezi ki, és ilyen zavar az alvás során nem észlelhető. Sőt az elalvás folyamán a kéreg alatti arousal-központok működése progresszíve alábbhagy, tehát a kéreggel való kapcsolat szinkronizált marad. Továbbá az agytörzs és a felsőbb központok között olyan jól szabályozott együttműködés valósul meg, ami azután a NREM-REM-ciklikusságban jut kifejezésre. Ha az alvás az ébrenlét hiánya lenne, akkor a narkózishoz kellene hasonlítania, azonban mint látjuk, ez csak nagyon felületes vizsgálódás esetén tűnik hasonlóságnak.

Egyébként olyan általános érzéstelenítési eljárást is ismertünk, amelyik, bár módosult tudatállapothoz vezet és izomrelaxációval jár, mégsem tekinthető az ébrenlét hiányának vagy narkózisnak. Nemcsak az intravénás ketamin, hanem az ún. neurolept-analgéziái eljárások is ilyenek. Ezek során egy neuroleptikum (tehát dopamin antagonistá vegyület) és egy analgetikum kombinációjával a pszichés indifferencia és a teljes mértékű motoros nyugalom állapotába juttatják a beteget. Az emocionális reakciók és a fájdalomérzékelés teljes mértékű felfüggesztődése mellett azonban a beteg egyszerű kérdésekre képes válaszolni. A posztoperatív fázisban a műtétre a beteg teljesen amnéziás. A módszer előnye, hogy kevésbé toxikus és nem is olyan veszélyes, mint a hagyományos narkotikus eljárások.

7.6. Etilalkohol

Az etilalkohol (etanol) általában élvezeti szer; ez az alkohol-tartalmú italok pszichoaktív hatóanyaga. Más alkoholokkal szemben a gyakorlatban egyszerűen alkohol névvel jelölik. Helyi hatásaitól eltekintve az etilalkoholt a gyógyászatban nem alkalmazzák, mert narkotikus hatását csak szubtoxikus és toxikus dózisokban képes kifejezni. Az emésztőrendszer legtöbb szakaszából gyorsan és változatlanul szívódik fel, majd a véráramon keresztül mindenfajta szövethez eljut. Központi idegrendszeri hatásai rendkívül erőteljesek, már 10–30 mg%-os vér-szint esetén is kimutathatók, ami a vér-agy gáton való akadálytalan átjutásával magyarázható.

Az etilalkohol hatásmechanizmusa rendkívül összetett, sokszínű és csak egyes részletei ismertek. Szedatohipnotikus és narkotikus hatása nagy valószínűséggel kapcsolatos azzal a jelenséggel, hogy a barbiturátokhoz hasonlóan közvetlenül nyitja az idegsejtmembránok Cl⁻-csatornáit, ami központi idegrendszeri gátláshoz vezet (Bánki, 1992). Fokozza a sejtmembránok fluiditását és az adenilát-cikláz aktivitást, ezáltal gátolja a központi idegrendszeri posztszinaptikus potenciálokat (Buysse, 1991). Újabban kimutatták, hogy gátolja a szerotonin 5-HT_{2A} receptorai által mozgósított ionáramlást is (Minami, Minami és Harris, 1997). Nagyobb adagokban az esti etanol-fogyasztás csökkenti a melatonin-szekréciót, kisebb adagokban viszont nem (Plenzler és mtsai, 1996).

Közismert, hogy az etilalkohol kétfázisos hatásában az első fázis az excitációs (izgalmi) szakasz, amit egy depresszív periódus követ. Az excitációs szakasz azonban furcsa módon inkább a szubjektív, mint az objektív mutatók tekintetében figyelhető meg (Buysse, 1991). Vagyis az etilalkohol jól kimutathatóan és dózis-dependensen csökkenti az alváslatenciát, és ezt a csökkenést az előzetes alvásdepriváció potenciózza (Zwyg-huizen-Doorenbos és mtsai, 1988). Az alváásra kifejtett hatásai

közül a kezdeti REM-depriváció a legkifejezettebb (Buysse, 1991; Prospero-Garcia, Criado és Henriksen, 1994). Ez a hatás azonban kétfázisos: a kezdeti REM-csökkenést és NREM-fokozódást az éjszaka második felében egy ellenkező irányú változás váltja fel, vagyis az összalvásidőre számított REM- és NREM-arányok változatlanok maradnak. Csökken a fázisos REM-jelenségek (pl. szemmozgások) aránya is. Az EEG-képben csökkent béta- és fokozott alfa-aktivitás regisztrálható. A többnapos ismételt alkoholfogyasztás esetén a REM-alvásban észlelt elváltozások megszűnnek (Buysse, 1991). Szubjektív hatásait tekintve az alkohol mély, komatózus alvást idéz elő.

Újabban kimutatták, hogy az etilalkohol szedatohipnotikus hatása az inszomniával küszködő személyeknél nagyon kifejezett, és hogy az inszomniásokat inkább veszélyezteti az alkoholizmus, mint a nem inszomniásokat (Papineau és mtsai, 1996; Roehrs és mtsai, 1996). A kérdőíves vizsgálatok eredményei szerint például az inszomniás személyek 25%-a iszik etilalkohol-tartalmú italokat, hogy aludni tudjon, és 67%-uk sikerről számol be. Természetesen nem világos, hogy az inszomniás személyek milyen koncentrációjú és milyen mennyiségű alkoholt isznak alvásuk elősegítése céljából, viszont azt kimutatták, hogy laboratóriumi körülmények között 0,5 g/kg etilalkohol sem az összalvásidőket nem növelte, sem pedig az alváslatenciájukat nem csökkentette. Bár még ennek a kis mennyiségű alkoholnak is volt némi pozitív irányú hatása az inszomniás személyek alvására nézve, nevezetesen növelte a mély delta-hullámú alvás (NREM-3.,4.) összidejét, ami a kontrollszemélyeknél nem volt megfigyelhető (Papineau és mtsai, 1996). Mint ismeretes, az alvás szóban forgó stádiumai a szükséges alváshoz tartoznak, és bizonyos szempontból a leginkább pihentetőek, ami érthetővé teszi azt, hogy miért hajlamosak alkoholt fogyasztani az inszomniás páciensek.

Egy másik kísérletben (Roehrs és mtsai, 1996) azt mutatták ki, hogy az inszomniások hajlamosabbak az etanol-preferenciára és önadagolásra (self administration), mint a kontroll-

személyek. Ebben a kísérletben szintén 0,5 g/kg etanolt adtak be 0,2-0,2-0,1 g/kg-os 15 percnkénti dózisban, üdítőitalba keverve, lefekvés előtt. Az alkoholadagolás előtti vagy utáni napon hasonló eljárással üdítőitalokat adtak, amelyeknek az ízét a felszínükre csepegtetett alkoholcseppekkel tették az alkoholhelyzet „üdítőitalával” hasonlóvá. A kísérleti személyeknek az elkövetkező három estén a kétfajta ital közül a poharak színe alapján kellett választaniuk tetszés szerint, anélkül, hogy tudomásuk lett volna az italok hatóanyagáról. Az alkoholtartalmú italt, illetve az annak megfelelő színű poharakat az inszomniások a kontrollszemélyeknél szignifikánsan gyakrabban választották az elkövetkező három estén. Sőt amennyiben újratöltésre adtak lehetőséget, a várakozásnak megfelelően több alkoholt fogyasztottak, mint a kontrollszemélyek, de üdítőital-fogyasztásuk a kontrollcsoportétól „elmaradt”. A detroiti kutatócsoport ugyanakkor azt is kimutatta, hogy a POMS- (Profile of Mood States=Hangulati Állapotok Profilja)-skálával mért szubjektív feszültség az inszomniás személyeknél erőteljesebben csökkent az alkoholfogyasztás hatására, mint a kontrollszemélyeknél. Sőt az alkoholfogyasztás mértéke, amelynek felső határát a kísérletvezetők a 0,8 g/kg-os esti dózisban szabták meg, pozitívan korrelált a POMS-skálával mért koncentráció fokozódásával (az első éjszakán) és a depresszió csökkenésével (a második éjszakán).

Ezek az adatok meggyőzően bizonyítják, hogy az inszomniások nagyobb valószínűséggel élnek vissza az alkohollal, akkor is, ha ennek – akárcsak a fenti kísérletben – nincsenek tudatában. Vagyis az inszomniás alvászavar egyike lehet az alkoholizmusra hajlamosító tényezőknek.

Pedig a lefekvés előtti alkoholfogyasztás az inszomniásokban is csökkenti az éjszaka első felének REM-alvását (Papineau és mtsai, 1996), és ez a csökkenés már elegendő ahhoz, hogy a memóriefunkciók bizonyos formái kimutatható károsodást szenvedjenek. Carlyle Smith például olyan kísérleteket hajtott végre, amelyekben a kísérleti személyek egy logikus rejtvény megtanulását – bizonyos szimbólumoknak a meghatározott

szabályok szerinti sorbarende­zését – követően este 0,6 g/kg alkoholt vagy alkoholmentes narancsdzúszt fogyasztottak el. Ez a kb. kétszer fél liter sörnek megfelelő alkohol az éjszaka első felének REM-alvását a felére csökkentette és a rejtvény megoldásának képességét is kimutathatóan rontotta (Smith, 1996). Ugyanez a memóriadeficit az explicit vagy deklaratív memóriatesztekben (pl. szavakra való emlékezésben) nem mutatható ki, de az egyes eljárások automatikus alkalmazását igénylő implicit vagy procedurális memóriatesztekben következetesen megtalálható.

Az etilalkohol és az alvás kapcsolatának egy másik kitüntetett területe nyilvánvalóan az alkoholizmus. Az alkoholisták alvására az alkohol a fent említett kétfázisos módon hat, amelyben a le­erősebb hatás a REM-csökkenés az éjszaka első felében. Furcsa módon, az etilalkoholnak ez a REM-deprivaló hatása az alko­holistákban tartósabb, vagyis az egészséges személyekkel szem­ben ismételt alkoholbevétel esetén több napon át fennmarad (Buysse, 1991). Tekintve, hogy az alkoholisták természetes környezetben nagy mennyiségű alkoholt is fogyaszthatnak, a metabolizmus során felhalmozódó acetaldehid általában korai ébredést okoz, ami az előbbi tényezővel együtt hatva tartós REM-alvás-deficitet idézhet elő.

Az alkoholisták csökkent REM-aránya és fokozott mélyalvása a megvonási periódusban az ellenkezőjébe fordul át: megvonás­kor 4–8 napig magas a REM-arány és csökkent a mélyalvás mennyisége. A legsúlyosabb – kórházi kezelést igénylő – alko­holelvonási szindróma a delirium tremens, amelyet intenzív ve­getatív tünetek, remegés, hallucinációk, álmatlanság és 50%-os REM-arányú alvás jellemez. A megvonási tünetek között tehát jelentős helyet foglal el a REM-nyomás fokozódása, ami való­színűleg az alkohol által elnyomott REM-alvás pótlása, vagyis REM-rebound. Feltételezik, hogy a delirium tremenst kísérő hallucinációk a REM-nyomás extrém fokozódásának jelei, vagyis hogy ilyenkor a REM-alvás valósággal betör az ébren­létbe (Greenberg és Pearlman, 1967; Broughton, 1986b).

Érdekese­sek azok a kísérletek, amelyek a teljes alkoholabsztinencia periódusában regisztrálható alvási jellegzetességekből igyekeznek előrejelezni a kezelés sikerességét, illetve az alko­holizmusból való kilábalást. Az egyik úttörő kísérletben (Gillin és mtsai, 1994) kimutatták, hogy a kórházi felvételnél regisztrált REM-nyomás – amit a REM-latencia, a REM-arány és a szemmozgássűrűség egy összesített mutatója formájában kvan­tificáltak – 80%-os pontossággal (!) előrejelzi a kezelés 3 hóna­pos kimenetelét. Eszerint a magas REM-nyomás kedvezőtlen klinikai jel és a visszaesést valószínűsíti, illetve a klasszikus terá­piákkal szembeni rezisztencia egyik mutatója.

Mások kiegészítették ezt az érdekes megfigyelést, és rámutat­tak, hogy a visszaesésre nemcsak az erőteljes REM-nyomás, hanem az alacsony delta-hullámú alváсарány is hajlamossá teszi az alkoholistákat (Aldrich és mtsai, 1996).

Ezek az eredmények azt jelzik, hogy minél inkább zavart az alvásciklusok normális lefolyása a kórházi felvételt követő na­pokban, annál nagyobb valószínűséggel fognak visszaesni ezek a betegek. Ezt az összefüggést a depresszióval társuló alko­holizmusban is sikerült kimutatni (Clark és mtsai, 1996).

Az alvás épsége, illetve zavartsága azonban csak a rövid távú előrejelzésre alkalmas. Clark és mtsai (1996) például kimutat­ták, hogy a 3 hónap múlva visszaeső alkoholisták alvásának poliszmografiás mutatói is normalizálódtak az absztinencia periódusa alatt, de a különbség kb. 1 hónapig megmaradt. Amennyiben a 3 hónapja absztinens alkoholisták alvásának megfelelő mutatóit vizsgáljuk, úgy azok már nem jelzik előre az 1 éves nyomonkövetési periódus relapszusait. Vagyis ha valaki 3 hónapon át nem esett vissza, akkor alkoholizmusának további alakulása kevésbé függ alvásának minőségétől és ebben a vonat­kozásban más tényezők válnak meghatározóvá (Drummond és mtsai, 1996).

7.7. Antidepresszánsok

A depresszió gyógyszeres kezelésének véletlen felfedezése óriási lendületet adott a pszichofarmakológiai kutatás fejlődéséhez, és az agykutatáshoz általában. A 6. fejezetben ismertetett kutatási eredmények ugyanakkor az alvás és a depresszió közötti sajátos kapcsolatra utalnak. Ez az összefüggés, mint már kiderült, az antidepresszív farmakoterápiát is mélyrehatóan érinti, ezért az antidepresszív farmakológiai ágensek hatásmechanizmusainak és az alváásra gyakorolt hatásainak, valamint a kettő közötti kapcsolatnak a kimutatása az interdiszciplináris alváskutatás fő feladatai közé tartozik.

7.7.1. MONOAMINO-OXIDÁZ (MAO)-GÁTLÓK

Legelőször egy MAO-gátló vegyületről, az iproniazidról vették észre, hogy antidepresszív hatású, miközben 1951-ben Fox tbc-s betegek kezelésében próbálta alkalmazni. Hamar egyértelművé vált, hogy az iproniazid gátolja a MAO-aktivitást és antagonizálja a vérnyomáscsökkentő rezerpin depresszív mellékhatását. Azóta számos antidepresszív hatású MAO-gátlót szintetizáltak, és az is világossá vált, hogy ezeknek a szereknek nincs azonnali euforizáló hatásuk, hanem csak kúraszerű alkalmazásuk vezet el a depressziósok hangulati életének tartós normalizálódásához.

A MAO a katekolaminok (noradrenalin és dopamin), valamint az indolaminok (a központi idegrendszerben elsősorban a szerotonin) oxidatív deaminációját katalizáló mitokondriális enzim. A MAO-gátló molekulák kémiai kötést képeznek az enzimmel, ezáltal megakadályozzák az említett biogén aminok lebomlását (oxidatív deaminációját). Az eredmény a biogén aminok szintjének növekedése, ami elsősorban a szerotonin- és a noradrenalin-transzmisszió fokozása révén vált ki antidep-

resszív hatást, kb. 2 hetes latenciáidővel (Bagdy, 1995; Bitter és Rihmer, 1989; Bánki, 1992; Knoll, 1987).

A MAO azonban nemcsak a központi idegrendszerben, hanem számos más perifériás szövetben is jelen van, és ott más természetű, nagyrészt a táplálékkal felvett aminok lebontásában játszik szerepet. A tiramin például a füstölt sajtok, a csirkemáj, a hering vagy a vörösbor fogyasztása után kerül a véráramba és biológiai aktivitása a vérnyomásfokozásban nyilvánul meg. A MAO-gátlókkal történő kezelés azonban meggátolja a tiramin metabolizmusát, ami ilyenkor életveszélyes hipertóniás krízishez, ún. sajtreakcióhoz vezet. Ez nagymértékben korlátozta a hagyományos MAO-gátlók alkalmazását a depressziós betegek kezelésében, de újabban a probléma különleges farmakonokkal, diéta nélkül megoldhatóvá vált. Először csak a MAO-enzim két formáját, a MAO-A-t és a MAO-B-t sikerült elkülöníteni. Az előbbi elsősorban a noradrenalin és a szerotonin, az utóbbi pedig a dopamin lebontásában játszik szerepet. Az antidepresszív hatás a MAO-A-gátláshoz kötődik, de sajnos ez az oka annak a sajtreakciónak is, tehát a szelektív MAO-A-gátlók továbbra is tiramindiétát igényelnek. A szelektív MAO-B-gátló deprenil nem antidepresszív hatású, a Parkinson-kórban sikeresen alkalmazható. Újabban azonban olyan szelektív és reverzibilis MAO-A-gátlókat sikerült előállítani, amelyek a gyógyszer-koncentráció függvényében gátolják a MAO-A aktivitást és amelyeket a tiraminkoncentráció növekedése egyszerűen leoszorít a MAO-A-enzim molekuláról (Bagdy, 1995). A szelektív reverzibilis MAO-A-gátlók tehát nem okoznak sajtreakciót, ezért biztonságosak és gyakorlati szempontból nagyon hasznosak. Vannak ugyanis olyan depressziós betegek, akik a reuptake-gátlás útján ható heterociklusos antidepresszív készítményekre nem reagálnak, viszont MAO-gátlókkal gyógyíthatók. Továbbá a szerotonin-transzmisszió reuptake-gátlás általi fokozásával ható szerek gyakran megnyújtják az ejakulációhoz szükséges időt, és az arra érzékeny betegekben szexuális problémákat és impotenciát okozhatnak (átmenetileg természetesen), viszont a

szelektív MAO-A-gátló moklobemidnek nincs ilyen mellékhatása és sajtreakciót sem okoz. A szelektív, reverzibilis MAO-A-gátlók felfedezése ezért fontos áttörést jelentett a pszichofarmakológiában, és a MAO-gátlók valóságos reneszánszát idézte elő a kedélybetegségek szomatikus terápiájában.

A MAO-gátlók erőteljesen elnyomják a REM-alvást, más alvástádiumokat azonban esetleg csak jelentéktelen mértékben módosítanak (Sharpley és Cowen, 1995; Vogel és mtsai, 1990; Buysse, 1991). Ennek eredményeképpen az összalvásidő valamelyest csökken. A szelektív reverzibilis MAO-A-gátló moklobemid megítélése ilyen szempontból nem egyértelmű: REM-arányt növelő (Sharpley és Cowen, 1995), illetve csökkentő (Steiger és mtsai, 1986, 1993) hatásairól egyaránt beszámoltak.

Egyes MAO-gátlók hatására azonban nagyon erőteljesen csökken, esetleg teljesen eltűnik a REM-alvás. Ez utóbbira példa a fenelzin, ami hidrazid-származék, és hirtelen elhagyása a REM-alvás alapszintjének 250%-os növekedése formájában idéz elő REM-reboundot.

A terápiás gyakorlatban az elhagyás természetesen a dózis fokozatos csökkentésének formájában történik. Erőteljes REM-alvást elnyomó hatásuknál fogva a MAO-gátlókat nemcsak a depresszió, hanem a narkolepszia kezelésére is alkalmazzák.

Mivel a REM-depriváció önmagában is antidepresszív hatású (l. pl. Vogel és mtsai, 1980; ill. 6.2.2.1), feltételezhető, hogy a MAO-gátlók is ilyen úton fejtenek ki antidepresszív hatást. Ezt a feltételezést többek között az is támogatja, hogy a fizikai REM-deprivációhoz, a heterociklusos készítményekkel végzett kúrákhoz és az antikonvulzív terápiához hasonlóan a MAO-gátlókkal véghezvitt kúra adaptív receptorváltozásokat, a béta-adrenerg, alfa-adrenerg, az 5-HT_{1A}- és 5-HT₂-receptorok számának csökkenését (down regulation-jét), vonja maga után (Bagdy, 1995).

Az egyes MAO-inhibitorok nem befolyásolják azonos mértékben a REM-alvást kísérő péniszerekción. A szelektív MAO-A-gátló brofaremin csak a REM-alvást csökkenti, míg a

péniszerekción változatlan formában és a megszokott ideig jelentkeznek; a már említett moklobemid csak enyhén csökkenti a REM-alvást és az azt kísérő péniszerekción időtartamát (Steiger, Holsboer és Benkert, 1986).

A MAO-gátlóknak az alvásra gyakorolt hatásával kapcsolatban mindenesetre rejtélyes kérdés a REM-alvás ilyen hosszú idejű kimaradásának tolerálhatósága. Hogyan lehet az, hogy az ember ilyen következménymentesen túri a több hónapos REM-deprivációt? Mint láttuk ugyanis, már egy fél éjszakai REM-alvást is igyekeznek a szervezet pótolni, és ez REM-rebound formájában jelentkeznek. Van-e lehetőség arra, hogy a kimaradt REM-alvást a szervezet valamilyen más formában – mondjuk ébrenlét közben – pótolja? Egyes feltételezések szerint éppen egy ilyen ébrenlét közbeni pótlás jelenti a depresszió leküzdését. Sajnos egyelőre nem terveztek olyan kísérleteket, amelyekben ez a feltételezett éber REM-rebound tettenérhető volna.

7.7.2. HETEROCIKLIKUS ANTIDEPRESSZÁNSOK

Az első heterociklikus szerkezetű antidepresszánst, az imipramint 1943-ban szintetizálták, de csak 10 évvel később vették észre antidepresszív hatását. Az imipramin triciklikus szer, vagyis szerkezetét tekintve három benzolgyűrűből áll, ezért a hozzá hasonló antidepresszánssok csoportját sokáig triciklikus antidepresszánssoknak nevezték. Szintén triciklikus a trimipramin, az amitriptilin, a dezipramin, a nortriptilin stb. A dezipramin az imipramin aktív metabolitja, de önálló gyógyszerként is forgalomban van. Hasonló a helyzet a nortriptilinnel, ami az amitriptilin metabolitja.

A három benzolgyűrű azonban nem feltétlenül szükséges az antidepresszív hatáshoz, ezért később monociklikus (fluvoxamin, bupropion), biciklikus (fluoxetin), és tetraciklikus (maprotilin, mianzerin trazodon stb.) antidepresszánssokat is sikerült előállítani, amelyek bár nem haladják meg a klasszikus tricikli-

kus készítmények hatékonyságát, de azoknál szelektívebbek, és a mellékhatások tekintetében kedvezőbbek (Bagdy, 1995).

Ezeknek a heterociklikus antidepresszánsoknak a hatásmechanizmusa az ún. reuptake-gátlás vagy visszavételgátlás. A szinaptikus résbe ürült biogén aminokat ugyanis egy aktív folyamat visszazállítja a végbunkóba. Ezt a visszavételt vagy reuptake-et gátolják a noradrenalin és/vagy a szerotonin esetében a heterociklikus antidepresszánsok. Az eredmény, akárcsak a MAO-gátlók esetében a noradrenalin- és/vagy a szerotonin-transzmisszió fokozása és az ennek következtében kb. 2-3 hét múlva jelentkező adaptív receptor-módulások (a béta-adrenerg, alfa-adrenerg, az 5-HT_{1A}- és az 5-HT₂-receptorok számának csökkenése – down regulation-je). A túlstimuláció következtében létrejött receptormódosulások egybeesnek az antidepresszív hatás jelentkezésével, bár a közöttük levő kapcsolat egyelőre nem világos.

A hatásmechanizmussal kapcsolatos egyik fő kérdés az, hogy az illető szer a noradrenalin vagy a szerotonin visszavételét gátolja-e, vagy ha mindkettőt gátolja, akkor melyikre hat erősebben? A legtöbb klasszikus triciklikus készítményről, de egyes tetraciklikusokról is kiderül, hogy mindkettőre hatnak, vagyis ebben a vonatkozásban nem szelektívek. Ilyenek az imipramin, a trimipramin, az amitriptilin, a dibenzepin, a mianzerin, a klórimipramin stb. A noradrenalin-visszavételt többnyire erőteljesebben gátolják, mint a szerotoninét, és ez részben az anyavegyületekkel, részben pedig az aktív metabolitok noradrenalin hatásával magyarázható.

Szelektív noradrenalinvisszavétel-gátlók a maprotilin, a dezipramin, a protriptilin, az amoxapin, a nortriptilin, a doxepin, a nizoxetin stb. Szelektív szerotoninerg szereket az aktív metabolitok noradrenalin-preferenciája miatt valamivel nehezebb előállítani. Eredetileg például a triciklikus szerkezetű klomipramint is szelektív szerotoninvisszavétel-gátlóként forgalmazták, de azóta kiderült, hogy aktív metabolitja, a norklomipramin, elsősorban a noradrenalin-visszavételt gátolja. Metabolitjaikkal

együtt szerotoninerg hatásmechanizmusúak a fluoxetin, a citalopram és a zimelidin. Erőteljes szerotoninerg hatáskomponense van még a fluvoxaminnak, a paroxetinnek, a trazodonnak, az indalpinnek, a szertralinnak stb.

Különös, hogy mind a vegyes hatású készítmények, mind a szelektív szerotoninerg vagy szelektív noradrenerg szerek hatásosak a depresszió kezelésében. Ezek egyike sem közvetlenül euforizáló vagy élénkítő hatású, egészséges emberek hangulatát nem javítják, a depressziósokét viszont igen. A noradrenalinhiányos és a szerotoninhiányos depressziók dualizmusa sem igazolódott be, azt viszont kimutatták, hogy a szerotoninrendszer épsége szükséges a béta-adrenoreceptorok down-regulation-jéhez; állatkísérletekben az antidepresszív szerek nem idéznek elő béta-adrenoreceptor hiporeaktivitást, amennyiben a szerotoninerg rendszert kísérleti léziókkal vagy szerotoninszintézist gátló para-kloro-fenil-alaninnal kapcsolják ki.

A heterociklikus készítmények antidepresszív hatásával nem kapcsolatos farmakológiai hatások közül a leggyakoribbak az antikolinerg-hatás (muszkarin-antagonizmus), a hisztaminerg-hatás (hisztamin-1-antagonizmus), az alfa-adrenerg-antagonizmus, a dopamin-2-antagonizmus és egyes szerotonin-receptorok (5-HT_{1A}, C, D, 5-HT₂, 5-HT₃) blokkolása (Bagdy, 1995). Ezek a mellékhatásokat okozó receptorkötődések változó eloszlásban és különböző mértékben jellemzik az egyes készítményeket. A klasszikus triciklikus készítmények (imipramin, trimipramin, amitriptilin stb.) erőteljes antikolinerg és hisztamin-antagonista hatásokkal bírnak. Valamennyi mellékhatás tekintetében a szelektív szerotonin-készítmények (fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin stb.) a legkedvezőbbek.

A heterociklikus antidepresszánsok jelentősen befolyásolják az alvást. Az egyes készítmények szedatív mellékhatása nappali álmoság és folyamatosabb éjszakai alvás formájában jut kifejezésre. A szedatív mellékhatás elsősorban a muszkarin- és hisztamin (H₁)-antagonizmussal áll kapcsolatban. Jellemzően hozzátartozik az amitriptilin, az imipramin, a doxepin, a

mianszerin és a trazodon hatásaihoz, bár ez utóbbi feltehetőleg erőteljes 5-HT₂-antagonizmusa révén is szedál (Sharpley és Cowen, 1995; Buysse, 1991; Nakano és Hollister, 1983). Az amitriptilin szedatív hatása cirkadián ritmust követ: a reggeli dózisok fokozottabb aluszékonyságot okoznak. A különbséget valószínűleg a felszívódás sebességének cirkadián fluktuációja okozza (Nakano és Hollister, 1983). Ugyanakkor egyes 5-HT_{2A/2C} antagonistá antidepresszánsok (ritanszerin, nefazodon) folyamatosabbá teszik ugyan az alvást, de napközben nem okoznak aluszékonyságot (Sharpley és Cowen, 1995).

A heterociklikus antidepresszánsok szedatív hatását kihasználva egyes kutatások eredményesnek találták ezeket a készítményeket az inszomniák makacs formáinak tartós kezelésében (Ware és Morewitz, 1991; Ware, 1983; Steinberg, Brenner és Kauert, 1986). Nyilván az erőteljes inszomniás tünetekkel társuló depressziók élveznek elsőbbséget az ilyen terápia szempontjából (Ware, 1983; Ware és Morewitz, 1991), de szóba jöhetnek az olyan tartós inszomniák kezelésében is, ahol a benzodiazepin-abúzus már szerepel a betegség előtörténetében (Steinberg, Brenner és Kauert, 1986).

A monoamin-transzmisszió befolyásolása révén ezek az antidepresszánsok jelentős mértékben befolyásolják az alvásciklusok lefolyását is. Mind a szelektív, mind a nem szelektív monoamin-visszavétel-gátló antidepresszánsok legnagyobb része jelentős mértékben csökkenti a REM-alvás mennyiségét (Vogel és mtsai, 1990; Sharpley és Cowen, 1995), bár REM-depriváló hatásuk nem olyan extrém intenzitású, és nem is olyan hosszan tartó, mint amilyen az egyes MAO-gátlóké, és azzal kapcsolatban a kezelés során bizonyos fokú tolerancia is kialakul (Buysse, 1991; Ross és mtsai, 1990). A noradrenalin- és/vagy a szerotonin-transzmisszió fokozása lényegében a REM-off-rendszer stimulációját jelenti, és REM-depriváló hatása jól összefügg a REM-alvás neurokémiai szabályozásával kapcsolatos adatokkal, valamint a kölcsönös interakció hipotézisével (Riemann és mtsai, 1992). A REM-alváshoz ugyanis éppen a noradrenerg-

és a szerotoninerg-rendszer kikapcsolása szükséges, amit az antidepresszánsok bizonyos keretek között megakadályoznak. Erőteljes érvek szólnak amellett, hogy a REM-depriváció az antidepresszív farmakoterápia lényeges összetevője. A fizikai REM-depriváció és az imipramin-terápia hatékonysága azonos mértékű, és az antidepresszív hatás kialakulásához egyforma latenciaidőre van szükség a kétfajta beavatkozás esetén. A REM-deprivációval szemben rezisztens depressziók az imipramin-terápiával szemben is rezisztensek. A klomipramin-terápia sikeressége összefüggésben áll a klomipramin által előidézett REM-csökkenéssel. Továbbá minden olyan farmakon, amely elnyomja a REM-alvást és elhagyásakor REM-rebound jelentkezik, egyben antidepresszív hatással is bír. A fizikai és farmakológiai REM-depriváció egyaránt adaptív receptor-módosulásokat von maga után, amelyeket a béta-adrenerg és a dopaminerg-rendszerben írtak le minden kétséget kizáróan. Végül állatkísérletekben a hosszadalmas fizikai REM-depriváció fokozott motoros, szexuális, agresszív, táplálkozási és örömkereső aktivitást von maga után, amelyek szemmel láthatólag a depresszió ellentétei (Vogel, 1983; Vogel és mtsai, 1990).

A REM-latencia növekedését és a REM-alvás összeidejének csökkenését számos heterociklikus antidepresszív készítménnyel kapcsolatban kimutatták egészséges önkéntes vállalkozókon, depressziós betegeken és kísérleti állatokon egyaránt. Ilyen hatásokkal rendelkezik az imipramin (Vogel, 1983), a dezipramin (Gaillard és Kafi, 1985; Kupfer és mtsai, 1991), az amitriptilin (Steiger és mtsai, 1993; Riemann és mtsai, 1990b), a klomipramin (Riemann és Berger, 1990; Steiger, Holsboer és Benkert, 1986; Riemann, Höchli és Berger, 1986b), a fluoxetin (Vasar és mtsai, 1994), a fluvoxamin (Kupfer és mtsai, 1991), a zimelidin (Reyes, Hill és Kupfer, 1983), az alaproklát (Ursin és mtsai, 1989), a paroxetin (Oswald és Adam, 1986), az indalpin (Gaillard és Kafi, 1985; Kafi, Mercia és Gaillard, 1984), a nortriptilin (Kupfer és mtsai, 1982), a doxepin (Roth és mtsai, 1982), a trazodon (Ware, Rose és McBrayer, 1994), a szertra-

lin (Ross és mtsai, 1990) stb. A heterociklikus antidepresszánsok REM-alvást csökkentő hatása tehát nem függ attól, hogy a noradrenerg- vagy a szerotoninerg-rendszerre hatnak-e elsősorban. A krónikus adagolást is nyomon követő vizsgálatok egyértelműen arra utalnak, hogy a REM-depriváló hatással szemben tolerancia fejlődik ki.

Vogel és mtsai (1990) 468 tanulmány áttekintése során csak 4 olyan antidepresszánsot találtak, amely nem csökkenti a REM-alvás mennyiségét. Így, bár az antidepresszánsok legnagyobb része REM-szupresszor, és a REM-depriváció kimutatottan antidepresszív hatású, a REM-depriváció mégsem tekinthető az antidepresszív farmakoterápia nélkülözhetetlen összetevőjének. Egyelőre nem világos, hogy a trimipramin és a nefazodon miért nem csökkenti a REM-alvást, az ezekkel a szerekkel kapcsolatos kutatások mégis említést érdemelnek. A trimipramin egy nem szelektív triciklikus vegyület, antidepresszív hatása az imipraminével megegyező erősségű. Már viszonylag régen ismeretes volt, hogy nem csökkenti a REM-alvásban töltött idő mennyiségét, és ezt az újabb kutatások is egyértelműen alátámasztották (Steiger, Holsboer és Benkert, 1986; Steiger és mtsai, 1993; Riemann és mtsai, 1990a).

Még különösebb a nefazodonnak az alvásra gyakorolt hatása, ez az antidepresszáns ugyanis egyenesen növeli a REM-alvás összidejét. Először 1992-ben jelezték, hogy egy új antidepresszáns fokozza a REM-alvást (Sharpley, Walsh és Cowen, 1992), később pedig többen is megerősítették ezt a szokatlan megfigyelést (Ware, Rose és McBrayer, 1994; Armitage és mtsai, 1994; Sharpley és Cowen, 1995). Ezek a ritka ellenpéldák nyilvánvalóan új felismeréseket fognak hozni a depresszió patofiziológiájára, valamint az alvással való kapcsolatára vonatkozóan, amelyek a REM-alvásnak a depresszióval való összefüggéséről is tudnak majd újat mondani.

A REM-alvás diszkrétbb jegyei közül a szemmozgásoknak, a perifériás izmok összehúzódásainak és a péniszerekciónak az egyes antidepresszánsokkal való kapcsolatát vizsgálták. A sze-

lektív szerotoninerg reuptake-gátlók, elsősorban a fluoxetin, egyes kiterjedt vizsgálatok szerint nagy amplitúdójú, jól észrevehető szemmozgásokat idéznek elő a NREM-alvásban (Schenck és mtsai, 1992), másoknak azonban nem sikerült ezt megerősíteni (Vasar és mtsai, 1994).

Egyes ritka esetekben a szelektív szerotoninergvisszavétel-gátló antidepresszánsok REM-alvásos viselkedészavart idézhetnek elő. Így például egy 59 éves férfi 15 éves REM-alvásos viselkedészavara depresszióval és alvási apnoéval társult. Az alvási apnoe folyamatos pozitív levegőnyomással való kezelése megszüntette a REM-alvást kísérő erőteljes motoros nyugtalan-ságot, ez azonban intenzív formában visszatért depressziójának venlafaxinnal történő farmakoterápiája hatására (Schutte és Doghramji, 1996). A venlafaxin egyébként nem szelektív szerotoninerg szer, valamelyest a noradrenalin visszavételt is gátolja.

Másik esetben egy 31 éves férfi kényszerbetegségének fluoxetinnel való kezelése során alakult ki a REM-alvásos viselkedészavar, rögtön a terápia kezdetekor, és a kezelés befejezése után 19 hónapig fennmaradt (Schenck és mtsai, 1992). Nem tudjuk, hogy milyen feltételek mellett vezetnek a heterociklikus antidepresszánsok e ritka és nemkívánatos mellékhatáshoz, amely, mint láttuk, a REM-alvásos viselkedészavar tüneteinek fölerősödéséből áll.

A REM-alvást kísérő péniszerekcióra az egyes heterociklikus antidepresszánsok eltérően hatnak. A klomipramin például REM-szupresszor hatásával párhuzamosan a péniszerekció összidejét is csökkenti az alvás ideje alatt (Steiger, Holsboer és Benkert, 1986), a trazodon viszont a REM-alvást gátolja, de a péniszerekció összidejét fokozza (Ware, Rose és McBrayer, 1994). Ez utóbbi feltehetőleg az alfa-adrenerg antagonizmus hatása, mert az közrejátszhat a már kialakult péniszerekció időbeni megnyúlásához. Ugyanakkor a trimipramin, amely a REM-alvás összidejét nem csökkenti, az alvás közbeni péniszerekciót sem befolyásolja (Steiger, Holsboer és Benkert, 1986), a nefazodon pedig REM-alvást fokozó hatásával párhuzamosan a

péniszerekciót is fokozza (összidejét növeli, I. Ware, Rose és McBrayer, 1994).

A heterociklikus antidepresszánsok csak jelentéktelen mértékben befolyásolják a NREM-alvás egyes stádiumaiban töltött időt. A mély, lassú hullámú alvásban töltött időt elsősorban az erőteljes 5-HT_{2A/2C}-antagonista hatású készítmények növelik (Sharpley és Cowen, 1995).

7.8. Szerotoninerg anxiolitikumok

A pszichofarmakológia legújabb vívmányai közé tartozik a szerotoninerg transzmissziót befolyásoló anxiolitikus hatású készítmények felfedezése, mert ezeknek a benzodiazepinektől eltérően nincs szedatív mellékhatásuk, az izomtónust és a motoros koordinációt sem befolyásolják, és a memóriafunkcióra sem gyakorolnak kimutatható károsító hatást. Az eddig ismert ilyen vegyületek az azaspiro-dekanedionok csoportjába tartoznak és egyaránt a szerotonin 5-HT_{1A} receptorainak szelektív agonistái.

A buspiron, a gepiron és az ipszapiron tehát nem benzodiazepin típusú, nem szedáló anxiolitikumok, amelyek hatása enyhén antidepresszív. Tartós, kúraszerű szedésük kb. 2 hetes latenciáidővel jelentősen csökkenti a szorongás szubjektív és vegetatív komponenseit, ilyen tekintetben a benzodiazepinekkel egyenértékűek, de a mellékhatások tekintetében azoknál kedvezőbbek. Az alvásra gyakorolt hatásuk szintén különbözik a benzodiazepinekétől, és a szerotonin-transzmisszióval kapcsolatos.

Legkövetkezetesebben az ébrenléletet és éberséget fokozó, valamint a REM-alváсарányt csökkentő hatásokat mutattak ki (Rush és mtsai, 1995; Monti és mtsai, 1995; Ware, Rose és McBrayer, 1994). A buspiron REM-alváсарányt csökkentő ha-

tásával különös módon nem jár együtt az alvás közbeni péniszerekció összidejének szignifikáns csökkenése (Ware, Rose és McBrayer, 1994). Az alvásra gyakorolt hatások egyébként az anxiolitikus hatástól eltérően már a bevételt követően jelentkeznek.

Az azaspiro-dekanedionok REM-szupresszor hatása kapcsolatban állhat azzal a jelenséggel, hogy a középhídi REM-on rendszer idegsejtjeinek a szerotonin általi gátlását éppen az ezeken a sejteken található 5-HT_{1A}-receptorok közvetítik (Leonard és Llinas, 1994). Vagyis a buspiron és más anxiolitikus készítmények közvetlenül gátolják a hídi kolinerg központokat, amelyek a REM-alvást beindítják.

Jól megtervezett állatkísérletek azt sugallják, hogy az ébrenlélet időtartamát fokozó stimulatív hatás a posztzinaptikus 5-HT_{1A}-receptorok ingerlésével kapcsolatos, ami viszont nem játszik szerepet az anxiolitikus hatás létrejöttében (Monti és mtsai, 1995).

Ugyanakkor azt is megfigyelték, hogy a buspiron, a gepiron, az ipszapiron és néhány hasonló hatásmechanizmusú kísérleti vegyület, a 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralin (8-OH-DPAT), valamint az 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamin gyorsan és dózisfüggően csökkentik a dorzális szerotoninerg raphe-mag neuronjainak tüzelését, mert nagymértékben kötődnek az 5-HT_{1A}-autoreceptorokhoz is (Fornal és mtsai, 1994). Feltételezik, hogy ez az ember esetében is hasonlóképpen működik, és hogy a szerotoninerg aktivitás csökkenése vezet el a szorongásoldáshoz, mivel a GABAerg hatást facilitáló benzodiazepinek szintén csökkentik a raphe-magok aktivitását a gátló GABAerg pályákon keresztül (Bánki, 1992).

Egyébként a patkányokon végzett kísérleti megfigyelések tanúsága szerint a buspiron „doppingoló” hatását a koffein hatásához hasonlóan nem kíséri intenzív rebound alvás vagy erőteljes NREM-alváspótlódás, sem pedig rebound hiperszomnia (Seidel, Dement és Edgar, 1996).

7.9. Kolinerg agonisták és antagonisták

Az acetil-kolin a szervezetben sokféle szerepet tölt be, fellelhető a vegetatív ganglionokban, a mozgató véglemezen, a paraszimpatikus posztganglionáris végkészüléken és a központi idegrendszerben. Az acetil-kolin-transzmisszió befolyásolására ezért nagyon sok lehetőséget dolgoztak ki, amelyek változatos terápiás céloknak felelnek meg.

Az acetil-kolin két típusú receptorhoz is kötődik: az egyik típust a nikotinreceptorok, a másikat pedig a muszkarinreceptorok képezik. A nikotinreceptorok szelektív agonistája a nikotin, amely elsősorban élvezeti szerként jön számításba, bár újabban az Alzheimer-kórral kapcsolatban is kísérleteztek vele. Hatása minden struktúrán kettős: előbb izgató, majd bénító. Izgató hatásából az következne, hogy nehezíti az elalvást, de a szomatikus és pszichés nikotindependencia állapotában paradox módon megnyugrató hatással is bírhat. Emellett nagyon gyorsan lebomlik, vagyis nincs tartós hatása (leszámítva a dohányártalmakat, amelyek nem csak a nikotinnal kapcsolatosak).

Az acetil-kolinnak az alvás szabályozásában való részvétele a muszkarinreceptorokon keresztül valósul meg. A központi idegrendszeri acetil-kolin-transzmisszió általános serkentő, ébresztő hatású, csak hogy, mint láttuk, az agytörzs hídi szintjén elhelyezkedő kolinerg idegmagvak a REM-alváásra jellemző, központi idegrendszeri serkentettségért felelősek, ún. REM-on funkciójuk van. Ezt igazolták részben olyan muszkarin-agonista vegyületekkel, amelyeknek az agytörzsi mikroinjekciói markáns REM-aránynövekedést és intenzív PGO-aktivitást idéznek elő. Ehelyütt azonban csak a klinikai célú vizsgálatokról, vagyis a hagyományos gyógyszeradalással kapcsolatos megfigyelésekről lesz szó, az előbbieket ugyanis a REM-alvás neurobiológiájával kapcsolatban tárgyaltuk.

Általában leszögezhető, hogy a muszkarin-agonista hatású vegyületek (a karbakol, az arekolin, a pilokarpin, az RS-86), valamint az acetil-kolin-észteráz-enzimet gátló hatóanyagok (fizosztigmin, neosztigmin) az elmélettel és az alapkutatósi eredményekkel összhangban viselkednek: elsősorban az ébrenlét és a REM-alvás összidejét növelik, a REM-latenciát és a lassú hullámú alvást csökkentik, az alvásciklusok gyakoribb váltakozását, kevésbé folyamatos és pihentető alvást, illetve nagy dózisokban akár rémálmokat is okozhatnak (Buysse, 1991; Sitaram és mtsai, 1982; 1977; Spiegel, 1984; Hobson, 1988; Zulley és mtsai, 1986; Riemann és mtsai, 1992).

Jól dokumentált összefüggés van a REM-latenciával kvantifikált kolinerg hiperszenzitivitás és a depresszió, illetve az előrehaladott életkor között. Eszerint a depressziós betegek és az idős (nem depressziós) személyek muszkarin-agonistákra (pl. RS-86, arekolin) a REM-latencia látványosabb csökkenésével válaszolnak, mint a nem depressziós fiatal személyek (Riemann és mtsai, 1992; Gillin és mtsai, 1991; Zulley és mtsai, 1986).

A muszkarin-antagonisták sokkal kevésbé meggyőző és törvényszerű jelleggel befolyásolják az alvást, ami széles körű farmakológiai hatásukkal állhat összefüggésben. A két legismertebb muszkarin-antagonista vegyület az atropin és a szkopolamin, amelyek a természetben is előforduló hioszciamin-alkaloidok. Mindkettőnek erős perifériás paraszimpatolitikus hatása is van, ami megnehezíti a centrális hatások különválasztását és azonosítását. Alacsony dózisban enyhén szedálnak, fokozzák az álmoság szubjektív érzését, bizonyos dózisokon túl azonban markáns pszichomimetikus aktivitással jellemezhetőek. Ilyen esetekben az atropin fokozott agitációt, nyugtalanságot és hallucinációkat okozhat, a szkopolamin viszont inkább bódító hatású, gátolja a motoros megnyilvánulásokat (ezért használták régebben kémiai kényszerzubbonyként).

Szubkronikus dózisokban a szkopolamin enyhén növeli a szemmozgások sűrűségét, de a hatás erőssége alapján nem meggyőző (Riemann és mtsai, 1992). Egyes vizsgálatokban az

atropin és a szkopolamin a várakozásoknak megfelelően növelték a lassú hullámú alvásban és csökkentették a REM-alvásban eltöltött időt, de a hatások itt is kismértékűeknek és változóknak bizonyultak (Buysse, 1991).

7.10. Dopamin-agonisták és antipszichotikumok

A transzmitterfunkciójú biogén aminok (adrenalin, noradrenalin, dopamin, szerotonin) közül a dopaminnak a legkevésbé tisztázott az alvásban játszott szerepe. Lehetséges, hogy a dopamin nem vesz részt közvetlenül az alvás-ébrenlét szabályozásának neurális szintű folyamataiban, és a megfigyelt összefüggések is csak közvetett kapcsolatokra utalnak, amelyeket más transzmitterek mediálnak. A dorsolateralis caudalis dopamintranszmisszió például kísérleti patkányokban szabályos cirkadián ritmust követ, ez azonban, a várakozásokkal ellentétben, nem áll összefüggésben a lokomotoros aktivitás cirkadián ritmusával (Paulson és Robinson, 1994).

Szintén állatkísérletekben a REM-depriváció dopaminerg hiperszenzitivitáshoz vezet (Tufik és Hipolide, 1995), ez azonban szintén nem áll összefüggésben a REM-rebound jelenségével (Salin-Pascual és mtsai, 1997).

Dopamin-agonistákat a klinikumban elsősorban a hiperprolaktinémia és a Parkinson-kór kezelésében alkalmaznak. A közvetlen dopamin-receptor-agonista bromokriptin és apomorfin készítményeken kívül (az utóbbi sokáig hánytatóként volt forgalomban) használják az amantadint is, amely a dopamin-fel szabadulást fokozza.

A bromokriptin-terápia egyik mellékhatása, mint ismeretes, a szedáció; nem világos azonban, hogy ez minek tulajdonítható: közvetlen D2 receptorhatásnak vagy a kolinerg transzmisszió

gátlásának a következménye. Tény viszont, hogy humán vizsgálati személyeknél a bromokriptin növeli a REM-latenciát, csökkenti a REM-arányt és elhagyása után nincs REM-rebound (Jagemann és mtsai, 1986). Valószínű, hogy a bromokriptin a prolaktinszekréció révén (is) befolyásolja az alvást, hiszen a prolaktinnak a REM-alváсарányt fokozó szerepe jól ismert (Roky és mtsai, 1995). Erre utal az a kísérlet, amelyben vemhes patkányok hiperszomniáját sikerült bromokriptinnel (tehát a prolaktinszint csökkentésével) jelentősen ellensúlyozni (Zhang, Kimura és Inoue, 1996). A dopaminhatást fokozó készítmények általában fokozzák az álmoságot, továbbá valamelyest növelik az összalvásidőt és az ún. alvási orsók számát az EEG-képben (Buysse, 1991).

Annál meglepőbb viszont, hogy a dopamin-antagonisták – amelyeket, mint ismeretes, antipszichotikumokként alkalmaznak – szintén szedálnak. Ez esetben azonban a szedatív mellékhatás a hisztamin, a muszkarin és az alfa-adrenerg antagonizmus következménye, mivel a legtöbb antipszichotikum akutan kötődik a felsorolt receptortípusokhoz is (Bitter és Rihmer, 1989). Sajnos a neuroleptikumoknak is nevezett antipszichotikumok szedatív mellékhatása tartós, és egy felmérés azt mutatja, hogy a napközbeni alvás mennyisége statisztikailag szignifikánsan korrelál a neuroleptikus kezelés időtartamával és a neuroleptikumok dózisával (Martin és mtsai, 1996).

Az antipszichotikumok ezért gyakran növelik az alvás időtartamát anélkül, hogy különösebb változást idéznének elő a NREM- vagy REM-alváсарányban (Buysse, 1991). Újabban kimutatták, hogy a klopapinnal, haloperidollal vagy flupentixollal kezelt szkizofrén betegek REM-alvás közbeni szemmozgássűrűsége jelentősen fokozódott, vagyis normalizálódott. A klopapin ezenkívül a NREM-alvás 2. stádiumának részarányát is növelte, az 1. stádiumét pedig csökkentette (Wetter és mtsai, 1996).

Vannak olyan megfigyelések is, amelyek szerint az antipszichotikumok nagyobb dózisban csökkentik a REM-alvásban

töltött időt (Buysse, 1991). Salin-Pascual és mtsai (1997) a kísérleti patkányokban napi 3 mg/kg intraperitoneálisan adott antipszichotikumok hatására szignifikáns REM-alvás szupressziót figyeltek meg.

7.11. Béta-blokkolók

A béta-adrenoreceptorok igen nagy affinitást tanúsítanak a noradrenalin szemből, ezért a periférián és a központi idegrendszerben egyaránt a noradrenerg szinapszisokban fordulnak elő, és a noradrenalin-transzmisszió alapvető láncszemei. Béta-adrenoreceptor antagonistákat vagy béta-blokkolókat széles körben alkalmaznak egyes kardiovaszkuláris betegségek, valamint a migrén, a glaukóma és a szorongásos állapotok kezelésében, ezért az alvásra gyakorolt hatásuk ismerete gyakorlati jelentőséggel is bír.

Mivel a noradrenalin-transzmisszió fontos szerepet játszik a melatonin-szekréció szabályozásában, tulajdonképpen a melatonin-szintézist szabályozó hipofizeális hormont mozgósítja, a béta-blokkolók melatonin-szupressziót okoznak. Ez egyaránt vonatkozik a kardioszelektív béta-blokkolókra (béta 1-antagonisták: atenolol, praktolol, metoprol) és a klasszikus nem szelektív béta-adrenoreceptor antagonistákra (propranolol, oxprenolol, pindolol). Ennek megfelelően a 19 órákor bevett 100 mg atenolol szignifikánsan megnyújtotta az alváslatenciát és növelte az éjszaka folyamán ébren töltött időt az egyébként jól alvó önkéntes vállalkozóknál (Heuvel, Fletcher és Dawson, 1995). A hatás melatonin-specifikusságára utal, hogy az 2 mg melatoninnal a fenti kísérletben teljes mértékben ellensúlyozható volt.

A béta-blokkolók tehát a cirkadián ritmussal interferálnak. Ennek megfelelően a régebbi felmérések a béta-blokkolókkal kezelt személyek 2%-ánál találtak alvászavart (Paykel, Fleminger

és Watson, 1982). Az alvászavar egyes esetekben furcsa módon rémálmok formájában jelentkezett. Kimutatták, hogy ez elsősorban a lipoidoldékony készítmények (propranolol, pindolol, metoprolol) hatásának köszönhető, míg a hidrofíli béta-blokkolók (atenolol, szotalol) nem okoznak ilyen mellékhatást (Cove-Smith és Kirk, 1985). A lipoidoldékony béta-blokkolók jelentős mértékben bejutnak a központi idegrendszerbe, és ez kapcsolatban állhat az említett hatással (Buysse, 1991).

Mindenesetre az újabb készítmények tájékoztatóiban már fölhívják a figyelmet az alvászavar fennállásának a veszélyére, ezért ezeket úgy alakították ki, hogy az esti órákban ne kelljen újból bevennie a betegnek. Alternatív megoldás lehetne a béta-blokkolókkal való kezelés a melatonin-terápiával való kiegészítése, hiszen mint láttuk, a melatonin ellensúlyozza a béta-blokkolók által előidézett alvászavart (Heuvel, Fletcher és Dawson, 1995).

A cirkadián ritmus éjszakai szakaszában a béta-blokkolók általában álmatlanságot idéznek elő, de napközben egyes esetekben szédációt. A nappali álmoságot azonban egyelőre nem vizsgálták objektív módszerekkel, például alváslatenciával, és csak a szubjektív beszámolókat vették figyelembe, ezért a kérdés tisztázása további kutatásokra vár (Buysse, 1991).

7.12. Hisztamin-antagonisták

A hisztamin szerkezetét tekintve biogén amin. A hisztidinből szintetizálódik a hisztidin-dekarboxiláz enzim hatására. A szerkezet szinte valamennyi szövetében előfordul, a központi idegrendszerben transzmitter. A periférián többek között a gyulladáshoz és allergiás reakciók kialakulásában felelős, továbbá fokozza a gyomorsav-szekréciót. Terápiás szempontból az előbbi esetben szelektív H₁-antagonistákat, utóbbiban pedig szelektív

H2-antagonistákat alkalmaznak. Mind a H1, mint a H2 receptortípust leírták az agyban is (sőt újabban H3-receptorokat is azonosítottak), ezeknek a szerepéről azonban még kevés ismeret gyűlt össze. Tény azonban, hogy a hisztamin-antagonistáknak szedatív mellékhatásuk van, ami nagy valószínűséggel centrális eredetű és a hisztamin-receptorokkal kapcsolatos (Lalonde, 1996; Buysse, 1991).

A H1-antagonisták csökkentik a REM-arányt és növelik a NREM-alvás mély 3. és 4. stádiumait. Elhagyásukkor REM-rebound jelentkezik. A H2-antagonista cimetidin szintén fokozza a mélyalvásban töltött időt, míg a hasonló hatásmechanizmusú ranitidinnak tisztázatlan okokból nincs ilyen hatása (Nicholson, Pascoe és Stone, 1985).

Az újabban azonosított H3-receptorok a H1-es és H2-es típustól eltérően viselkednek. Állatkísérleti modellben egy H3-agonista kísérleti vegyület (BP 2,94) szignifikánsan növeli a lassú hullámú alvás mély szakaszait a felületes szakaszok, a REM-alvás és az ébrenlét egyidejű és kismértékű csökkenésének rovására, a H3-antagonista karboperamid pedig az ébrenlét idejét növeli és a lassú hullámú alvást, valamint a REM-alvást csökkenti (Monti és mtsai, 1996).

7.13. Metilxantinok

A metilxantinok csoportjába tartozó koffein a legszélesebb körben használt serkentőszer. A teofilin szintén metilxantin, amelynek a koffeinhez hasonló enyhe pszichostimuláns hatása van, de a koffeinnél jelentősen erősebb a hörgőtágító hatása, amit terápiásan ki is használnak. A teobromidnak viszont nincs számottevő pszichostimuláns hatása.

A metilxantinok hatásmechanizmusának lényeges eleme az adenosin-receptorok kompetitív antagonizálása, amire először

Snyder és mtsai (1981) mutattak rá. Az adenosin az ATP bomlásterméke, ugyanakkor az extracelluláris térbe kerülve transzmitter-funkcióval bír. Gátolja a neuronális aktivitást, és ezt a hatást két specifikus helyzetben váltja ki. Az egyik a hosszan tartó rendkívüli stresszhelyzetekben kialakuló tanult tehetetlenség (Minor Chang és Winslow, 1994a; Minor, Winslow és Chang 1994b), a másik pedig a hosszan tartó ébrenlét következtében kialakuló központi idegrendszeri energiadeficit (Porkka-Heiskanen és mtsai, 1997; Benington és Heller, 1997; Radulovacki, 1997; ill. l. 1.2.5). Ez utóbbi esetben az adenosin alvásfaktorként viselkedik, markáns szomnogén aktivitást fejt ki, és nemcsak a lassú hullámú, hanem a REM-alvás létrejöttében is közrejátszik.

Megjegyzendő, hogy a metilxantinok mindkét említett folyamat kialakulását gátolhatják. Nemcsak az alvással interferálnak, hanem – legalábbis állatkísérletekben – bizonyos kritikus periódusokban adagolva a tanult tehetetlenség bekövetkezését is késleltetik, míg az erős pszichostimuláns hatású metamfetaminra ugyanez nem jellemző (Minor, Chang és Winslow 1994a).

A metilxantinok tehát gátolják az adenosin-transzmissziót, így a gátló hatás gátlása útján serkentik a központi idegrendszert és számos más perifériás funkciót. Hatásmechanizmusukban az is közrejátszhat, hogy gátolják a ciklikus adenosin monofoszfát (cAMP) lebontását katalizáló foszfodiészteráz enzimet, ezáltal növelve a „second messenger” folyamatok szempontjából lényeges intracelluláris cAMP szintet (Kaolet, 1987).

Mivel az adenosin-receptorok főleg a katecholaminerg szinapszisokkal kapcsolatosak, a metilxantinokkal történő gátlásuk fokozza az éberséget. Ezt feltehetően a noradrenalinhatás okozza. A koffein éberséget fokozó hatása már 100–150 mg-os – egy csésze feketekávénak megfelelő – dózisban is kimutatható. Pszichostimuláns hatása az amfetaminénál kb. 10-szer gyengébb, de jelentősen fokozódik az olyan kombinált hatóanyagú üdítőitalokban, amelyekben koffein mellett taurin is van.

Az adenzin, mint láttuk az agy energetikai metabolizmusa és funkcionalitása között teremt kapcsolatot, ezért az adenzin-antagonista metilxantinok placebo-kontrollált kettős vak vizsgálatokban is kimutathatóan csökkentik mind az álmoság, mind a fáradtság szubjektív megítélését (Buysse, 1991), és valószínűségi ébrenléteket elősegítő ágenseknek (wake-promoting agent) nevezhetők.

Jelentős megfigyelés ebben a vonatkozásban az is, hogy a koffein és a ciklopentil-teofillin olyan ébrenléteket elősegítő ágensek, amelyek nem idéznek elő rebound hiperszomnolenciát, és a kimaradt alvás nagy arányban történő pótlását. Vagyis a metilxantinok hatására kimaradt alvás csak kismértékben pótlódik, szemben például az amfetamin-típusú pszichostimulánsokkal, a metilfenidáttal vagy a farmakológiai beavatkozások nélkül fenntartott ébrenléttel. Ugyanakkor a metilxantinokkal fenntartott éberséget nem kíséri az álmoság erőteljes reboundszerű fokozódása sem, ami viszont az amfetamin-származékokkal fenntartott éberség és a standard alvásdepriváció körülményei között is megfigyelhető (Seidel, Dement és Edgar, 1996).

A mindennapi életben a koffeint elsősorban az álmoság leküzdésére alkalmazzák. Mivel, mint láttuk (1.1.), az álmoságnak két egymástól különböző összetevője van, fontos kérdés, hogyan hat ezekre a koffein. Nos, viszonylag jól alátámasztották, hogy az álmoság előrehaladottabb fokán jelentkező frontális szindróma típusú jelek nemcsak a szubjektív erőfeszítésekkel és a külső ösztönzőkkel, de a koffeinhatással szemben is ellenállóak, vagyis hogy az alvás megvonás esetén a koffein csak az éberség szubjektív érzését és az ezzel együtt járó egyszerű pszichomotoros teljesítményeket tartja fenn, a komplex kognitív működések viszont ettől függetlenül károsodnak (Harrison, Horne és Rothwell 1997).

Egyértelműen kimutatták, hogy mind a koffein, mind a teofillin hatásosan antagonizálja a benzodiazepinek által előidézett szedációt és pszichomotoros teljesítményromlást, de nem hat a benzodiazepin-típusú kognitív toxicitásra (Bitter és Rihmer,

1989; Buysse, 1991). Az esti órákban fogyasztott koffein vagy teofillin az alváslatenciát, a NREM-alvás 1. stádiumát, az alvást megszakító ébrenléteket megnyújtja, szabálytalan alvásciklusokat idéz elő és csökkenti a mély, delta-hullámú szakaszokat. Asztmásoknál, a légzés megkönnyítése révén, a teofillin az alvást szubjektíven akár javíthatja is (Buysse, 1991).

Egy újabb vizsgálatban egészséges önkénteseknek intravénásan adagoltak 5 mg/kg koffeint az alvás egyik NREM-fázisában. A koffein hatására az alvás jelentősen sekélyebbé vált, a fent említett jelenségeket jól meg lehetett figyelni, de emellett a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesetengely aktiválódását, fokozott adrenokortikotrop hormon és kortizol felszabadulást is leírtak (Lin és mtsai, 1997).

Különös, hogy bár a koffeinnel szemben hosszú távon sem alakul ki tolerancia és habituáció, mégis a „nagy kávézók” kevesebb koffein által okozott alvászavarról számolnak be, mint a mérsékelt koffeinfogyasztók (Goldstein és Kaizer, 1969). Persze az is lehetséges, hogy a szubjektív beszámolók torzítanak és a két csoport alvását a koffein egyformán befolyásolja, mint ahogy az sem kizárt, hogy a koffeinérzékenység tekintetében az emberek jelentősen különböznek egymástól. Gyakorlati szempontból talán fontos megemlíteni, hogy a koffein eliminációs-felezési ideje 3–7 óra, a teofilliné valamivel több.

7.14. Amfetamin-származékok és kokain

Az amfetamin és különböző derivátumai, valamint a kokain a legerősebb pszichostimuláns hatású készítmények. Bár a legtöbb ország jogrendszerében az illegális drogok közé sorolják őket, ma is, széles körben használják ezeket a szereket az ébrenléte fenntartására és az éberség fokozására, a kokacserje leveleinek árusítása pedig Dél-Amerikában nem ütközik törvénybe.

Az már nem annyira köztudott, hogy az amfetamint a század elején étvágycsökkentőként (anorektikumként) alkalmazták és receptre felírható, gyógyszerárban megvásárolható szer volt. Ma a különböző amfetaminszerű hatóanyagokat csak a súlyos hiperszomniában, a narkolepsiában és a hiperaktivitással kísért figyelemzavarban alkalmazzák gyógyszerként.

A kokaint először helyi érzéstelenítőként alkalmazták, de már a kezdetek kezdetén felismerték pszichostimuláns hatását. Freud például munkakedvének fokozására használta az akkor még csak intravénásan adagolható szérum formájában létező kokaint. Később felismerték, hogy egyesek a kokain rabjává váltak, ezért az amfetaminokhoz hasonlóan megtiltották szabad forgalmazását.

De miben rejlik az amfetamin-származékok és a kokain pszichostimuláns hatása? Hogyan segítik elő az ébrenlét fenntartását és az éberség fokozódását? Miért válhatnak addiktívvá? Az amfetamin, mint nevéből is kitűnik egy amin, ami szerkezetében hasonló az adrenalinhoz és az efedrinhez, azonban ez utóbbinál sokkal erősebb a centrális (központi idegrendszeri) hatása. Az adrenalin szinte kizárólag perifériás szimpatikus izgató és hormon jellegéből következően gyorsan lebomlik a szervezetben. Az efedrin eredetét tekintve egy növényi alkaloida: és hatása tartósabb, szimpatikomimetikus hatása kifejezett, régebben hörgőtágító szerként használták, de valamelyest rendelkezik centrális hatásokkal is. Az amfetaminnak ezzel szemben elsősorban centrális hatásai vannak, bár perifériás szimpatikomimetikus hatásai sem elhanyagolhatóak. Erőteljesen fokozza a központi idegrendszer katecholamin-transzmisszióját, és csak lassan ürül ki a szervezetből. Bár az amfetamin szintetikus drog, hatásmechanizmusa nagymértékben megegyezik az érzékszermazékok csoportjába tartozó kokainéval, amelyet a kokacserje leveleiből vonnak ki. A kokain tehát szintén a katecholamin (noradrenalin és dopamin) transzmissziót fokozza, de pszichostimuláns hatása az amfetaminénál kevésbé tartós.

A ma ismert számos amfetaminderivátum (d-amfetamin, metamfetamin, metilén-dioxi-amfetamin, p-klóroamfetamin, metilén-dioxi-metamfetamin stb.) eltér abban, hogy milyen mértékben fokozza a katecholamin-kiáramlást és milyen mértékben gátolja a szinaptikus részből való visszavételt (Wall, Gu és Rudnick, 1995). Az eredmény azonban, akárcsak a kokain esetében mindig ugyanaz: fokozott és megnyúlt posztszinaptikus noradrenalin- és dopaminhatás. A noradrenalin-hatás fokozódása fenntartott ébrenlétet és éberséget, valamint a környezet ingerei iránti nagyfokú érzékenységet idéz elő, amit a jutalomközpontokból (is) kiáramló dopamin pozitív érzelmi színezettel társít. Felfokozott mozgáskésztetés, felgyorsult gondolati asszociációk, gyors és csapongó beszéd szintén megfigyelhető. Nyilvánvaló, hogy ilyen pszichofarmakológiai kontextusban az alvás elmarad, egyes amfetamin-származékok azonban tartós, 2-3 napos (!) teljes inszomniát is okozhatnak.

Újabbán derült rá fény, hogy az amfetamin és a kokain hatásának kapcsolata van a noradrenalin és a dopamin szinaptikus részből való visszavételét végrehajtó transzportfehérjéhez. Amennyiben ugyanis egyes egerek dopamin-visszavételében szerepet játszó transzportmolekula speciális génjét tönkretették, azok spontán hiperlokomotoros aktivitást és az amfetaminnal, illetve a kokainnal szembeni teljes érzéketlenséget tanúsítottak (Giros és mtsai, 1996). Ezek a drogok tehát elfoglalják a dopamin és a noradrenalin helyét a transzportmolekulán, ami áltai visszavételük akadályozott. Mivel a hatás nagyon erős és a dopamintranszmissziót is érinti, a farmakológiai profil és az eredmény gyökeresen eltér a reuptake-gátló antidepresszánsokétól.

Az egyik amfetaminszármazék, a metilén-dioxi-metamfetamin a fentiekén kívül a szerotonin-forgalmat is fokozza, és hosszú távon nagymértékben kiüríti a szerotonintárat. Valószínűleg a szerotonin bonyolult, sokrétű központi idegrendszeri funkcióival kapcsolatos az akut metilén-dioxi-metamfetamin (a hírhedt „ecstasy”) bevitt kísérő állítólagos érzékszervi csaldás.

Az amfetaminszármazékok és a kokain kisebb dózisaik lehetővé teszik az alvást, de jelentősen csökkentik az álmoság és a fáradtság szubjektív érzését, növelik az alváslatenciát, kevésbé folyamatos alvást okoznak és elnyomják a REM-alvást (Buysse, 1991). A REM-szupresszorhatás feltehetőleg a noradrenalin-transzmisszió fokozásával kapcsolatos REM-off aktivitással hozható összefüggésbe, de a dopamin által gátolt acetil-kolin-transzmisszióhoz is lehet köze.

Az amfetamin-származékok, valamint a hasonló hatású metilfenidát és a még csak részben ismert hatásmechanizmusú modafinil ébrenlétet fenntartó és éberséget fokozó hatását 24 órás és 64 órás teljes alvásmegvonás körülményei között is jelentősnek találták (Bishop és mtsai, 1997; Baranski és Pigeau, 1997). Ilyenkor ezek a szerek különböző mentális teljesítményszetek megoldásának szintjét is viszonylag magasan tudják tartani, tehát ellensúlyozzák az alvásdepriváció hatását. A modafinil azonban a kognitív teljesítmény self-monitoringját (önértékelését) károsítja, vagyis a teljes alvásdepriváció körülményei között, 2–4 órával a modafinil bevitele után a kísérleti személyek jobbnak ítélték saját teljesítményüket a valóságosnál. Ez a hatás d-amfetaminnal nem mutatkozott (Baranski és Pigeau, 1997). Az álmoság pszichofarmakológiájának szempontjából jelentős az a felismerés, hogy a metilfenidát egy éjszakai teljes alvásmegvonás után fokozza az Éberség (Vigor) és csökkenti a Fáradtság (Fatigue), valamint a Depresszió (Depression) pontszámait a Hangulati Állapotok Profilja skálán (Profile of Mood States – POMS) (Bishop és mtsai, 1997). Mint az 1. fejezetben láttuk, az Éberség skála elsősorban az álmoság indítékhiányból fakadó összetevőjét méri, a Fáradtság (Fatigue), ebben az esetben talán inkább elnyűtttség) az alvási inerciára, illetve az ébredés utáni levertségre érzékeny (Horne, 1991). A metilfenidát tehát elsősorban ezekre hat, nem világos azonban, hogy hosszabb alvásmegvonás esetén milyen mértékben ellensúlyozná a Konfúzió (Confusion) skála pontszámainak csökkenését, amit nehezen lehet befolyásolni, és ami Horne (1991) szerint a frontális lebenyek működésének csökkenésével kapcsolatos.

Mint láttuk, az amfetamin-származékok és a modafinil pszichostimuláns hatását elsősorban a kóros álmoság, különösen a narkolepszia kezelésében használják ki. Ilyen szempontból a modafinil biztonságosabb az amfetamin-derivátumoknál, de a katalepsiás rohamok kiküszöbölésében kevésbé hatékony az amfetaminnál (Shelton és mtsai, 1995). Mivel a katalepsiát más gyógyszerekkel (antidepresszánsokkal) is ki lehet küszöbölni, a modafinil az alvási rohamok és a kóros nappali álmoság kezelésére használható, annál is inkább, mert például a metamfetamintól eltérően állatkísérletekben nem okoz erőteljes motoros aktivitást és rebound hiperszomnolenciát (Edgar és Seidel, 1997; Seidel, Dement és Edgar, 1996).

Szintén állatkísérletekben mutatták ki, de az amfetaminnal visszaélő embereken is megfigyelték, hogy az amfetamin-bevitellel fenntartott ébrenlétet erőteljes rebound alvás és REM-rebound követi, a modafinilre azonban nem vonatkozik ugyanez (Touret, Sallanon–Moulin és Jouvet, 1995). Az amfetaminhatás lecsengését követő REM-rebound összefüggésben állhat a katecholaminerg szinapszisok túlzott igénybevételével, mivel REM-alvásban éppen ezek szüntetik be a működésüket.

A kokainnal kapcsolatban szintén leírták a REM-szupressziót és az azt követő REM-reboundot alkalmilag kokaint fogyasztó és kokaindependens személyeknél egyaránt (Watson és mtsai, 1992; Kowatch és mtsai, 1992). A krónikus kokainfogyasztóknál a megvonást követően a REM-rebound még a harmadik héten is megfigyelhető volt (Kowatch és mtsai, 1992).

A terhesség ideje alatt fogyasztott kokain befolyásolja az újszülött alvását is. A méhlepényen átjutó kokain a magzatvízben egy tartósabb hatású vegyületté, norkokainná alakul át. A kokain, illetve a norkokain hatásnak kitett magzatok újszülöttkorukban többet voltak ébren és az aktív alvás állapotában (feltehetőleg a későbbi REM-előfutára), mint a kokaint és más drogokat nem fogyasztó anyák újszülött gyermekei. A hátrányos helyzetű újszülöttek egyébként gyakrabban is ébredtek föl ebből az aktív alvási stádiumból, mint szerencsésebb társaik (Gingras és mtsai, 1995).

7.15. Opioidok

A mákgubó ópiumalkaloidjának az emberre gyakorolt rendkívüli hatását évszázadok óta ismerik a népi gyógyászatban. Az ebből kivont morfium, a még koncentráltabb hatóanyagú heroin és a hasonló hatásmechanizmusú metadon egyaránt a különböző opioid-receptorokhoz kötődve fejtik ki markáns perifériás és centrális hatásait. A különböző opioidreceptorok endogén ligandjai viszonylag specifikus agonistái az egyes receptortípusoknak. Így az encefalinok a delta-, a dinorfinok a kappa-, az endorfinok pedig a mü-, a delta- és a kappa-receptorokhoz kötődnek. A mü-receptorok specifikus endogén agonistáit csak a legutóbbi időben sikerült azonosítani. Ezeket az opioid peptideket endomorfinknak nevezték el (Zadina és mtsai, 1997). Nyilván az endomorfinkról tudunk a legkevesebbet, pedig ezek váltják ki az exogén morfinra jellemző eufóriát, analgéziát és sajátos tudatállapotot, ami minden kétséget kizáróan egy mü-receptorhatással kapcsolatos jelenség.

A morfinisták és a morfinkezelésnek alávetett terminális rákbetegek tudják, hogy a morfininjekció hatására nem alusznak el, hanem az ébrenlét és az alvás határához hasonló nyugodt, feszültségmentes állapotba kerülnek, amelyben intellektuális és motoros képességeik nem szenvednek látványos károsodást. Az epizódot általában hosszan tartó rebound alvás követi.

Mivel a morfin rendkívül addiktív szer, alvásra gyakorolt hatásait állatkísérletekben vizsgálták. Egyértelműen kimutatták, hogy a morfin dózisdependensen gátolja az alvást, és bár egyfajta szedációt okoz, mégis elősegíti az ébrenlét fennmaradását (Seidel, Dement és Edgar, 1996). A mü-receptorok izgatása minden bizonnyal a középhídi retikuláris rendszer gátlása révén elsősorban REM-szupresszor hatású, a beavatkozást pedig a REM-rebound követi (Cronin és mtsai, 1995). A morfin azonban, mint láttuk a lassú hullámú alvás megjelenését is késlelteti és ezt a hatást párhuzamos glukóz kezeléssel furcsa mód ki le-

het védeni. A megfigyelés arra utal, hogy a morfin módosítja a keringésben levő glukóz szintjét és a lassú hullámú alvás gátlása ezzel (is) kapcsolatos (Arankowsky-Sandoval és Gold, 1995).

A 2,5 mg/kg-os morfininjekció hatására kialakuló hosszan tartó ébrenlétet állatkísérletekben erőteljes rebound-alvás, a kimaradt NREM-alvás 86%-os pótlása követi (Seidel, Dement és Edgar, 1996).

7.16. LSD és más hallucinogének: mesterséges álmok

A legerősebb hallucinogén hatású szer az eddig ismertek közül minden kétséget kizáróan a lizergsav dietil-amid vagy LSD, amelynek néhány mikrogrammja órákon át elhúzódo, élénk vizuális hallucinációkkal társuló módosult tudatállapotot idéz elő. A meszkalin, a pszilocibin, a dimetil-triptamin, a dietil-triptamin, a bufotenin, az adrenokróm, az adrenolutin, az ibogain és a harmin is hasonló hatásúak, és hatásmechanizmusukban is jelentős az átfedés, különbözik azonban a hatás időtartama és a hatékony dózis. Gyors a dimetil-triptamin hatásának lefutása, a legelhúzódobb a meszkaliné. 200 mg meszkalin hallucinogén hatása kb. 0,1 mg LSD hatásának felel meg.

A legrészletesebben az LSD szubjektív hatásait vizsgálták, de ezt is csak a hatvanas években, mert azóta a szer alkalmazását csak állatkísérletekben engedélyezik. Az LSD-bevitelt követően – laboratóriumi környezetbe – emelkedett hangulatot, fellazult szabad asszociációkat, beszédességet és hirtelen hangulatingadozásokat figyeltek meg az első lépésben, valamint a lecsengő droghatáskor. Ezt követően a célirányos gondolkodást messzeemenően az álomszerű vizuális képzetáramlás helyettesíti és a környezettől való elfordulás váltakozik az ingerek iránti rendkívüli érzékenységgel. Álomszerű víziók, szimbolikus élmé-

nyek, képi emlékezések és testséma-módosulások jelentkezhetnek a bevitt követő első 5 órában. Nagyobb dózisok mellett súlyos pszichotikus tünetek, extrém módon megváltozott tudatállapot és a droghatás tudatának teljes megszűnése is lehetséges. Nem laboratóriumi környezetben ez az elvárások és a személyiség függvényében a misztikus extázis magasztos élményének formáját öltheti.

Az LSD és a többi említett hallucinogén vizuális látomásokat okozó hatását éber álmok kiváltására használták az ún. pszicholitikus terápiákban. A fellazult kontroll a súlyos, több évig sikertelenül kezelt neurotikus betegek kezelésében 68%-os sikert eredményezett (Legewie és Ehlers, 1972).

Terápiásan használták az LSD-t a terminális rákbetegek fájdalomcsillapítására. Az LSD hatására a fájdalom nem szűnt meg, de teljes mértékben elvesztette averzív, kellemetlen jellegét.

Fontos lehet itt az a párhuzam, ami az álombeli fájdalomérzékelés hiánya és az LSD-élmények „fájdalomcsillapító” hatása között van. E betegek kezelésében azonban a vártnál kedvezőbb eredményeket is elértek. A vizuális álomszerű élmények, az extatikus transz, valamint az ezekhez társított pszichoterápia hatására, a betegeknek megváltozott a halálhoz való viszonyuk, a halál gondolata már nem volt fenyegető, ami nagyon nagy eredménynek mondható. A szer használatát mégis betiltották, pedig a morfin típusú fájdalomcsillapítókkal szemben nem okoz hozzászokást, és kevésbé káros, mint a legtöbb ismert hatóanyag. Az LSD felfedezője, Albert Hoffman például a hatékony dózis 1000-szeresét vette be, és az „utazást” minden különösebb következmény nélkül átvészelte.

Az LSD és a többi említett hallucinogén döntően vizuális hallucinációkat okozó hatása nem csak formálisan, hanem mechanizmus szinten is hasonlít az álmokhoz. E pszichoaktív szerek molekulaszervezetében közös elem egy indolgyűrű, ami a szerotoninhez (5-hidroxi-triptaminhoz) teszi hasonlatossá őket. És valóban, az LSD nagy affinitással kötődik a szerotonin-receptorok több típusához (5-HT_{2A/2C/7}), mire a szerotoninerg

raphe-magok működése a feedback elv szerint jellegzetesen leáll. A szerotoninerg raphe-magok élettani körülmények között csak a REM-alvásban szünetelnek be a működésüket (mivel a REM-off rendszer részei), vagyis az LSD típusú hallucinogének hatására az agy bizonyos szempontból álommódban kezd működni. A mechanizmus pontosabb körülhatárolását nagymértékben hátráltatja az ilyen szerekekkel folyó kutatások erélyes hatósági tiltása.

Egy bizonyos dózison túl tehát az LSD teljesen leállítja az agytörzs raphe-magjainak aktivitását. Ismételt bevétel esetén bizonyos fokú tolerancia és keresztolerancia megfigyelhető ugyan, de nem alakul ki dependencia.

Az LSD-típusú mesterséges álmoktól eltérően az amfetamin-származékok és a kokain által előidézett, paranoid téveszmékkel társuló hallucinációk nem álomszerűek, és csak szubtoxikus és toxikus dózisok alkalmazásánál jelentkeznek. A szerotoninerg hatáskomponenssel is rendelkező 3,4-metilén-dioxi-metamfetamin („utcai” nevén: ecstasy) már szabályszerűbben okoz érzelmi csaldásokat, de az LSD-től eltérően markáns a pszichostimuláns hatása.

Szubtoxikus és toxikus dózisokban szintén hallucinációkat okoznak a szkopolamin és az atropin, két muszkarin-antagonista hatású növényi alkaloid. A hallucinációkhoz az atropinmérgezés esetén erőteljes centrális és perifériás izgalmi tünetek, szkopolaminmérgezés esetén pedig szedáció társul. Egy atropinszerű anyag – a gomba-atropin – a muszkarinnal együtt fordul elő a légyölő galócában (*Amanita muscaria*), amit régebben kultikus ünnepeken fogyasztottak el hallucinációk és transzállapot kiváltása céljából. „Mushrooms have a habit of firing imagination” (A gombák egyik tulajdonsága, hogy tüzelik a képzeletet). Ezzel a mondattal kezdődik a muszkarinerg-kolinerg mechanizmusok egyik nemzetközi szimpóziumáról szóló tanulmánygyűjtemény bevezető része (Cohen és Sokolovsky, 1987). Nyilván a kijelentés egyaránt vonatkozik a tudományos képzelet tüzelésére és a hallucinációk kiváltására, ugyanakkor jelzi, hogy a szerotoninerg-rendszer mellett a muszkarinerg-kolinerg rendszer befolyásolása is a hallucinációk kiváltásának lehetséges útja.

A 7. FEJEZET ÖSSZEFOGLALÁSA

Az alvásra ható drogok hatásmechanizmusának ismerete és a hatás empirikus vizsgálata nagyban hozzájárul az alapkutatáshoz, továbbá tagadhatatlan gyakorlati jelentőséggel is bír.

A benzodiazepinek omega-receptor-agonisták, és az allosterikus moduláció révén facilitálják a GABA-hatást. Szedatohipnotikus hatásuk dóziszfüggő, ugyanakkor a reziduális frakcióval is kapcsolatban áll. Az imidazopiridinek csoportjába tartozó zolpidem szintén omega-receptor-agonista, de a benzodiazepinnekkel szemben az omega-1-receptortípus iránt szelektív, ezért farmakológiai tulajdonságai kedvezőbbek. A barbiturátok elavult altatók, szintén a GABA-hatást facilitálják, de a Cl^- -ioncsatornák közvetlen nyitása útján. A melatonin új típusú altató, hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, de a vele kapcsolatos tapasztalatok eddig kedvezőeknek mondhatók. A művi altatás és a narkotikumok hatásmódja gyökeresen eltér a fenti folyamatoktól.

Az antidepresszánsok a depresszió szempontjából kedvezően befolyásolják az alvás folyamatát, bár az egyes szerkezetek jelentősen eltérnek a szedatív mellékhatás erőssége tekintetében. Hatásmechanizmusuk fontos összetevője lehet a REM-alvás arány csökkentése.

A fentiekén kívül számos gyógyszer és élvezeti szer befolyásolja az alvást, az álmokat és a bioritmusokat. A fejezet részletesen rámutat az alvásnak az etilalkohollal és az alkoholizmussal való kapcsolatára, és kitér a legfontosabb transzmitter-rendszereket érintő gyógyszercsoportoknak az alvásra gyakorolt hatására is. Ez utóbbiakhoz tartoznak a kolinerg agonisták és antagonisták, a dopamin-agonisták és antipszichotikumok, a hisztamin-agonisták, a szerotonin $5-HT_{1A}$ -agonisták, a béta-blokkolók, a metilxantinok, az amfetamin-származékok és a kokain, valamint a mesterséges álmokat előidéző hallucinogének.

ZÁRSZÓ: AZ ALVÁS JÖVŐJE

Mi az, amit az eddigiek alapján az alvásról, az álmokról és a bioritmusokról összefoglalásképpen elmondhatnánk? Vajon mennyire elégtik ki episztemológiai kíváncsiságunkat az alvás-kutatás jelen eredményei? Minden fejezet végén próbáltam egy rövid összefoglalóval megerősíteni azt, amit fontosnak tartok. Ugyanakkor egy külön fejezetben igyekeztem választ adni arra a kérdésre, hogy mi az alvás? Mégis úgy érzem, a tudományos tanulságok egy másik csoportja inkább arra vonatkozik, hogy mennyire vizsgálható így az alvás, hogy mennyire alkalmas ez a megközelítés a jelenség megragadására, illetve, hogy milyen módszerbeli és paradigmatisztikus változásokra lenne szükség.

Az alváskutatást minden bizonnyal a modern neurobiológia és annak különböző ágazatai indították el diadalútján. Ma ez a megközelítés annyira elterjedt, hogy jószerivel nyomom követhetetlen azoknak az egyedi kutatásoknak a tömkelege, amelyek mind az alvás idegélettanának valamelyik aspektusát igyekeznek tisztázni. Számos kutatóintézetben és klinikán foglalkoznak a kérdés valamely vonatkozásával. Mégis a módszerbeli fortélyok igen szűkre szabták azoknak a jelenségeknek a keretét, amelyekről mindezek az ismeretek szólnak. Azt értem ezalatt, hogy elsősorban a patkányok alvásáról vagy méginkább egyes laboratóriumi patkánytörzsek alvásáról, tudtunk meg érdekes és fontos információkat. Kérdéses, hogy ezek az eredmények mi-

lyen mértékben és milyen fokú körültekintéssel feleltethetők meg a természetes körülmények között élő vad patkányfajok és főleg az ember alvásának. A patkány éjszakai faj, az ember nappali. A patkány kifejezetten policiklusos, azaz inkább nappal, de több kisebb epizódban alszik, és ezek az epizódok éjszaka is megjelenhetnek. Az ember ezzel szemben legfeljebb biciklusos alvású, és főleg csak éjszaka hajlamos aludni, kisebb mértékben kora délután is. Azt hiszem, ezek a megállapítások kellő elővigyázatosságra intik azokat, akik azt hiszik, hogy az alvás neurofiziológiájával vagy akár pszichobiológiájával foglalkoznak, de valójában egyes laboratóriumi rágcsálótörzsek alvását kutatják behatóan. Az emberre nem alkalmazott eredmények alkalmazhatósága vagy érvényessége teljesen nyitott kérdés, és csak az ilyen irányú kutatások nyomán dőlhet el.

Vannak persze igen jól alátámasztott összefüggések, vagyis az alapvető ismereteket embereken és a patkányokon kívül más fajokon is megerősítették, de sajnos még így is sok maradt a fehér folt, az olyan kérdés amelyeket a patkányokon végzett kísérletek alapján hallgatólagosan lezártnak tekintenek, holott valójában az egész egy nagyon is kényelmes kutatói magatartás tükrözője csupán. Félreértés ne essék, nem az embereken beleegyezésük nélkül végzett kísérletek mellett török lándzsát, de azt hiszem, az orvosi gyakorlat rengeteg olyan beavatkozást ismer és hajt végre, amikor az adatok egyszerű rögzítése, vagy egy kiegészítő mérés igen hasznos felvilágosítást nyújthatna egyes kérdésekre vonatkozólag. Azonkívül az embereken végzett kísérletek sem mindig veszélyes beavatkozások, csak egyszerűen drágábbak és időigényesebbek az állatkísérleteknél. Nem beszélve arról, hogy a patkány a világon élő és közismerten alvást is tanúsító igen nagyszámú faj egyik képviselője. Mi a helyzet más állatok alvásával? Az is beilleszthető a „patkány sémába”? Biztos, hogy nem minden vonatkozásban. Ebben a könyvben is több ilyen példát olvashattunk, pedig igyekeztem elkerülni a fajspecifikusság részleteinek ismertetését, és csak az olyan eredményekre koncentráltam, amelyek valószínűleg az emberre is érvényesek vagy ame-

lyek annyira újak, hogy még nem volt rá mód más fajokon vagy az emberen is megvizsgálni érvényességüket.

Az alvásfaktorok közül az uridint és oxidált glutationt például csak és kizárólag patkányokban vizsgálták. A DSIP-t nyulakban mutatták ki, majd patkányokban vizsgálták. Rájöttek, hogy a patkányokban, de még az embereken sincs erőteljes hipnogén hatás, így ahelyett, hogy mondjuk a nyulak alvásában játszott szerepét megvizsgálták volna közelebbről is, egyszerűen elvetették a témát, és természetlen viták kíséretében kétségbe vonták, hogy ez a peptid az alvásszabályozás része lenne. Azt senki sem vetette föl, hogy esetleg az alvás molekuláris szabályozásának is van evolúciója, így hát a patkányokban elért részleges sikertelenség után más, a patkányokban is hipnogén peptidnek bizonyuló endogén vegyületek után nyúltak.

Szintén a fajspecifikussággal kapcsolatos óvatosságra int az AVT-hatása. Ez a peptid, mint láttuk macskákban igen erőteljesen fokozza a NREM-alvást, patkányokban alig van számottevő hipnogén hatás, embereken pedig sajátos módon a REM-alvást fokozza. Valószínűleg a patkányokon szerzett inkonzisztens eredmények miatt szűnt meg a vele kapcsolatos érdeklődés, pedig éppen a humán vizsgálatok perspektívája az, ami jelenleg az alváskutatást a leginkább érdekli.

Ezek alapján az alváskutatás jövőjét egy erőteljesebb humán vizsgálati trendben látom. Nem nehéz ráismerni erre a tendenciára. Szerencsére egyre több humán vizsgálati eredmény születik, és jól megfigyelhető az a tendencia is, amely a humán vizsgálati eredményeket előnyben részesíti a folyóiratok és az egyéb szakmai fórumok részéről. Sajnos az alváseletten evolúciós vonatkozásairól nem mondható el ugyanez. Ma sem tudjuk igazán, hogy az egyes fajok alvásszabályozása miben különbözik egymástól, és hogy melyek azok a közös, ősi mechanizmusok, amelyek a legrégebbi idők óta a szóban forgó magatartásforma megjelenéséért felelősök. Reméljük, hogy a nem túl távoli jövőben ez a tendencia is jelentkezni fog az alváskutatásban.

Természetesen az alvás jövőjének van egy naturalisztikusabb

oldala is, ami azonban nem feltétlenül független a tudományos jövőtől. Ebben a könyvben bizonyítékokat sorakoztattam fel emellett, hogy az alvás olyan ősi ösztönös magatartás, amely az ember szocializációjával és általában a kultúra hatásaival szemben a legmesszebbmenő „immunitást” tanúsította. Megőrizte ősi formáját, és valósággal tagolja és időzíti a társadalmi tevékenységek menetét. Belső hajlandóságtól vezérelve ciklikusan tér vissza, szemben más ösztönökkel, amelyek az ember esetében már nem jelentkeznek ciklikusan, és ősi formájukat és szabályozási módjukat is levetkőzték.

Fölmerül tehát a kérdés, hogy milyen esélyei vannak a túlélésre az alvás ösztönének a társadalom jelen körülményei között. Vajon az alvás is más elemi öröklött magatartásformák sorsára jut? Vagy ez esetben egy olyan szilárd és nélkülözhetetlen funkciójú viselkedéssel van dolgunk, amely semmiképpen sem módosítható, legalábbis nem számottevően? Nehéz válaszolni ezekre a kérdésekre. Az biztos, hogy az éjszakai műszak, az alvásra ható különböző gyógyszerek és élvezeti szerek, és egyáltalán a korlátlan éjszakai világítás lehetősége mind ellene hatnak. Sok minden egyéb azonban a konzerválódás irányába hat. Az egyik éppen az, – és lehet hogy ez nem véletlen –, hogy a legtöbb kultúra kedvezően ítéli meg az alvás hatását, és még a leginkább munkamániás és legteljesítményhajszoló közegben is erőfeszítésként, és nem példaértékűként ítélik meg az alvás szándékos mellőzését.

Végül, de nem utolsósorban talán a tudományos kutatás is elősegíti az alvás konzerválódását. Hiszen az alváskutatás az orvostudomány, a biológia és a biológiai pszichológia fejlett területe, legalábbis a fenti tudományok más területeihez képest. Ennek köszönhetően sokat és sokan beszélnek róla, aminek egyértelmű és logikus következménye, hogy a jelenséget komolyan veszik. Továbbá, mint láttuk az alváskutatástól és az alvász-medecinától az alváshigiéniai előírások sem idegenek. Ezek hozzásegítik a nagyon változatos hatásoknak kitett embert, hogy esetenként újra tanulja vagy bejárassa azt, amit egyébként öröklötten tud, de néha mégis hajlamos mellőzni.

IRODALOM

- Akerstedt, C. & Gillberg, M. (1982). Experimentally displaced sleep: Effects on sleepiness. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 54, 220–226.
- Akerstedt, T. (1991). Sleepiness at work: Effects of irregular work hours. In: Monk, T.H. (ed.): *Sleep, Sleepiness and Performance*, John Wiley and Sons Ltd, New York, 129–152.
- Aldrich, M.S., Hall, J., Eiser, A.I., Kroll, P., Browek, K. & Shipley, J.E. (1996). Slow wave sleep decrement, REM sleep alterations, and relapse tendency in alcoholics in treatment. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Alföld, P., Rubicsek, G., Obál, F. Jr., Sárosi, G. & Obál, F. (1986). Thermoregulatory Vasomotion in Relation to Various Vigilance States in Rats. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 3.
- Allen, R.P. & Earley, C.J. (1996). Augmentation of the Restless Leg Syndrome With Carbidopa/Levodopa. *Sleep*, 19(3), 205–213.
- Alroy, G., Chapman, J., Feldon, J. & Michaelson, D.M. (1991). Induction of Cognitive Deficits by Immunization with Cholinergic Cell Bodies: The Influence of Age and Integrity of the Blood-Brain Barrier. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 2(3), 197–206.

- Ambrosini, M.V., Mariucci, G., Bruscellini, G., Colarietti, L. & Giuditta, A. (1995). Sequential hypothesis of sleep function V. Lengthening of post trial SS episodes in remnescent rats. *Physiology and Behavior*, 58(5), 1043-1049.
- Amzica, F. & Steriade, M. (1997a). The K-complex: Its slow ritmicity and relation to delta waves. *Neurology*, 49, 952-959.
- Amzica, F. & Steriade, M. (1997b). Cellular substrate and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience*, 82(3), 671-686.
- Andren, J., Andrews, K., Brown, L., Chidgey, J., Geary, N., King, M. & Roberts, T.K. (1995). Muramyl peptides and the functions of sleep. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2), 85-90.
- Appelberg, B., Katila, H. & Rimón, R. (1997). Plasma interleukin-1 beta and sleep architecture in schizophrenia and other nonaffective psychoses. *Psychosomatic Medicine*, 59(5), 529-532.
- Arankowsky-Sandoval, S.P. & Gold, E.E. (1995.) Morphine-induced deficits in sleep patterns: Attenuation by glucose. *Neurobiology of Learning and Memory*, 64(2), 113-138.
- Arey, L. (1964). Clinical state and sleep-dream patterns of reactive schizophrenics. Palo Alto, California: Association for the Psychophysiological Study on Sleep.
- Armitage, R., Rush, A.J., Trivedi, M., Cain, J. & Roffwarg, H.P. (1994). The effect of nefazodone on sleep architecture in depression. *Neuropsychopharmacology*, 10(2), 123-127.
- Armitage, R., Rush, A. J., Trivedi, M., Hendrickse, W., Yonkers, K., Fulton, M. & Hoffmann, R. (1995). Is Quantitative Sleep EEG a Marker for Major Depression? *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Armstrong, K.E., Sinha, P., Solomon, C., Han, S., Huh, J. & Greenough, W.T. (1996). Effects of REM sleep on experience-dependent morphological differences in the visual cortex. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Arriaga, F., Paiva, T., Matos-Pires, A., Cavaglia, F., Lara, E. & Bastos, L. (1996). The sleep of non-depressed patients with panic disorder: a comparison with normal controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 93(3), 191-194.
- Aschoff, J. (1966). Circadian activity pattern with two peaks. *Ecology*, 47, 657-662.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118, 173-274.
- Atkinson, R.L., Atkinson, R.C., Smith, E.E. & Bem, D.J. (1993/1994). Alvás és álom. In: Atkinson, R.L. és mtsai: *Pszichológia*. Osiris-Századvég, Budapest, 162-175.
- Baciu, I. (1977). *Fiziologie*. Editura Didactică si Pedagogică, București.
- Bacque, M.F., Hausser-Hauw, C. & Fleury, B. (1996). Neuropsihiologia si psihopatologia sindromului apneei în somn (SAS). In: Botez, M.I. (ed.). *Neuropsihiologie clinică si neurologia comportamentului*. Editura Medicală, București, 343-348.
- Bagdy Gy. (1995). A depresszió farmakológiája. In: Arató M. (ed.). *Depresszió*. Cserépfalvi Könyvkiadó, Budapest, 23-43.
- Bagdy, Gy., Chrousos, G.P. & Calogero, A.E. (1991). Circadian Patterns of Plasma Immunoreactive Corticotropin, Beta-Endorphin, Corticosterone and Prolactin after Immunoneutralization of Corticotropin-Releasing Hormone. *Neuroendocrinology*, 53, 573-778.
- Baghdoyan, H.A., Monaco, A.P., Rodrigo-Angulo, M.L., Assens, S., McCarley, R.W. & Hobson, J.A. (1984). Microinjections of neostigmine into the pontine reticular formation of cats enhances desynchronized sleep signs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 231, 173-180.
- Ball, W.A., Morrison, A.R. & Ross, R.J. (1989). The Effect of Tones on PGO Waves in Slow Wave Sleep and Paradoxical Sleep. *Experimental Neurology*, 104, 251-256.
- Bánki M.Cs. (1992). *Pszichofarmakológiai előadások*. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest.
- Bánki M.Cs. (1994). *Az agy évtizedében*. Biográf, Budapest.
- Bánki M.Cs. (1995a). Neuropeptidek és depresszió. In: Arató, M. (ed.). *Depresszió*. Cserépfalvi Könyvkiadó, Budapest, 44-63.
- Bánki M.Cs. (1995b). A pániksziindróma biológiai mechanizmusa. In: Bánki M.Cs. (ed.). *Pánik és fóbiák*. Cserépfalvi Könyvkiadó, Budapest, 56-72.

- Baranski, J.V. & Pigeau, R.A. (1997). Self-monitoring cognitive performance during sleep deprivation: Effects of modafinil, d-amphetamine and placebo. *Journal of Sleep Research*, 6(2), 84-91.
- Baranyi A. (1993). A tanulás és az emlékezés molekuláris fiziológiája. In: Fehér O. (ed.). *Élettani folyamatok molekuláris alapjai*. Jatepress, Szeged.
- Beauchemin, K.M. & Hays, P. (1996). REM sleep and dreaming in relation to mood in depressive disorders. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Bell, J., Wcizman, A. & Rehavi, M. (1987). The effect of chronic and short term treatment with imipramine on muscarinic receptors and imipramine binding sites in guinea pig bladder and brain: In: Cohen, S. & Sokolowsky, M. (eds). *International Symposium on Muscarinic Cholinergic Mechanisms*. Freund Publishing House Ltd, London, 39-44.
- Bemmel, A.L. van, Smeets, E.H.J. & Diest, R. van (1986). 24-h variation of urinary MHPG-excretion in normals and depressives: possible influence of total sleep deprivation. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 382.
- Benedek I. (1957). *Aranyketrec. Egy elmeosztály élete*. Új Gondolatok Kft., Budapest.
- Benington, J.K. & Heller, H.C. (1997). Is Adenosine a Key Feedback Molecule in Homeostatic Regulation of Sleep? *SRS Bulletin*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/SRS/srs/benington.htm>
- Benoit, O., Navelet, Y. & Guilhaume, A. (1986). Sleep patterns in children suffering of emotional deprivation, with or without short stature. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*. p. 28.
- Benson, K.L. & Zarcone, V.P. (1992). Slow-wave sleep and brain structural imaging in schizophrenia. *Sleep Research*, 21, 149.
- Benson, K.L., Full, K.F. & Zarcone, V.P. (1993). The effects of age and serotonergic activity on slow wave sleep in depressive illness. *Biological Psychiatry*, 33, 842-844.
- Benson, K.L. Zarcone, V.P. & Lim, K.O. (1994). MRI brain morphology and slow wave sleep in schizophrenics and controls. *Sleep Research*, 23, 187.
- Benson, K.L., Sullivan, E.V., Lim, K.O. & Zarcone, V.P. Jr. (1996). Sleep abnormalities and CT measures of brain morphology in depression. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Bentovim, A. (1977). The Role of Play in Psychotherapeutic Work with Children and Their Families. In: Tizard, B. & Harvey, D.(eds). *Biology of Play*. Spastics International Medical Publications, London: William Heinemann Medical Books Ltd, 185-198.
- Beranek, L., Obál, F. Jr., Taishi, P., Bodosi, B., Laczi, F. & Krueger, J.M. (1997). Changes in rat sleep after single and repeated doses of long-acting somatostatin analogue ocreotide. *American Journal of Physiology*, 273(4 Pt 2), R1484-R1491.
- Berger, M. Riemann, D. & Lauer, C. (1986). The effect of presleep stress on subsequent sleep EEG and dreams in healthy subjects and depressed patients. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*. p. 32.
- Berger, M., Riemann, D., Wiegand, M., Joy, D. & Zulley, J. (1986). Are REM Sleep Abnormalities in Depression More Than an Epiphenomenon? *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 33.
- Bes, F., Hofman, W., Schuur, J. & Van Boxtel, C. (1992). Effects of delta sleep-inducing peptide on sleep of chronic insomniac patients. A double-blind study. *Neuropsychobiology* 26(4), 193-197.
- Bishop, C., Roehrs, T., Rosenthal, L. & Roth, T. (1997). Alerting effects of methylphenidate under basal and sleep-deprived conditions. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 5(4), 344-352.
- Bitter I. & Rihmer Z. (1989). *Gyakorlati pszichofarmakológia*. Medicina Könyvkiadó, Budapest.
- Blackman, A., MacFarlane, J., Ichise, M., Golan, C., Heslegrave, R., Brown, G. & Moldofsky, H. (1995). Cerebral Blood Perfusion in Human Sleep Assessed by Technetium-99m EL Cysteinate Dimer (ECD) Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>

- Blake, M.J.F. (1967). Time of day effects on performance in a range of tasks. *Psychonomic Science*, 9, 349–350.
- Blatt, I., Peled, R., Gadoth, N. & Lavie, P. (1991). The value of sleep recording in evaluating somnambulism in young adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78(6), 407–412.
- Blumberg, M.S. & Lucas, D.E. (1996). A Development and Component Analysis of Active Sleep. *Developmental Psychobiology*, 29(1), 1–22.
- Bódizs, R. & Fabich, K. (1997). A megőrzési intervallumban adagolt imipramin hatásai az alkoholindukált állapotfüggő memóriára. *EME Orvostudományi Értesítő (Kolozsvár)*, 70, 124–125.
- Bonnet, C., Leger, L., Baubet, V., Debilly, G. & Cespuglio, R. (1997). Influence of a 1 h immobilization stress on sleep states and corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP or ACTH18–39, Ph-ACTH18–39) brain contents in the rat. *Brain Research*, 751(1), 54–63.
- Bonnet, M.H. (1983). Memory for events occurring during arousal from sleep. *Psychophysiology*, 20(1), 81–87.
- Borbély, A.A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1, 195–204.
- Borbély, A.A. (1991). Simulating Sleep Intensity and Sleep Latency in the Two-Process Model. In: Terzano, M.G., Halász P. & Declerck, A.C. (eds.). *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*. Raven Press, New York, 35–40.
- Borbély, A.A. (1998.) Das Geheimnis des Schlafs. Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung. Ausgabe für das Internet, <http://www.unizh.ch/phar/sleep/buch/TITEL.htm>.
- Borbély, A.A., Achermann, P., Trachsel, L. & Tobler, I. (1989). Sleep initiation and initial sleep intensity: Interactions of homeostatic and circadian mechanisms. *Journal of Biological Rhythms*, 4(2), 149–160.
- Borbély, A.A. & Tobler, I. (1989). Endogenous Sleep-Promoting Substances and Sleep Regulation. *Physiological Reviews*, 69(2), 605–670.
- Borbély, A.A. & Achermann, P. (1995). Control of sleepiness/alertness: Opponent or synergistic processes? *SRS Bulletin*, 1(2). <http://bisleep.medsch.ucla.edu/srs/srs/acher.htm>
- Born, J. & Fehm, H.L. (1994). Sleep associated changes of immune and endocrine functions. *Journal of Sleep Research*, 3(Suppl. 1.), 29.
- Botez, M.I. (1996). Sindromul frontal, În: Botez, M.I. (ed.). *Neuropsihologie clinică si neurologia comportamentului*. Editia a II-a. Editura medicală, București, 171–197.
- Botez-Marquand, T. (1996). Prelucrarea informatiei si neuropsihologia clinică, În: Botez, M.I. (ed.). *Neuropsihologie clinică si neurologia comportamentului*. Editia a II-a. Editura medicală, București, 89–96.
- Böszörményi-Nagy Gy. & Köves P. (1998). Az obstruktív alvási apnoe patomechanizmusa. In: Köves, P. (szerk.). *Az obstruktív alvási apnoe-szindróma*, Springer Hungarica, Budapest, 71–92.
- Bredow, S., Kacsoh, B., Obál, F. Jr. Fang, J. & Krueger, J.M. (1994). Increase of prolactin mRNA in the rat hypothalamus after intracerebroventricular injection of VIP or PACAP. *Brain Research*, 660(2), 301–308.
- Broughton, R.J. (1968). Sleep disorders – Disorders of arousal? *Science*, 150, 1070–1078.
- Broughton, R. J. (1986a). Circasemidian sleep rhythm and its relationship to the circadian and ultradian rhythms. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 50.
- Broughton, R. J. (1986b). Human Consciousness and Sleep/Waking Rhythms. In: Wolman, B.B. & Ullman, M. (eds). *Handbook of States of Consciousness*. Van Nostrand Reinhold, New York, 461–484.
- Broughton, R.J. (1989a). Sleep Attack, Naps and Sleepiness in Medical Sleep Disorders. In: Dinges, D.F. & Broughton, R.J. (eds). *Sleep and Alertness: Chronobiological, Behavioral and Medical Aspects of Napping*. Raven Press, New York, 267–298.
- Broughton, R. J. (1989b). Chronobiological aspects and models of sleep and napping. In: Dinges, D.F. & Broughton, R.J. (eds). *Sleep and Alertness: Chronobiological, Behavioral and Medical Aspects of Napping*. Raven Press, New York, 71–97.
- Broughton, R.J., DeKonick, J., Gagnon, P., Dunham, V. & Stampi, C. (1988). Chronobiological aspects of SWS and REM sleep in extended night sleep of normals. *Sleep Research*, 17, 361.

- Bruni, O., Merico, L., Ferrara, M., Cortesi, F., Gianotti, F. & De Giorgis, G.G. (1996). Circadian activity rhythm and personality profile in adolescence. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*. <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Burkhardt, W.P., Bonetti, E.P., DaPrada, M., Martin, J.R., Polc, P., Schaffner, R., Scherschlicht, R., Hefti, F., Muller, R.K. & Wyss, P.C. (1989). Pharmacological profile of moclobemide, a short-acting and reversible inhibitor of monoamine-oxidase type A. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 248(1), 391-399.
- Buzsáki, Gy. & Solt, V. (1996). Slow wave sleep contribution to memory consolidation. *SRS Bulletin* 1(2), <http://bisleep.medsch.ucla.edu/srs/srs/Buzsaki.htm>
- Buysse, D.J. (1991). Drugs affecting sleep, sleepiness and performance. In Monk T.H. (ed.) *Sleep, Sleepiness and Performance*, John Wiley and Sons Ltd, New York, 249-306.
- Cackebek, J.V.F., Dijk, J.G. von, Rosa, A.C. & Kemp, B. (1991). A Model Relating K-Complexes to Spontaneous Slow-Wave Activity During Sleep. In: Terzano, M.G., Halász P. & Declercq, A.C. (eds.). *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*. Raven Press, New York, 41-51.
- Campbell, I.G. & Feinberg, I. (1996). Evidence that non-competitive NMDA receptor blockade produces a true increase in need for NREM delta sleep. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Campbell, S.S. (1986). Human Sleep as Animal Sleep. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 53.
- Campbell, S.S. & Zulley, J. (1989). Napping in Time-Free Environments. In: Dinges, D.F. & Broughton, R.J. (eds). *Sleep and Alertness: Chronobiological, Behavioral and Medical Aspects of Napping*. Raven Press, New York, 121-138.
- Campbell-Walker, P. & Johnson, R.F. (1974). The influence of presleep suggestions on dream content: Evidence and methodological problems. *Psychological Bulletin*, 81(6), 362-370.
- Carlson, N.R. (1991). Sleep. In: Carlson, N.R.: *Physiology of Behavior*. Allyn and Bacon, Boston, 271-311.

- Carskadon, M. A., Brown, E. D. & Dement, W. C. (1982). Sleep Fragmentation in the Elderly: Relationship to Daytime Sleep Tendency. *Neurobiology of Aging*, 3, 321-327.
- Carskadon, M.A. & Roth, T. (1991). *Sleep restriction*. In: Monk, T.H. (ed.). *Sleep, Sleepiness and Performance*. John Wiley and Sons Ltd, New York, 155-167.
- Cartwright, R.D. (1972). Sleep fantasy in normal and schizophrenic persons. *Journal of Abnormal Psychology*, 80(3), 275-279.
- Cartwright, R.D. (1974a). Problem Solving: Waking and Dreaming. *Journal of Abnormal Psychology*, 83(4), 451-455.
- Cartwright, R.D. (1974b). The influence of a conscious wish on dreams: A methodological study of dream meaning and function. *Journal of Abnormal Psychology*, 83(4), 387-393.
- Cartwright, R. (1996). Predicting recovery from depression using dream reports and REM abnormalities. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Cartwright, R.D., Lloyd, S., Butters, E., Weiner, L., McCarthy, L. & Hancock (1975). Effects of REM time on what is recalled. *Psychophysiology*, 12, 561-568.
- Cavallero, C., Cicogna, P.C. & Bosinelli, M. (1986) Mnemonic activation in dream production. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p 56.
- Cavallero, C. & Cicogna, P. (1993). Memory and dreaming. In: Cavallero, C. & Foulkes, D. (eds). *Dreaming as Cognition*. Harvester Wheatsheaf, New York/London, 38-57.
- Cespuglio, R., Baubet, V., Font, C., Marinesco, S., El Kafi, B. & Jouvét, M. (1994). Possible involvement of the arcuate nucleus in the sleep rebound induced by immobilization stress. *Journal of Sleep Research*, 3(Suppl. 1), 41.
- Cespuglio, R., Marinesco, S., Baubet, V., Bonnet, C. & El Kafi, B. (1995). Evidence for a sleep-promoting influence of stress. *Advances in Neuroimmunology*, 5(2), 145-154
- Christos, G.A. (1995). Infant dreaming and fetal memory: A possible explanation of sudden infant death syndrome. *Medical Hypotheses*, 44(4), 243-250.
- Christos, G.A. & Christos, J.A. (1993). A possible explanation of sudden infant death syndrome (SIDS). *Medical Hypotheses*, 41(3), 245-246.

- Cipolli, C., Baroncini, P., Cavallero, C., Cicogna, P. & Fagioli, I. (1986). Incorporation of cognitive stimuli into mental sleep experience and contextual emotive stress. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 60.
- Cipolli, C., Baroncini, P., Fagioli, I., Fumai, A. & Salzarulo, P. (1987). The thematic continuity of mental sleep experience in the same night. *Sleep*, 10(5) 473-479.
- Clark, C.P., Gillin, J.C., Golshan, S., Demodena, A., Smith, T.L., Danowski, S., Irwin, M. & Schuckit, M. (1996). The relationship of sleep abnormalities to short-term sobriety in primary alcoholics with secondary depression. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Coculescu, M. (1986). *Neuroendocrinologie clinică*. Editura Stiintifică si Enciclopedică, București.
- Coculescu, M., Serbanescu, A. & Temeli, E. (1979). Influence of Arginine Vasotocin Administration on Nocturnal Sleep of Human Subjects. *Waking and Sleeping*, 3(3), 273-277.
- Coenen, A.M.L., van Betteray, J.N.F. van Luijtelaar, E.L.J.M. & van Hulzen, Z.J.M. (1986). Should the Neuceral Excitability Hypothesis of Paradoxical Sleep Be Revised? *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 67.
- Cohen, D.B. (1974a). Toward a theory of dream recall. *Psychological Bulletin*, 81, 138-154.
- Cohen, D.B. (1974b). Presleep mood and dream recall. *Journal of Abnormal Psychology*, 83, 45-51.
- Cohen, D.B. (1974c). Effect of personality and presleep mood on dream recall. *Journal of Abnormal Psychology*, 83, 151-156.
- Cohen, D.B. (1975). Eye movements during REM sleep: The influence of personality and presleep conditions. *Journal of Personality and Social Psychology*, 32, 1090-1093.
- Cohen, D.B. & MacNeilage, P.F. (1974) A test of the salience hypothesis of dream recall. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 42(5) 699-673.
- Cohen, S. & Sokolovsky, M. (1987, eds). *International Symposium on Muscarinic Cholinergic Mechanisms*. Freund Publishing House Ltd, London.

- Conduit, R., Bruck, D. & Coleman, G. (1996). Visual imagery reports after external stimulation during stage 2 sleep. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*. <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Cortesi, F., Gianotti, F., Ottaviano, P., Visalli, N., Olivieri, L. & Ottaviano, S. (1995). Sleeping and Eating Behavior Style in School-Aged Children. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*. <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Cove-Smith, J.R. & Kirk, C.A. (1985). CNS-Related Side-Effects with Metoprolol and Atenolol. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 23, 69-72.
- Crisp, A.H., Matthews, B.M., Oakey, M. & Crutchfield, M. (1990). Sleepwalking, night terrors, and consciousness. *British Medical Journal*, 300(6721), 360-362.
- Cronin, A., Keifer, J.C., Baghdoyan, H.A. & Lydix, R. (1995). Opioid inhibition of rapid eye movement sleep by a specific mu receptor agonist. *British Journal of Anaesthesiology*, 74(2), 188-192.
- Czeisler, C.A., Weitzman, E.D., Moore-Ede, M.C. & Zimmerman, J.C. (1980). Human Sleep: Its Duration and Organization Depends on its Circadian Phase. *Science*, 210, 1264-1267.
- Czeisler, C.A., Kronauer, R.E., Allan, J.S., Duffy, J.F., Jewett, M.E., Brown, E.N. & Ronda, J.M. (1989). Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science*, 244(4910), 1328-1333.
- Csányi V. (1994). A lorenzi koncepció és a modern etológia. In Csányi V.: *Viselkedés, gondolkodás, társadalom: etológiai megközelítés*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 14-27.
- Csányi V. (1995). *Etológia*. Akadémiai Kiadó, Budapest.
- Danguir, J. & De Saint Hilaire Kafi, S. (1989). Reversal of desipramine-induced suppression of paradoxical sleep by a long-acting somatostatin analogue (octrotide) in rats. *Neuroscience Letters*, 98(2), 154-158.
- Davenne, D. & Krueger, J.M. (1987). Enhancement of quiet sleep in rabbit neonates by muramyl dipeptide. *American Journal of Physiology*, 153(4 Pt 2), R646-R654.

- Davidoff, L.L. (1987). *Introduction to Psychology*. McGraw-Hill Book Company, New York.
- Declerck, A.C. & Wauquier, A. (1991). Phasic Events and Dynamic Aspect of Sleep in Clinical Practice. In: Terzano, M.G., Halász P. & Declerck, A.C. (eds). *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*. Raven Press, New York, 127-134.
- DeKonick, J. (1996). Intensive Learning, REM Sleep, and REM Sleep Mentation. *SRS Bulletin*, 1(2).
<http://bisleep.medsch.ucla.edu/srs/srs/koni.htm>
- DeKonick, J.M. & Koulack, D. (1975). Dream content and adaptation to a stressful situation. *Journal of Abnormal Psychology*, 84, 250-260.
- DeKonick, J., Lorrian, D., Christ, G., Proulx, G. & Columbe, D. (1989). Intensive language learning and increases in rapid eye movements sleep: Evidence of a performance factor. *International Journal of Psychophysiology*, 8, 43-47.
- Del Gonzalez, M.M. & Valatx, J.L. (1997). Participation of CRF in paradoxical sleep increase induced by stress or sleep deprivation. *Sleep Research*, 26, 194.
- DeLecca, L., Criado, J.R., Prospero-Garcia, O., Gautvik, K.M., Schweitzer, P., Danielson, P.E., Dunlop, C.L., Siggins, G.R., Henriksen, S.J. & Sutcliffe, J.G. (1996). A cortical neuropeptide with neuronal depressant and sleep-modulating properties. *Nature* 381(6579), 242-245.
- Dement, W. & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming. *Journal of Experimental Psychology*, 53, 339-346.
- Dement, W. (1955). Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 122, 263-269.
- De Roeck, J., Cluydts, R., Schotte, C., Rouckhout, D. & Cosyns, P. (1989). Explorative single-blind study on the sedative and hypnotic effects of buspirone in anxiety patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 79(2), 129-135.
- De Roeck, J., Cluydts, R. & Cock, W. (1994). Antagonising the Effects of Induced Sleep Disturbance by Lormetazepam and Zolpidem. *Journal of Sleep Research*, 3 Suppl. 1. 62.

- Dietrich, B. & Farr, I. (1995). Zaleplon: Dose response evaluation in primary insomnia. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas), WFSRS Abstracts*,
<http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Dijk, D.J., Borbély, A.A., Beersma, D.G.M. & Daan, L. (1986). The two-process model as a research hypothesis. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 90.
- Dijk, D.J., Beersma, D.G. & Daan, S. (1987). EEG power density during nap sleep: Reflection of an hourglass measuring the duration of prior wakefulness. *Journal of Biological Rhythms*, 2(3), 207-219.
- Dijk, D.J. & Czeisler, C.A. (1995). Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves and sleep spindle activity in humans. *Journal of Neuroscience*, 1548, 3526-3538.
- Dijk, D.J., Shanahan, T.L., Duffy, J.F., Ronda, J.M. & Czeisler, C.A. (1995). Melatonin, sleep consolidation, body temperature, slow-wave and sleep spindle activity: Phase relations of their circadian rhythms during force desincrony. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*,
<http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Dilsaver, S.C. (1986). Pharmacologic induction of cholinergic system upregulation and supersensitivity in affective disorders research. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 6(2), 65-74.
- Dilsaver, S.C., Kronfol, Z., Sackellares, J.C. & Greden J.F. (1983). Antidepressant withdrawal syndroms evidence supporting the cholinergic overdrive hypothesis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 3(3), 157-164.
- Dinges, D.F. & Powell, J.W. (1988). Sleepiness is more than Lapsing. *Sleep Research*, 17, 84.
- Dinges, D.F. & Kribbs, N.B. (1991). Performing while sleepy: Effects of experimentally-induced sleepiness. In: Monk, T.H. (ed.): *Sleep, Sleepiness and Performance*, John Wiley and Sons Ltd, New York, 97-128.
- Domhoff, B. (1969). Home dreams and laboratory dreams: Home dreams are better. In: Kramer, M. (ed.). *Dream psychology and the new biology of dreaming*, Springfield, K. Charles C. Tomas, 199-217.

- Dorsey, C.M. (1991). Failing to sleep: psychological and behavioural underpinnings of insomnia. In: Monk, T.H. (ed.). *Sleep, Sleepiness and Performance*. John Wiley and Sons Ltd, New York, 223–247.
- Dorsey, C.M. & Bootzin, R.R. (1987). Subjective and Psychophysiological Insomnia: Multiple Sleep Latency Test, Sleep Tendency and Personality. *Sleep Research*, 16, 328.
- Dotto, L. (1996). Sleep stages, memory and learning. *Canadian Medical Association Journal*, 154(8), 1193–1196.
- Drucker-Colin, R., Bernal-Pedraza, J., Fernandez-Cancino, F. & Oksenberg, A. (1984). Is vasoactive intestinal polypeptide (VIP) a sleep factor? *Peptides* 5(4), 837–840.
- Drucker-Colin, R. & Prospero-Garcia, O. (1990). Neurophysiology of Sleep. In: Thorpy, M.J. (ed.). *Handbook of Sleep Disorders*. Marcel Dekker, New York, 435–455.
- Drummond, S.P.A., Gillin, J.C., Smith, T., Demodena, A. & Schuckit, M. (1996). Can sleep after 3-months of abstinence predict treatment outcome at 1-year in patients with pure primary alcoholism? *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*. <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Dumont, M., Herbert, M., Carrier, J., Lafrance, C. & Guillemette, J. (1996). Seasonal variations in sleep schedule and circadian temperature rhythm. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*. <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Dzolic, M.R. & DeVries, R. (1993). Inhibition of Nitric-Oxide Biosynthesis Enhances Sleep. *Sleep Research*, 22, 491.
- Edgar, D.M., Dement, W.C. & Fuller, C.A. (1993). Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: Evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *Journal of Neuroscience*, 13, 1065–1079.
- Edgar, D.M. & Seidel, W.F. (1997). Modafinil induces wakefulness without intensifying motor activity or subsequent rebound hypersomnolence in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283(2), 757–769.
- Ehlers, C.L., Somes, C., Scifritz, E. & Rivier, J.E. (1997). CRF/NPY interactions: A potential role in sleep dysregulation in depression and anxiety. *Depression and Anxiety*, 6(1), 1–9.
- Ehrhart, J., Muzet, A., Candas, V., Liebert, J.P. & Vogt, J.J. (1980). Activation phases during human sleep in different conditions of ambient temperature. In: Popoviciu, L., Asgian, B. & Badiu, G. (eds). *Sleep 1980*. Karger Basel, 335–339.
- Ehrhart, J., Ehrhart, M., Muzet, A., Schieber, J.P. & Naitoh, P. (1981). K-complexes and sleep spindles before transient activation during sleep. *Sleep*, 4(4), 400–407.
- El Kafi, B., Cespuglio, R., Leger, L., Marinesco, S. & Jouvet, M. (1994). Is the nucleus raphe dorsalis a target for the peptides possessing hypnotic properties? *Journal of Sleep Research*, 3(Suppl. 1), 73.
- El Kafi, B., Leger, L., Seguin, S., Jouvet, M. & Cespuglio, R. (1995). Sleep permissive components within the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Research*, 686(2), 150–159.
- Élő J. (1998). Az obstruktív alvási apnoe (OSAS) fül-orr-gégészeti vonatkozásai, diagnosztikája és terápiája. In: Köves, P. (ed.). *Az obstruktív alvási apnoe-szindróma*, Springer Hungarica, Budapest, 131–168.
- Enz, A., Kelly, P.H., Palacios, J.M., Supavilai, P. & Wiederhold, K.H. (1987). Pharmacological and behavioral effects of pilocarpine. In: Cohen, S. & Sokolovsky, M. (eds). *International Symposium on Muscarinic Cholinergic Mechanisms*. Freund Publishing House Ltd, London, p. 120.
- Fang, J Payne, L. & Krueger J.M. (1995). Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide enhances rapid eye movement sleep in rats. *Brain Research*, 686(1), 23–28.
- Feinberg, I. (1974). Some Observations on the Reliability of REM Variables. *Psychophysiology*, 11(1), 68–72.
- Feinberg, I., Fein, G. & Floyd, T. C. (1980). EEG Patterns During and Following Extended Sleep in Young Adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 50, 467–476.
- Feinberg, I., Maloney, I. & Campbell, I. (1995). Period-Amplitude Analysis (PAA) of Amplitude and Incidence of NREM EEG under Zolpidem (Z), Triazolam (Tr) and Temazepam (Tc) for Delta (0,3–3 Hz), Sigma (12–15 Hz) and Beta (15–23 Hz) Frequencies. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas), WFSRS Abstracts* <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>

- Feldman, S.M. & Waller, H.J. (1962). Dissociation of neocortical activation and behavioural arousal. *Nature*, 196, 1320–1322.
- Feltin, M. & Broughton, R.J. (1968). Differential effects of arousal from slow-wave sleep and REM sleep. *Psychophysiology*, 5, 231.
- Fencl, V., Koski, G. & Pappenheimer, J.R. (1971). Factors in cerebrospinal fluid from goats that affects sleep and activity in rat. *Journal of Physiology (London)*, 216, 565–589.
- Ferber, R. (1990). Childhood Insomnia. In: Thorpy, M.J. (ed.). *Handbook of Sleep Disorders*. Marcel Dekker, New York, 435–455.
- Fishbein, W. (1971). Disruptive Effects of Rapid Eye Movement Sleep Deprivation on Long-term Memory. *Physiology and Behavior*, 6, 279–282.
- Fishbein, W., McGaugh, J.L. & Swarz, J.R. (1971). Retrograd amnesia: Electroconvulsive shock effects after termination of rapid eye movement sleep deprivation. *Science*, 172, 80–82.
- Fishbein, W., Kastaniotis, C. & Chattman, D. (1974). Paradoxical sleep: Prolonged augmentation following learning. *Brain Research*, 79, 61–75.
- Fleming, J. A.E., Feldman, H., Green, G.J., McGillivray, B.C., Kang, A. & Berry, K. (1996). Non-response of case of fatal familial insomnia to gamma-hydroxy butyrate. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Folkard, S. Monk, T.H., Bradbury, R. & Rosenthal, J. (1977). Time of day effects in school children's immediate and delayed recall of meaningful material. *British Journal of Psychology*, 68, 25–50.
- Folkard, S. & Monk, T.H. (1980). Circadian rhythms in human memory. *British Journal of Psychology*, 71, 295–307.
- Footc, S.L. Bloom, F.E. & Aston-Jones, G. (1983). Nucleus locus ceruleus: New evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiological Reviews*, 63(3), 844–914.
- Fornal, C.A., Litto, W.J., Metzler, C.W., Marossu, F., Tada, K. & Jacobs, B.L. (1994). Single-unit responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT_{1A} agonist and antagonist drug administration in behaving cats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270(3), 1345–1358.
- Foulkes, D. (1985). *Dreaming: A Cognitive-Psychological Analysis*. Hillsdale, N.J., Lawrence Erlbaum.
- Foulkes, D. (1987). Dreaming and Cognitive Development. In: Montangero, J., Tryphon, A. & Dionnet, S. (eds). *Symbolism and Knowledge*. Cahiers de la Fondation Archives Jean Piaget N°8, Geneva. 177–195.
- Foulkes, D. (1993). Children's dreaming. In: Cavalero, C. & Foulkes, D. (eds). *Dreaming as Cognition*. Harvester Wheatsheaf, New York/London, 114–132.
- Freud, S. (1900/1986). *Álomfejtés*. Helikon, Budapest.
- Freud, S. (1917/1994). *Bevezetés a pszichoanalízisbe*. Gondolat – Talentum, Budapest.
- Freud, S. (1932/1977). A lélekelemzés legújabb eredményei. In: Freud, S. *Pszichoanalízis*, Kriterion Könyvkiadó, Bukarest.
- Frey, U. & Morris, R.G.M. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, 385, 533–536.
- Friedman, T.E., Garcia-Borreguero, D., Hardwick, D., Akuete, C.N., Stambuk, M.K., Dorn, L.D., Starkman, M.N., Loh, Y.P. & Chrousos, G.P. (1994). Diurnal Rhythm of Plasma Delta-Sleep-Inducing Peptide in Humans: Evidence for Positive Correlation with Body Temperature and Negative Correlation with Rapid Eye Movement and Slow Wave Sleep. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78(5), 1085–1089.
- Fukuda, H., Torii, S., Takino, R. & Miyauchi, S. (1986). Rapid Eye Movements, Vertical Eye Position and Dreams During REM Sleep. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 113.
- Fuller, K.H., Waters, W.F., Binks, P.G. & Anderson, T. (1997). Generalized anxiety and sleep architecture: A polysomnographic investigation. *Sleep*, 20(5), 370–376.
- Gagnon, P. & De Konick, J. (1984). Reappearance of EEG slow waves in extended sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 58(2), 155–160.
- Gagnon, P., De Konick, J. & Broughton, R. (1985). Reappearance of electroencephalogram slow waves in extended sleep with delayed bedtime. *Sleep*, 8(2), 118–128.
- Gaillard, J.M. & Kafi de St. Hilaire S. (1985). Sleep, depression and the effects of antidepressant drugs. *Acta Psychiatrica Belgiana*, 85(5), 561–567.

- Gambetti, P., Petersen, R., Monari, L. et al. (1993). Fatal familial insomnia and the widening spectrum of prion diseases. *British Medical Bulletin*, 49, 980-994.
- Garfinkel, D., Laudon, M., Nof, D. & Zisapel, N. (1995). Treatment of Elderly Benzodiazepine-Users with Controlled-Release Melatonin: Improvement of Sleep Quality. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*.
<http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Gastaut, H. & Broughton, R.J. (1965). A clinical and polygraphic study of episodic phenomena during sleep. Academic address (Sakel lecture). *Recent Advances in Biological Psychiatry*, 7, 197-221.
- Genton, P., Glin, O. & Borderies, P. (1994). Substitution of Chronic Flunitrazepam by Placebo or Zolpidem: A Multicentric, Double-Blind, Parallel-Group Study. *Journal of Sleep Research*, 3 Suppl. 1. 86.
- Germain, A. & Nielsen, T.A. (1996). Spectral analysis of global 40-Hz EEG rhythm during sleep onset imagery and wakefulness. APSS 10th Annual Meeting, Washington DC,
<http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Gervasoni, D., Darracq, L., Fort, P., Souliere, F., Chouvet, G. & Luppi, P.H. (1998). Electrophysiological evidence that noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus are tonically inhibited by GABA during sleep. *European Journal of Neuroscience*, 10(3), 964-70
- Gibbs, F.A. & Gibbs, E.L. (1950). *Atlas of Electroencephalography. Vol. 1*. Addison-Wesley, Cambridge.
- Gillin, J.C., Sutton, L. Ruiz, C., Kelsoe, J., Dupont, R.M., Darko, D., Risch, S.C., Golshan, S. & Janowsky, D. (1991). The cholinergic rapid eye movement induction test with arecoline in depression. *Archives of General Psychiatry*, 48, 264-270.
- Gillin, J.C. (1983). The Sleep Therapies of Depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 7, 351-364.
- Gillin, J.C., Smith, T.L., Irwin, M., Butters, N., Demodena, A. & Schuckit, M. (1994). Increasing pressure for rapid eye movement sleep at time of hospital admission predicts relapse in nondepressed patients with primary alcoholism at 3-month follow-up. *Archives of General Psychiatry*, 51, 189-197.

- Gingras, J.L., Feibel, J.B., Dalley, L.B., Muelenaer, A. & Knight, C.G. (1995). Maternal polydrug use including cocaine and postnatal infant sleep architecture: Preliminary observations and implications for respiratory control behavior. *Early Human Development*, 43(3), 197-204.
- Giros, B., Jaber, M., Jones, S.R., Wightman, R.M. & Caron, M.G. (1996). Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, 379, 606-612.
- Giuditta, A. & Ambrosini, M.V. (1993). Memory Processing during Sleep: Role of Brain DNA and RNA. *Sleep Research*, 22, 534.
- Gleitman, H. (1994). Sleep and Waking. In: Gleitman, H.: *Psychology*, W. W. Norton & Company, New York-London, 88-95.
- Goldstein, A. & Kaizer, S. (1969). Psychotropic Effects of Caffeine in Man. III. A Questionnaire Survey of Coffee Drinking and its Effects in a Group of Housewives. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 10, 477-488.
- Goldstein R. (1983a). A GABAergic habenulo-raphe pathway mediation of the hypnogenic effects of vasotocin in cat. *Neuroscience*, 10(3), 941-945.
- Goldstein, R. (1983b). Administration of synthetic vasotocin into various spaces of the brain ventricular system and the sleep-wake cycle of the cat. *Neurology and Psychiatry (Bucuresti)*, 21(2), 111-113.
- Goldstein, R. (1992). Arginine-Vasotocin (AVT) - a Pineal Hormone in Mammals. *Romanian Journal of Endocrinology*, 30(1-2), 21-44.
- Goldstein, R. & Psatta, D. (1984). Sleep in the Cat: Raphe Dorsalis and Vasotocin: *Sleep*, 7(4), 373-379.
- Goldstein, R. Petrescu, M & Popa, M. (1987). Vasotocin and sleep in prepubertal boys: its suppression by valproic acid. *Endocrinologie*, 25(2), 97-100.
- Goldstein, R. & Psatta, D. (1987). REM sleep rebound after its suppression by vasotocin in cats. *Endocrinologie* 25(3), 141-143.
- Goldstein, R., Petrescu, M. & Popa, M. (1989). Standard EEG Might Predict the Intensity of Vasotocin Effects on REM Sleep in Prepubertal Children. *Endocrinologie*, 27(3), 149-152.
- Goodenough, D.R., Witkin, H.A. Koulack, D. & Cohen, H. (1975). The effect of stress films on dream affect and on respiration and eye movement during rapid eye movement sleep. *Psychophysiology*, 15, 313-320.

- Greenberg, R. & Pearlman, C.A. (1967). Delirium tremens and dreaming. *American Journal of Psychiatry*, 124, 133-142.
- Graf, M.V. & Kastin, A.J. (1984). Delta-sleep-inducing peptide: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 8(1), 83-93.
- Greenberg, R., Pillard, R. & Pearlman, C. (1972). The effect of dream deprivation on adaptation to stress. *Psychosomatic Medicine*, 34, 257-262.
- Greene, R.W. (1997). Adenosine Control of Cholinergic Arousal Populations. *SRS Bulletin*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/SRS/srs/greene.html>
- Gricsier, C., Greenberg, R. & Harrison, R.H. (1972). The Adaptive Function of Sleep. The Differential Effects of Sleep and Dreaming on Recall. *Journal of Abnormal Psychology*, 80(3), 280-286.
- Groves, P.M. & Rebec, C.V. (1992). Biological Rhythms and Sleep. In: Groves, P.M. & Rebec, C.V.: *Biological Psychology*, Wm.C. Brown Publishers. 419-445.
- Halász P. (1982). *Alvás és alvászavarok*. Medicina Könyvkiadó, Budapest.
- Halász P. (1989). Alvászavarok és kezelésük. In: Gaszner P. (ed). *A lelki betegségek gyógyszeres kezelése*. Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Jegyzet, Biméki Gm, Budapest, 103-123.
- Halász P. (1993). Arousals without Awakening—Dynamic Aspect of Sleep. *Physiology and Behavior*, 54(4), 795-802.
- Halász P. (1998). Hierarchy of Micro-Arousals and the Micro-structure of Sleep. *Neurophysiologie Clinique*, 28, 461-475.
- Halász P., Rajna, P., Kundra, O., Vargha, M., Balogh, A. & Kemény, A. (1977). K-complexes and micro-arousals as a function of the sleep process. In: Koella, W.P. & Levin, P. (eds). *Sleep*, 1976. Karger Basel, 292-294.
- Halász P., Kundra, O., Rajna, P., Pál, I. & Vargha, M. (1979). Microarousals during nocturnal sleep. *Acta Physiologica Academiae Scientiarum Hungariae*, 54, 1-12.
- Halász P. & Rajna, P. (1980). Visual (occipital) epileptic mechanism and REM. (On account of a case report). *Unpublished manuscript*.
- Halász P., Ujszászi, J. & Gádoros, J. (1985). Are microarousals preceded by electroencephalographic slow wave synchronization precursors of confusional awakenings? *Sleep*, 8(3), 231-238.

- Halász P. & Ujszászi, J. (1991). Spectral Features of Evoked Micro-Arousals. In: Terzano, M.G., Halász P. & Declercq, A.C. (eds). *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*. Raven Press, New York, 85-100.
- Hall, M., Buysse, D.J., Reynolds, C.F. & Baum, A. (1996). Sleep as a predictor of long-term functioning in the wake of a traumatic event. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Hallonquist, J.D., Goldberg, M.A. & Brandes, J.S. (1986). Affective disorders and circadian rhythms. *Canadian Journal of Psychiatry*, 31(3), 259-272.
- Harrison, Y. & Horne, J.A. (1996). Sleep loss affects frontal lobe function, as shown in complex „real world” tasks. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*. <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Harrison, Y. & Horne, J. (1997). Sleep deprivation affects speech. *Sleep Research*, 26, 615.
- Harrison, Y., Horne, J. & Rothwell A.L. (1997). Sleep loss performance decrements on frontal lobe tasks show no improvement with caffeine. *Sleep Research*, 26, 616.
- Hars, B., Hennevin, E. & Pasquez, P. (1985). Improvement of learning by cuing during postlearning paradoxical sleep. *Behavioural Brain Research*, 1, 241-250.
- Hartmann, E. (1996). We do not dream of the three „R”s: A study and implications. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Haskell, E.H., Palca, J.W., Walker, J.M., Berger, R.J. & Heller, H.C. (1981). The effects of high and low ambient temperatures on human sleep stages. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 51, 494-501.
- Häulicä, I., Abebei, L., Brănisteanu, D. & Topliceanu, F. (1973). Preliminary data on the possible hypnogenic role of adenosine. *Journal of Neurochemistry*, 21, 1019-1020.
- Healy, D. (1987). Rhythm and blues: Neurochemical, neuropharmacological and neurophysiological implications of hypothesis of circadian rhythm dysfunction in the affective disorders. *Psychopharmacology (Berlin)*, 93(3), 271-285.

- Hening, W.A. (1997). Restless Legs Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Hospital Medicine*, 33(11), 54-56, 61-66, 68, 73, 75.
- Hennevin, E. & Hars, B. (1987). Impairment of learning by cueing during postlearning slow wave-sleep in rats. *Neuroscience Letters*, 79, 290-294.
- Hennevin, E. & Hars, B. (1992). Second order conditioning during sleep. *Psychobiology*, 20, 166-176.
- Hennevin, E., Hars, B. & Maho, C. (1996). Memory Processing in Paradoxical Sleep. *SRS Bulletin*, 1(3), <http://bisleep.medsch.ucla.edu/srs/srs/henne.htm>
- Hess, W.R. (1957). *The Functional Organization of the Diencephalon*. Grune & Stratton, New York.
- Heuvel, C. van den & Dawson, D. (1995). Melatonin: A neuro-endocrin mediator of the circadian rhythms of temperature and sleep. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Heuvel, C. van den, Fletcher, A. & Dawson, D. (1995). A Test of the Melatonin Depletion Hypothesis of Age-Related Sleep Disturbance. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Heynick, F. & de Jong, M.A. (1986). Dreams of Schizophrenic Urban Xhosas: A Transcultural Look. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts Book*, p.142.
- Hiscock, M. & Cohen, D.B. (1973). Visual imagery and dream recall. *Journal of Research in Personality*, 7, 179-188.
- Hobson, J.A. (1988). *The Dreaming Brain*. New York: Basic Books.
- Hobson, J.A. & McCarley, R.W. (1977). The Brain as a Dream-State Generator: An Activation-Synthesis Hypothesis of the Dream Process. *American Journal of Psychiatry*, 134, 1335-1368.
- Hobson, J.A., Lydic, R. & Baghdoyan, H.A. (1986). Evolving concepts of sleep cycle generation. From brain centers to neural populations. *Behavioral and Brain Sciences*, 9, 371-448.
- Hobson, J.A., Hoffman, S.A., Helfand, R. & Kostner, D. (1987). Dream Bizarreness and the Activation-Synthesis Hypothesis. *Human Neurobiology*, 6, 157-164.
- Hochban, W., Conradt, R., Brandenburg, U., Heitmann, J. & Peter, J.H. (1995). Surgical Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)* <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Hockey, G.R.J., Davies, S. & Gray, M.M. (1972). Forgetting as a function of sleep at two different times of day. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 24, 386-393.
- Hofer, M.A. (1984). Relationships as regulators: A psychobiologic perspective on bereavement. *Psychosomatic Medicine*, 46(3), 183-197.
- Honda, K., Komoda, Y., Nishida, S., Nagasaki, H., Higashi, A., Uchizono, K. & Inoue, I. (1984). Uridine as an active component of sleep-promoting substance: Its effects on nocturnal sleep in rats. *Neuroscience Research*, 1(4), 234-252.
- Honda, K., Komoda, Y. & Inoue, S. (1994). Oxidized glutathione regulates physiological sleep in unrestrained rats. *Brain Research*, 632(2), 253-258.
- Horne, J.A. (1991). Dimensions to sleepiness. In: Monk, T.H. (ed.): *Sleep, Sleepiness and Performance*, John Wiley and Sons Ltd, New York, 169-196.
- Horne, J.A. & Pettitt, A.N. (1985). High Incentive Effect on Vigilance Performance during 72 Hours of Total Sleep Deprivation. *Acta Psychologica*, 58, 123-139.
- Idzikowski, C. (1984). Sleep and memory. *British Journal of Psychology*, 75, 439-449.
- Imeri, L., Bianchi, S. & Mancia, M. (1997). Muramyl dipeptide and IL-1 effects on sleep and brain temperature after inhibition of serotonin synthesis. *American Journal of Physiology*, 273(5 Pt 2), R1663-R1668.
- Inokuchi, A. & Oomura, Y. (1986). Effects of sleep-promoting substance on rat hypothalamic neuron activity. *Brain Research Bulletin*, 16(3), 429-433.
- Inoue, S. (1986). Sleep and sleep substances. *Brain Development*, 8(4), 469-473.
- Inoue, S., Honda, K., Komoda, Y., Ueno, R. & Kayaishi, O. (1984). Differential sleep-promoting effects of five substances nocturnally infused in unrestrained rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 81(19), 6240-6244.

- Inoue, S., Honda, K. & Komoda, Y. (1995). Sleep as neuronal detoxification and restitution. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2), 91-96.
- Jacobs, B.L. Wilkinson, L.O. & Fornal, C.A. (1990). The role of brain serotonin. A neurophysiologic perspective. *Neuropsychopharmacology*, 3(5-6), 473-479.
- Jacobson, E. (1930). Electrical measurements of neuromuscular states during mental activities III. Visual imagination and recollection. *American Journal of Physiology*, 95, 694-702.
- Jagemann, M., Meya, U., Höller, L., Horowski, R. & Dorow, R. (1986). Effects of the Dopamine-Agonist Bromocriptine on the Sleep Profile of Healthy Volunteers. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts Book*, p.160.
- Jimenez-Anguiano, A., Baez-Saldana, A. & Drucker-Colin, R. (1993). Cerebrospinal fluid (CSF) extracted immediately after REM sleep deprivation prevents REM rebound and contains vasoactive intestinal peptide (VIP). *Brain Research*, 631(2):345-348.
- Jimenez-Anguiano, A., Garcia-Garcia, F., Mendoza-Ramirez, J.L., Duran-Vazquez, A., & Drucker-Colin, R. (1996). Brain distribution of vasoactive intestinal peptide receptors following REM sleep deprivation. *Brain Research*, 728(1):37-46.
- Jouvet, M. (1979). What does a cat dream about? *Trends in Neurosciences*, 2, 280-282.
- Jouvet, M. (1991). Paradoxical sleep: Is it the guardian of psychological individualism. *Canadian Journal of Psychology*, 45(2), 148-68.
- Jouvet, M. (1994). Paradoxical Sleep Mechanisms. *Sleep*, 17(Suppl), S77-S83.
- Jouvet M. (1998). Paradoxical sleep as a programming system. *Journal of Sleep Research*, 7 (Suppl 1), 1-5.
- Jouvet M. & Delorme, J. (1965). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 159, 895-899.
- Juhász G., Kékési K., Emri, Z., Soltész I. & Crunelli, V. (1990). Sleep-promoting action of excitatory amino acid antagonists: A different role for thalamic NMDA and non-NMDA receptors. *Neuroscience Letters*, 114(3), 333-338.
- Jung, C.G. (1961/1993). A tudattalan megközelítése. In: Jung, C.G. (ed.). *Ez ember és szimbólumai*. Göncöl Kiadó, Budapest, 17-104.
- Kafi de St. Hilaire, S., Merica, H. & Gaillard, J.M. (1984). The effects of indalpine - a selective inhibitor of 5-HT uptake - on rat paradoxical sleep. *European Journal of Pharmacology*, 98(3-4), 413-418.
- Kales, J.D., Kales, A., Soldatos, C.R., Caldwell, A.B., Charney, D.S. & Martin: E.D. (1980a). Night terrors. Clinical characteristics and personality patterns. *Archives of General Psychiatry*, 37(12), 1413-1417.
- Kales, A., Soldatos, C.R., Caldwell, A.B., Kales, J.D., Humphrey, F.J., Charney, D.S., & Schweitzer, P.K. (1980b). Somnambulism. Clinical characteristics and personality patterns. *Archives of General Psychiatry*, 37(12), 1406-1410.
- Kántor, I. (1997). *A REM-átvás pszicho-biológiai szerepe*. Szakdolgozat, Babes-Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár.
- Kántor, I., Fabich, K. & Bódizs, R. (1996). Genetic reprogramming of fixed action patterns during REM sleep. *Second National Congress of Cognitive Sciences, Cluj-Napoca (Romania), 1-4 may (unpublished)*.
- Kapás, L. (1996). LY-288,513, a cholecystokinin (CCK)-B receptor antagonist, inhibits the sleep-inducing effects of CCK. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC, Sleep Medicine Homepage*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Karni, A. (1996). When practice makes perfect: Time, sleep and consolidation of human skills. *SRS Bulletin*, 1(2), <http://bisleep.medsch.ucla.edu/srs/srs/karni.htm>
- Karni, A. & Sagi, D. (1993). The time course of learning a visual skill. *Nature*, 365, 250-252.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B.S., Askenasy, J.J. & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 2625, 679-682.
- Kavanau, J.L. (1996a). Memory, sleep, and dynamic stabilization of neural circuitry: Evolutionary perspectives. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20(2), 289-311.
- Kavanau, J.L. (1996b). Sleep and Memory: Evolutionary Perspectives. *SRS Bulletin*, 1(3), <http://bisleep.medsch.ucla.edu/srs/srs/kavan.htm>
- Kelly, M., Reid, K. & Dawson, D. (1995). Melatonin administration decreases core temperature and alertness. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*. <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>

- Kerr, N. (1993). Mental imagery, dreams and perception. In: Cavallero, C. & Foulkes, D. (eds). *Dreaming as Cognition*. Harvester Wheatsheaf, New York/London, 18–37.
- Klein, K.E., Wegmann, H.M. & Hunt, B.I. (1972). Desynchronization as a function of body temperature and performance circadian rhythm as a result of outgoing and homecoming transmeridian flight. *Aerospace Medicine*, 43, 119–132.
- Klein, R. & Armitage, R. (1979). Rhythms in human performance: 1 1/2-hour oscillations in cognitive style. *Science*, 204, 1326–1328.
- Knoll, J. (1987). *Gyógyszertan*. Medicina, Budapest.
- Kohyama, J., Shimohira, M., Hasegawa, T., Kouji, T. & Iwakawa, Y. (1995). Phasic motor activity reduction occurring with horizontal rapid eye movements during active sleep in human. *Experimental Brain Research*, 107(1), 137–144.
- Komoda, Y., Honda, K. & Inoue, S. (1990). SPS-B, a physiological sleep regulator, from the brainstem of sleep-deprived rats, identified as oxidized glutathione. *Chemical and Pharmacological Bulletin (Tokyo)*, 38(7), 2057–2059.
- Kovalzon, V.M. (1995). The hypnogenic peptides: Possible relation between sleep and stress. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahama)*. <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Kowatch, R.A., Schnoll, S.S., Knisely, J.S., Green, D. & Elsewick, R.K. (1992). Electroencephalic sleep and mood during cocaine withdrawal. *Journal of Addictive Disorders*, 11(4), 21–45.
- Köves P. (1998a). Az obstruktív alvási apnoe szindróma klinikuma. In: Köves, P. (ed.). *Az obstruktív alvási apnoe szindróma*, Springer Hungarica, Budapest, 38–70.
- Köves P. (1998b). Az OSAS diagnosztikája. In: Köves, P. (ed.). *Az obstruktív alvási apnoe szindróma*. Springer Hungarica, Budapest, 93–109.
- Köves, P. (1998c). Az OSAS kezelése. In: Köves, P. (ed.). *Az obstruktív alvási apnoe szindróma*, Springer Hungarica, Budapest, 110–130.
- Köves P. & Halász P. (1992). A benzodiazepin altatók alkalmazásának farmakokinetikai és klinikofarmakológiai szempontjai. *Gyógyszereink*, 42, 245–251.
- Krakow, B., McBride, L., Hollifield, M., Schrader, R., Yau, C. L. & Tandberg, D. (1996). Treatment of chronic nightmares in sexual assault survivors. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Kripke, D.F. & Sonnenschein, D.A. (1978). A biological rhythm in waking fantasy. In: K.S. Pope & J.L. Singer (eds). *The stream of consciousness*. Plenum Press, New York
- Krueger, J.M., Pappenheimer, J.R. & Karnovsky, M.L. (1982). The composition of sleep-promoting factor isolated from human urine. *Journal of Biology and Chemistry*, 257(4), 1664–1669.
- Kukorelli T. (1991). Az ébrenlét és az alvás. Az ébrenlét és az alvás szabályozása. Az alvás biológiai funkciója. In: Ádám Gy. & Fehér, O. (szerk.): *Élettan biológusoknak*. 1. kötet, Tankönyvkiadó, Budapest, 923–943.
- Kulcsár Zs. (1971). Újabb eredmények az alvás paradox (REM) fázisával kapcsolatban. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 26, 170–183.
- Kulcsár Zs. (1975). Álomfunkció-hipotézisek a modern alváskutatásban. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 32, 22–35.
- Kulcsár Zs. (1991). A pszichoszomatikus sérülékenység. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 47, 512–539.
- Kulcsár Zs. (1993). *Pszichoszomatika*. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest.
- Kunz, D., Bes, F., Schlattman, P. & Hermann, M.W. (1998). On pineal calcification and its relation to subjective sleep perception: A hypothesis driven pilot study. *Psychiatry Research*, 82(3), 187–191.
- Kupfer, D.J. (1995). Sleep research in depressive illness: Clinical implications – a tasting menu. *Biological Psychiatry*, 38, 391–403.
- Kupfer, D.J., Spiker, D.G., Rossi, A., Coble, P.A., Show, D. & Ulrich, R. (1982). Nortriptyline and EEG Sleep in Depressed Patients. *Biological Psychiatry*, 17, 535–546.
- Kupfer, D.J., Perel, J.M., Pollock, B.G., Nathan, R.S., Grochocinski, V.J., Wilson, M.J. & McEachran, A.B. (1991). Fluvoxamine versus desipramine: comparative polysomnographic effects. *Biological Psychiatry*, 29(1), 23–40.
- Labatte, L.A., Pollack, M.H., Otto, M.W., Langenauer, S. & Rosenbaum, J.F. (1994). Sleep panic attacks: An association with childhood anxiety and adult psychopathology. *Biological Psychiatry*, 36(1), 57–60.

- La Berge, F., Kahan, T. & Levitan, L. (1995.) Cognition in dreaming and waking. *Second International Congress of World Federation of sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*.
<http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Ladd, G. (1892). Contribution to the psychology of visual dreams. *Mind*, 1, 299-304.
- Lai, Y.Y. & Siegel, J.M. (1991). Pontomedullary glutamate receptors mediating locomotion and muscle tone suppression. *Journal of Neuroscience*, 11, 2931-2937.
- Lairy, G.C., Barros Ferreira, M.D. & Goldsteinas, L. (1967). Les phases intermediaires du sommeil. *Proceedings of the XVth European Meeting on Electroencephalography*, Bologna.
- Lalonde, R. (1996). Neurochimia comportamentului. In: Botez, M.J. (ed.). *Neuropsihologie clinică si neurologia comportamentului*. Editura Medicală, București, 145-167.
- Langella, M., Colarieti, L., Ambrosini, M.V. & Giuditta, A. (1992). The sequential hypothesis of sleep function. IV. A correlative analysis of sleep variables in learning and nonlearning rats. *Physiology and Behavior*, 51(2), 227-238.
- Langenstein, G. (1986). Fundamental Realism: The Visual Characteristics of the Dream, his Limitations in Constructing Bizarre Objects. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 200.
- Lapierre, Q. & Montplaisir, J. (1992). Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: Development of a scoring method. *Neurology*, 42, 1371-1374.
- Lauer, C.J., Schreiber, W., Pollmacher, T., Holsboer, F. & Krieg, J.C. (1997). Sleep in schizophrenia: A polysomnographic study on drug-naive patients. *Neuropsychopharmacology*, 16(1), 51-60.
- Lavie, P. (1989). To Nap, Perhance to Sleep - Ultradian Aspects of Napping. In: Dinges, D.F. & Broughton, R.J. (eds). *Sleep and Alertness: Chronobiological, Behavioral and Medical aspects of Napping*. Raven Press, New York, 99-120.
- Lavie, P. (1991). The 24-hour sleep propensity function: practical and theoretical implications. In: Monk, T.H. (ed.): *Sleep, Sleepiness and Performance*, John Wiley and Sons Ltd, New York, 65-93.
- Leconte, P. & Hennevin, E. (1973). Caracteristiques temporelles de l'augmentation de sommeil paradoxal consecutif a l'apprentissage chez le rat. *Physiology and Behavior*, 11, 677-686.
- Leconte, P., Hennevin, E. & Bloch, V. (1973). Analyse des effets d'un apprentissage et de son niveau d'acquisition sur le sommeil paradoxal consecutif. *Brain Research*, 49, 367-379.
- Legault, G., Annett, R. & Smith, C. (1996). Increased arachidonic acid in the hippocampus after acquisition of the Morris water maze spatial task. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Leger, L., Bonnet, C., Cespuglio, R. & Jouvet, M. (1994). Immunocytochemical study of the CLIP/ACTH-immunoreactive nerve fibres in the dorsal raphe nucleus of the rat. *Neuroscience Letters*, 174(2), 137-140.
- Legewie, H. & Ehlers, W. (1972). Schlaf und Traum. In: Legewie, H. & Ehlers, W. *Knaurs Moderne Psychologie*. Droemer Knaur, München/Zürich, 116-124.
- Leonard, C.S. & Llinas, R. (1994). Serotonic and cholinergic inhibition of mesopontine cholinergic neurons controlling REM sleep: An in vitro electrophysiological study. *Neuroscience*, 59(2), 309-330.
- Li, D., Wu, Z., Shao, D. & Liu, S. (1991). The relationship of sleep to learning and memory. *International Journal of Mental Health*, 20(1), 41-47.
- Libert, J.P., Di Nisi, J., Fukuda, H., Muzet, A., Ehrhart, J. & Amoros, C. (1988). Effects of continuous heat exposure on sleep stages in humans. *Sleep*, 11, 195-209.
- Lin, A.S., Uhde, T.W., Slate, S.O. & McCann, U.D. (1997). Effects of intravenous caffeine administered to healthy males during sleep. *Depression and Anxiety*, 5(1), 21-28.
- Llinás, R. & Ribary, U. (1993). Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 90(5), 2078-2082.
- Loomis, A.L., Harvey, E.N. & Hobart, G.A. (1938). Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. *Journal of Neurophysiology*, 1, 413-430.
- Lorenz, K. (1978/1985). *Öszehasonlító magatartás-kutatás. Az etológia alapjai*. Gondolat, Budapest.

- Loudon, A.L., Wayne, N.S., Wayne, N.L., Krieg, R., Iranmanesh, A., Veldhuis, J. D. & Menaker, M. (1994). Ultradian endocrine rhythms are altered by circadian mutation in the Syrian hamster. *Endocrinology*, 135, 712-718.
- Lushington, K., Encel, N., Dawson, D. & Lack, L. (1995). The reliability of 6-sulphatoxymelatonin as a circadian phase marker: the cycle-to-cycle variability in the timing of melatonin onset. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Lushington, K. & Lack, L. (1995). 24-hour Core Body Temperature in Good and Poor Elderly Sleepers. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Lushington, K., Lack, L. & Dawson, D. (1995). Melatonin Production in Good and Poor Elderly Sleepers. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Maczaj, M., Laufer, E. & Chopra, A. (1996). Effects of biphasic sleep on alertness and performance. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Maho, C. & Bloch, V. (1992). Responses of hippocampal cells can be conditioned during paradoxical sleep. *Brain Research*, 581(1) 115-122.
- Mahowald, M.W. & Schenk, C.H. (1991). Status dissociatus - a perspective on states of being. *Sleep*, 14(1), 69-79.
- Mandai, O., Guerrien, A., Mouze-Amady, M., Sockeel, P. & Leconte, P. (1986). REM Sleep Modifications after a Morse Language Learning Session. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 17.
- Manfredi, R.L., Kales, A., Vgontzas, A.N., Bixler, E.O., Isaac, M.A. & Falcone, C.M. (1991). Buspirone: Sedative or stimulant effect? *American Journal of Psychiatry*, 148(9), 1213-1217.
- Manseau, C. & Broughton, R.J. (1984). Bilaterally Synchronous Ultradian EEG Rhythm in Awake Human Adults. *Psychophysiology*, 21, 265-273.
- Maquet, P., Peters, J., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A. & Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383(6596), 163-166.
- Marks, G.A., Shaffery, J.P., Oksenberg, A., Speciale, S.G. & Roffwarg, H.P. (1995). A functional role for REM sleep in brain maturation. *Behavioural Brain Research*, 69,(1-2).
- Martin, J., Ancoli-Israel, S., Bailey, A., Jones, D.W., Harris, J. & Jeste, D.V. (1996). Day and night sleep/wake patterns and neuroleptic use in older schizophrenic patients. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Matsuki, K., Grumet, F.C. Lin, X., Gelb, M. Guilleminault, C., Dement, W.C. & Mignot, E. (1992). DQ (rather than DR) gene marks susceptibility to narcolepsy. *Lancet*, 339(8800), 1052.
- McCarley, R. & Hobson, J.A. (1975). Neuronal Excitability Modulation Over the Sleep - Cycle: A Structural and Mathematical Model. *Science*, 189, 58-60.
- McCarley, R. & Hoffman, E. (1981). REM Sleep Dreams and the Activation-Synthesis Hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 138, 7.
- McCarley, R.W., Winkelman, J.W. & Duffy, F.H. (1983). Human cerebral potentials associated with REM sleep rapid eye movements: Links to PGO waves and waking potentials. *Brain Research*, 274(2), 359-364.
- McCarley, R.W. & Massaquoi, S.G. (1992). Neurobiological structure of the revised limit cycle reciprocal interaction model of REM cycle control. *Journal of Sleep Research*, 1, 132-137.
- McGrath, M.J. & Cohen, D.B. (1978). REM Sleep Facilitation of Adaptive Waking Behavior: A Review of the Literature. *Psychological Bulletin*, 85(1), 24-57.
- McDonald, D.G., Schicht, W.W., Frazier, R.E., Shallenberger, H.D. & Edwards, D.J. (1975). Studies of information processing in sleep. *Psychophysiology*, 12(6), 624-629.
- Meier, B. (1993). Speech and thinking in dreams. In: Cavallero, C. & Foulkes, D. (eds). *Dreaming as Cognition*. Harvester-Wheatsheaf, New York, 58-76.
- Mendelson, W.B., Gillin, J.C., Pisner, G. & Wyatt, R.J. (1980). Arginine vasotocin and sleep in the rat. *Brain Research*, 182(1), 246-249.

- Mendelson, W.B., Martin, J.V. & Rapoport, D.M. (1990). Effects of buspirone on sleep and respiration. *American Review of Respiratory Disorders*, 141(6), 1527-1530.
- Mendlewicz, J. (1991). Sleep-related chronobiological markers of affective illness. *International Journal of Psychophysiology*, 10(3), 245-252.
- Michimori, A., Stone, P., Aguirre, A. & Stampi, C. (1994). Methods to Optimize the Alpha Attenuation Test. *Journal of Sleep Research*, 3(Suppl. 1), 165.
- Miclea, M. (1994). *Psihologie cognitivă*. Editura Gloria, Cluj Napoca.
- Mignot, E., Nishino, S., Sharp, L.H., Arrigoni, J., Siegel, J.M., Reid, M.S., Edgar, D.M., Ciaranello, R.D. & Dement, W.C. (1993). Heterozygosity at the canarc-1 locus can confer susceptibility for narcolepsy: Induction of cataplexy in heterozygous asymptomatic dogs after administration of a combination of drugs acting on monoaminergic and colinergic systems. *Journal of Neuroscience*, 13, 1057-1064.
- Minami, K., Minami, M. & Harris, R.A. (1997). Inhibition of 5-hydroxytryptamine type 2A receptor-induced currents by n-alcohols and anesthetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 281(3), 1136-1143.
- Minhoto, G.R., Bittencout, L.R., Bognato, M., Moura, S.T., Tufik, S. & Nery, L.E. (1995). The Acute Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstrcts/wfsrs.html>
- Minor, T.R., Chang, W.C. & Winslow, J.L. (1994a). Stress and adenosine: I. Effect of methylxanthine and amphetamine stimulants on learned helplessness in rats. *Behavioral Neuroscience*, 108(2), 254-264.
- Minor, T.R., Winslow, J.L. & Chang, W.C. (1994b). Stress and adenosine: II. Adenosine analogs mimic the effect of inescapable shock on shuttle-escape performance in rats. *Behavioral Neuroscience*, 108(2), 265-276.
- Mirmiran, M., Kruisbrink, J., Bos, N.P., Van der Werf, D. & Boer, G.J. (1988). Decrease of rapid-eye-movement sleep in the light by intraventricular application of a VIP-antagonist in the rat. *Brain Research*, 458(1), 192-194.
- Mitler, M.M., Hajdukovic, R., Erman, M. & Koziol, J.A. (1990). Narcolepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 7(1), 93-118.
- Módy J. (1990). *A molekulák és az élet*. Dacia Könyvkiadó, Kolozsvár.
- Mogilnicka, E., Prevlocka, B., Van Luijtaelaar, E.L.J.M. & Coenen, A.M.L. (1986). Effects of deprivation of paradoxical sleep on the central adrenoceptor and opioid system in rat. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 17.
- Monk, T.H. & Moline, M.L. (1989). The Timing of Bedtime and Waketime Decisions in Free- Running Subjects. *Psychophysiology*, 26, 304-310.
- Monk, T.H. (1991). Circadian aspects of subjective sleepiness: a behavioural messenger? In: Monk, T.H. (ed.): *Sleep, Sleepiness and Performance*. John Wiley and Sons Ltd, New York, 39-63.
- Monnier, M. & Hösl, L. (1964). Dialysis of sleep and waking factors in blood of the rabbit. *Science Washington DC*, 146, 796-798.
- Monti, J.M., Debellis, J., Alterwain, P., Pellejero, T. & Monti, D. (1987). Study of delta sleep-inducing peptide efficacy in improving sleep on short-term administration to chronic insomniacs. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*, 7(2), 105-110.
- Monti, J.M., Jantos, H., Silveira, R., Reyes-Parada, M. & Scorza, C. (1995). Sleep and waking in 5,7-DHT-lesioned or (-)-pindolol-pretreated rats after administration of buspirone, ipsapirone and gepirone. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 52(2), 305-312.
- Monti, J.M., Jantos, H., Ponzoni, A. & Monti, D. (1996). Sleep and waking during acute histamine H3 agonist BP 2.94 or H3 antagonist carboperamide (MR 16155) administration in rats. *Neuropsychopharmacology*, 15(1), 31-35.
- Montplaisir, J., Boucher, S., Gosselin, A., Poirier, G. & Lavigne, G. (1996). Persistence of Repetitive EEG Arousals (K-Alpha Complexes) in RLS Patients Treated with L-DOPA. *Sleep*, 19(3), 196-199.
- Morin, A.J., Denoroy, L. & Jouvet, M. (1992). Effect of paradoxical sleep deprivation on vasoactive intestinal peptide-like immunoreactivity in discrete brain areas and anterior pituitary of the rat. *Brain Research Bulletin*, 28(5), 655-661.

- Morin, A.J., Denoroy, L. & Jouvet, M. (1993). Daily variations in concentration of vasoactive intestinal peptide immunoreactivity in hypothalamic nuclei of rats rendered diurnal by restricted-schedule feeding. *Neuroscience Letters*, 152(1-2), 121-124.
- Morrison, A.R. & Dinges, D.F. (1986). Reports of inhibitory motor experiences in a normal young adult population. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts Book*, p. 241.
- Moruzzi, G. & Magoun, H.W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1, 455-473.
- Mouze-Amady, M., Sockeel, P. & Leconte, P. (1986). Modification of REM sleep behavior by REMs contingent auditory stimulation in man. *Physiology and Behavior*, 37(4), 543-548.
- Möhler, H. & Okada, I. (1977). Benzodiazepin receptor: Demonstration in the central nervous system. *Science*, 198, 849-851.
- Murck, H., Guldner, J., Colla-Muller, M., Frieboes, R.M., Schier, T., Wiedemann, K., Holsboer, F. & Steiger, A. (1996). VIP decelerates non-REM-REM cycles and modulates hormone secretion during sleep in men. *American Journal of Physiology*, 271(4 Pt 2), R905-911.
- Muzet, A., Naitoh, P., Johnson, L.C. & Townsend, R.E. (1974). Body movements in sleep during 30-day exposure to tone pulse. *Psychophysiology*, 11, 27-34.
- Muzet, A., Ehrhart, J., Liebert, J.P. & Schieber, J.P. (1991). Characteristics of Transient Activation Phases in Sleep and the Influence of Environmental Factors. In: Terzano, M.G., Halász P. & Declercq, A.C. (eds). *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*. Raven Press, New York, 121-125.
- Naitoh P., Johnson L.C. & Lubin, A. (1971). Modification of surface negative slow potential (CNV) in the human brain after total sleep loss. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 30(1), 17-22.
- Naitoh, P., Antony-Baas, V., Muzet, A. & Ehrhart, J. (1982). Dynamic relation of sleep spindles and K-complexes to spontaneous phasic arousal of sleeping human subjects. *Sleep*, 5, 58-72.
- Nakagaki, K., Ebihara, S., Usui, S., Honda, Y. & Takahashi, Y. (1988). Sleep-promoting effect following intracerebroventricular injection of a phosphorylated analogue of delta sleep-inducing (DSIP-P) in rats. *Neuroscience Letters*, 91(2), 160-164.
- Nakano, S. & Hollister, L.E. (1983). Chronopharmacology of Amitriptyline. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 33, 453-459.
- Nauta, W.J.H. (1946). Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. *Journal of Neurophysiology*, 9, 285-316.
- Németh A. (1995). A pánikbetegség gyógyszeres kezelése. In: Bánki, M.Cs. (ed.). *Pánik és fóbiák*. Cserépfalvi-Pschoeducatio, Budapest, 107-129.
- Neylan, I.C. & Reynolds, C.F. (1991). Pathological sleepiness. In: Monk, T. H. (ed.). *Sleep, Sleepiness and Performance*. John Wiley and Sons Ltd., New York 199-222.
- Nicholson, A.N., Pascoe, P.A. & Stone, B.M. (1985). Histaminergic Systems and Sleep Studies in Man with H1 and H2 Antagonists. *Neuropharmacology*, 24, 245-250.
- Nicholson, A.N. & Pascoe, P.A. (1989). Rapid eye movement sleep and sleep continuity. Depression and antidepressants. *Drugs*, 38 Suppl 1, 4-13.
- Nielsen, T., Quellet, L., Cartier, A. & Montplaisir, J. (1994). Association between interhemispheric EEG coherence and dreamed character imagery. *12th Congress of European Sleep Research Society, Firenze, May 22-27*.
- Nielsen, T.A. & Chenier, V. (1996). EEG coherence is associated with dreamed character faces and emotions. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Niiyama, Y., Satoh, N., Kutsuzawa, O. & Hishikawa, Y. (1996). Electrophysiological evidence suggesting that sensory stimuli of unknown origin induce spontaneous K-complexes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98(5), 394-400.
- Nijhuis, J.G., Martin, C.B. & Prechtl, H.F.R. (1984). Behavioral states of the human fetus. In: Prechtl, H.F.R. (ed.). *Continuity of Neural Functions from Prenatal to Postnatal Life*. Spastics International Medical Publications, Oxford, 65-78.

- Nishino, S., Tafti, M., Reid, M.S., Shelton, J., Siegel, J.M., Dement, W.C. & Mignot, E. (1995). Muscle atonia is triggered by cholinergic stimulation of the basal forebrain: Implication for the pathophysiology of canine neurolepsy. *Journal of Neuroscience*, 15, 4806-4814.
- Nitz, D. & Siegel, J. (1997a). GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. *American Journal of Physiology*, 273(1 Pt 2), R451-R455.
- Nitz, D. & Siegel, J.M. (1997b). GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. *Neuroscience*, 78(3), 795-801.
- Nofzinger, E.A., Schwartz, R.M., Reynolds, C.F. III, Thase, M.E., Jennings, J.R., Frank, E., Fasiczka, A.L., Garamoni, G.L. & Kupfer, D.J. (1994). Affect Intensity and Phasic REM Sleep in Depressed Men before and after Treatment with Cognitive-Behavioral Therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62(1), 83-91.
- Nofzinger, E.A., Mintum, M.A. & Kupfer, D.J. (1996). Limbic glucose metabolism is enhanced during REM sleep in mood disorders patients. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Normanton, J.R. (1986). Vasotocin: Neurohumoral Control of the Reciprocal-Interaction Model? (Comment to the paper of Hobson et al). *The Behavioral and Brain Sciences*, 9, 416-417.
- Novák M. & Shapiro, C.M. (1997). Drug-induced sleep disturbances. Focus on nonpsychotropic medications. *Drug Safety*, 16(2), 133-149.
- Nowell, P.D., Mazumdar, S., Buysse, D.J., Dew, M.A., Reynolds, C.F. & Kupfer, D.J. (1997). Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a metaanalysis of treatment efficacy. *JAMA*, 278(24), 2170-2177.
- Nunes, M.L., Taufer, L., Costa, D.A. & Costa, J. (1996). The relationship of apneas and phasic activity of REM sleep in infants that presented [with] an apparent life-threatening event. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Oksenberg, A., Marks, G., Farber, J., Cobbe, K., Speciale, I., Mihailoff, G. & Roffwarg, H. P. (1986). Morphological effects of REM sleep deprivation in kitten lateral geniculate nucleus. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 262.
- Onoc, H. & Sakai, K. (1995). Kainate receptors: a novel mechanism in paradoxical (REM) sleep generation. *Neuroreport*, 6(2), 353-356.
- Oswald, I. (1962). *Sleeping and Waking*, Elsevier, Amsterdam.
- Oswald, I. & Adam, K. (1986). Effects of paroxetine on human sleep. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 22(1), 97-99.
- Ozaki, S., Uchiyama, M., Shirakava, S. & Okawa, M. (1996). Prolonged Interval from Body Temperature Nadir to Sleep Offset in Patients with Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep*, 36-40.
- Paiva, T. & Rosa, A. (1991). The K-Complex Variability in Normal Subjects. In: Terzano, M.G., Halász P. & Deckerck, A.C. (eds.). *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*. Raven Press, New York, 167-184.
- Papalia, D.E., Roehrs, I.A., Windfehr, K., Tojck, T., Rosenthal, L. & Roth, T. (1996). Ethanol effects on sleep in normals and insomniacs. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Papalia, D.E. & Olds, I.W. (1985). *Psychology*. McGraw-Hill Book Company, New York.
- Papineau, K. Roehrs, T.A., Windfuhr, K., Tojck, T., Rosenthal L. & Roth, T. (1996). Ethanol effects on sleep in normals and insomniacs. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Pappenheimer, J.R., Miller, T.B. & Goodrich, C.A. (1967). Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep deprived goats. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 58, 513-517.
- Patrick, G.T. & Gilbert, J.A. (1896). On the Effects of Loss of Sleep. *Psychological Review*, 3, 469-483.
- Paulson, P.E. & Robinson, T.E. (1994). Relationship between Circadian Changes in Spontaneous Motor Activity and Dorsal Versus Ventral Striatal Dopamine Neurotransmission Assessed with On-Line Microdialysis. *Behavioral Neuroscience*, 108 (3), 624-635.
- Pavel, S. (1973). Arginine vasotocin release into cerebrospinal fluid of cats induced by melatonin: *Nature New Biology*, 246(154), 183-184.
- Pavel, S. (1978). Arginine Vasotocin as a Pineal Hormone. *Journal of Neural Transmission (Suppl.)*, 13, 135-155.

- Pavel, S., Psatta, D. & Goldstein, R. (1977). Slow-wave sleep induced in cats by extremely small amounts of synthetic and pineal vasotocin injected into the third ventricle of the brain: *Brain Research Bulletin*, 2(4), 251-254.
- Pavel, S. & Goldstein, R. (1979). Further evidence that melatonin represents the releasing hormone for pineal vasotocin: *Journal of Endocrinology*, 82(1), 1-6.
- Pavel, S., Goldstein, R., Popoviciu, L., Corariu, O., Földes, A. & Farkas, E. (1979). Pineal Vasotocin: REM Sleep Dependent Release into Cerebrospinal Fluid of Man. *Waking and Sleeping*, 3(4), 347-352.
- Pavel, S., Goldstein, R., Petrescu, M. & Popa, M. (1981). REM Sleep Induction in Prepubertal Boys by Vasotocin: Evidence for the Involvement of Serotonin Containing Neurons. *Peptides*, 2(3), 245-250.
- Pavel, S. & Eisner, C. (1984). A GABAergic habenulo-raphé pathway mediates both serotonergic and hypnogenic effects of vasotocin in cats. *Brain Research Bulletin*, 13(5), 623-627.
- Pavel, S. & Adrien, J. (1989). Vasotocin increases quiet sleep and suppresses active sleep in newborn cats. Opposite effects after vasotocin immunoneutralization. *Brain Research Bulletin*, 23(6), 463-466.
- Pavlov, I.Y., Matsions, A.E., Mendzheritsky, A.M. & Povilaitite, P.E. (1996). Ultrastructural organization peculiarities of sensorimotor cortex of hibernating animals under delta-sleep inducing peptide application. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Paykel, E.S., Fleming, R. & Watson, J.P. (1982). Psychiatric Side Effects of Antihypertensive Drugs Other than Reserpine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2, 14-19.
- Pearlman, C.A. & Greenberg, R. (1973). Posttrial REM sleep: A critical period for consolidation of shuttlebox avoidance. *Animal Learning and Behavior*, 1, 49-51.
- Penev, P.D., Zec, P.C. & Turek, F.W. (1997). Serotonin in the spotlight. *Nature*, 385, 123.
- Percec, A. (1991). *Universul complex al insomniei*. Editura Ceres, București.
- Pickard, G.E. & Turek, F.W. (1983). The suprachiasmatic nuclei: two circadian clocks? *Brain Research*, 268(2), 201-210.
- Pirsig W. & Schäfer, J. (1991/1993). *Horkolás. Kellemtelenség vagy betegség?* Medicina Könyvkiadó, Budapest.
- Pisano, M., Rosadini, G., Rossi, G.F. & Zattoni, J. (1966). Relation between threshold arousal and EEG patterns during sleep in man. *Physiology and Behavior*, 1, 55-58.
- Pivik, R.I. (1991). The several qualities of sleepiness: Psycho-physiological considerations. In: Monk, T.H. (ed.): *Sleep, Sleepiness and Performance*, John Wiley and Sons Ltd, New York, 3-37.
- Plenzler, I.C., Badia, P., Myers, B.L. & Wright, K.P.Jr. (1996). Effects of alcohol and time of administration on melatonin levels. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Popoviciu, L., Corfariu, O., Földes, A., Farkas, E., Goldstein, R. & Pavel, S. (1979). REM Sleep Dependent Release of Vasotocin into Cerebrospinal Fluid of Narcoleptics. *Waking and Sleeping*, 3, 341-346.
- Popoviciu, L., Corfariu, O.T., Tudosie, M., Földes, A. & Pavel, S. (1982). Effects of arginine vasotocin on REM sleep in narcoleptics and in symptomatic hypersomniacs. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 53(3), 325-328.
- Popoviciu, L. & Foisoreanu, V. (1994). *Visul. De la medicină la psihanaliză, cultură, filozofie*. Editura Universul, București.
- Porkka-Heiskanen, T., Smith, S.E., Taira, T., Urban, J.H., Levine, J.E., Turek, F.W. & Steinberg, J. (1995). Noradrenergic activity in rat brain during rapid eye movement sleep deprivation and rebound sleep. *American Journal of Physiology*, 268, R1456-1463.
- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R.E., Thakkar, M., Greene, R.W. & McCarley, R.W. (1997). Adenosine: A mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science*, 276(May 23), 1265.
- Portas, C.M., Thakkar, M., Rainnie, D.G., Greene, R.W. & McCarley, R.W. (1995). In vivo perfusion of adenosine into the basal forebrain and laterodorsal tegmentum of the freely moving cat. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau, (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>

- Porte, H.S. (1996). REMs reconsidered. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*,
<http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Porte, H. & Hobson, J.A. (1986a). Bizarreness in REM and NREM reports. Abstract in *Sleep Research*. M.H. Chase, D. McGinty and G. Crane (eds). Los Angeles, University of California, p. 81.
- Porte, H. & Hobson, J.A. (1986b). Fictive Movement in Sleep: REM vs. NREM Sleep Reports. Abstract in *Sleep Research*. M.H. Chase, D. McGinty and G. Crane (eds.) Los Angeles, University of California, p. 82.
- Portell-Cortes, I., Marti-Nicolovius, M., Segura-Torres, P. & Morgado-Bernal, I. (1989). Correlations between paradoxical sleep and shuttle-box conditioning in rats. *Behavioral Neuroscience*, 105(5), 984-990.
- Prévost, F. & DeKonick J. (1986.) Effects of inversion of the visual field on dream content. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 287.
- Prinz, P.N., Vitiello, M.V. & Potter, H.H. (1986). Circadian Temperature Rhythm in Healthy Older Subjects. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 288.
- Prospero-Garcia, O., Morales, M., Arankowsky-Sandoval, G. & Drucker-Colin, R. (1986). Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and cerebrospinal fluid (CSF) of sleep-deprived cats restores REM sleep in insomniac recipients. *Brain Research*, 385(1), 169-173.
- Prospero-Garcia, O., Jimenez-Anguiano, A. & Drucker-Colin, R. (1993.) The combination of VIP and atropine induces REM sleep in cats rendered insomniac by PCPA. *Neuropsychopharmacology*, 8(4), 387-390.
- Prospero-Garcia, O., Criado, J.R. & Henriksen, S.J. (1994). Pharmacology of ethanol and glutamate antagonists on rodent sleep: a comparative study. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 49(2), 413-416.
- Putilov, A.A., Schergin, S.M., Palchikov, V.E. & Danilenko, K. (1996). Association of clinical response to bright light in seasonal affective disorder with phase shifts of circadian rhythms and deficits of slow-wave sleep. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*,
<http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Radulovacki, M. (1997). Adenosine and Sleep. Why Adenosine and Sleep? *SRS Bulletin*,
<http://bisleep.medsch.ucla.edu/SRS/srs/radulovacki.htm>
- Radulovacki, M., Virus, R.M., Djuricic-Nedelson, M. & Green, R.D. (1984). Adenosine analogs and sleep in rats. *Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 228, 268-274.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (eds) (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. UCLA, Brain Information Service, Los Angeles.
- Rechtschaffen, A. (1978). The Single-Mindedness and Isolation of Dreams. *Sleep*, 1, 97-109.
- Reder, A.I., Mednick, A.I., Brown, P. et al. (1995). Clinical and genetic studies of fatal familial insomnia. *Neurology*, 45, 1068-1075.
- Reese, N.B., Garcia-Rill, E. & Skinner, R.D. (1995). The pedunculo-pontine nucleus—auditory input, arousal and pathophysiology. *Progress in Neurobiology*, 47(2), 105-133.
- Reid, K. & Dawson, D. (1995). Day-time melatonin administration: effects on core temperature and sleep onset latency. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*,
<http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Reyes, R.B., Hill, S.Y. & Kupfer, D.J. (1983). Effects of acute doses of zimelidine on REM sleep in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 80(3), 214-216.
- Reynolds, C.F. (1987). Sleep and affective disorders: A minireview. *Psychiatr. Clin North Am.*, 10(4), 583-591.
- Ribary, V., Llinás, R., Joliot, M., Jagow, R. & Volkman, J. (1993). Coherent spontaneous 40-Hz oscillations and a lack of reset by sensory stimuli during dream-states in humans. *Society for Neuroscience Abstract*, 19, 1055
- Richardson, A. (1979). Dream recall frequency and vividness of visual imagery. *Journal of Mental Imagery*, 3, 65-72.
- Riemann, D., Wiegand, M., Meyer-Trendel, K. & Berger, M. (1986a). Dream Recall and Dream Content in Depressive Patients with Eating Disorders and Healthy Controls. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 297.

- Riemann, D., Höchli, D. & Berger, M. (1986b). The Prognostic Value of Initial REM Sleep Suppression for Clomipramine Treatment. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 296.
- Riemann, D. & Berger, M. (1990). The effects of total sleep deprivation and subsequent treatment with clomipramine on depressive symptoms and sleep electroencephalography in patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *81*(1), 24–31.
- Riemann, D., Low, H., Schredl, M., Wiegand, M., Dippel, B. & Berger, M. (1990a). Investigations of morning and laboratory dream recall and content in depressive patients during baseline conditions and under antidepressive treatment with trimipramine. *Psychiatric Journal of the University of Ottawa*, *15*(2), 93–99.
- Riemann, D., Velthaus, S., Laubenthal, S., Müller, W.E. & Berger, M. (1990b). REM-suppressing effects of amitriptyline and amitriptyline-N-oxide after acute medication in healthy volunteers: Results of two uncontrolled pilot trials. *Pharmacopsychiatry*, *23*(6), 253–258.
- Riemann, D., Hohagen, F., Fritsch-Montero, R., Krieger, S., Gann, H., Dressing, H., Müller, W. & Berger, M. (1992). Cholinergic and noradrenergic neurotransmission: Impact on REM sleep regulation in healthy subjects and depressed patients. *Acta Psychiatrica Belgiana*, *92*(3), 151–171.
- Rochrs, T.A., Papineau, K., Fortier, J., Rosenthal, L. & Roth, T. (1996). The reinforcing and subjective effects of ethanol as a hypnotic. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Roffwarg, H.P., Muzio, J.N. & Dement, W.C. (1966). Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, *152*, 604–619.
- Roky, R., Obál, F., Jr, Valatx, J.L., Bredow, S., Fang, J., Pagano, L.P. & Krueger, J.M. (1995). Prolactin and rapid eye movement sleep regulation. *Sleep*, *18*(7), 536–542.
- Rose, G.M. & Smith, C. (1992). A paradoxical sleep window for place learning in the Morris water maze. *Society for Neuroscience Abstracts*, *18*, 1226.
- Rosenthal, L., Rochrs, T.A., Hayashi, H., Zorick, F.J., Witting, R.M., Rosenthal, J. & Roth, T. (1991). HLA-DR2 in narcolepsy with sleep-onset REM periods but not cataplexy. *Biological Psychiatry*, *30*, 830–836.
- Ross, R.J., Ball, W.A., Gresch, P.J. & Morrison, A.R. (1990). REM sleep suppression by monoamine reuptake blockade: Development of tolerance with repeated drug administration. *Biological Psychiatry*, *28*(3), 231–239.
- Ross, R.J., Ball, W.A., Sullivan, K.A. & Caroff, S.N. (1989). Sleep disturbance as the hallmark of posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *146*, 697–707.
- Rossi, E.L. (1986). Altered States of Consciousness in Everyday Life: The Ultradian Rhythms. In: Wolman, B.B. & Ullman, M. (eds). *Handbook of States of Consciousness*. Van Nostrand Reinhold, New York, 97–132.
- Rotenberg, V.I. (1986). The nature of non-linear relationship between psychological characteristics and sleep structure. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 299.
- Rotenberg, V.I., Indursky, P. & Hajdez, J. (1996) The role of REM sleep in subjective estimation of mood and the restorative function of sleep. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Roth, T. (1996). Management of Insomniac Patients. *Sleep*, *19*(8), S52–S53.
- Roth, T., Zorrick, F.J., Witting, R., McLenaghan, A. & Roehrs, T. (1982). The Effects of Doxepin HCl on Sleep and Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, *43*, 366–368.
- Röder-Wanner, U.U., Kern, A. & Wolf, P. (1986). Effects of long-term phenobarbital treatment on sleep organization in epileptic patients. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 298.
- Rush, A.J., Eрман, M.K., Giles, D.E., Schlessner, M.A., Carpenter, G., Vasavada, N. & Roffwarg, H.P. (1986). Polysomnographic findings in recently drug-free and clinically remitted depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, *43*(9), 878–884.
- Rush, C.R., Critchfield, T.S., Troisi, J.R. & Griffiths, R.R. (1995). Discriminative stimulus effects of diazepam and buspirone in normal volunteers. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, *63*(3), 277–294.

- Sackett, G.P. (1967). Monkeys reared in isolation with pictures as visual input: Evidence for innate releasing mechanism. *Science*, 155, 718-720.
- Salva, P. & Costa, J. (1995). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. therapeutic implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 29(3), 142-153.
- Sandor, P. & Shapiro, C.M. (1994). Sleep patterns in depression and anxiety: Theory and pharmacological effects. *Journal of Psychosomatic Research*, 38, Suppl. 1, 125-139.
- Saletu, B., Anderer, P., Brandstatter, N., Frey, R., Grunberger, J., Klosch, G., Mandl, M., Wetter, T. & Zeithofer, J. (1994). Nonorganic insomnia in generalized anxiety disorder: Polysomnographic, psychometric and clinical investigations before, during and after therapy with a long-versus a short-half-life benzodiazepine (quazepam versus triazolam). *Neuropsychobiology*, 29(2), 69-90.
- Saletu, B., Klosch, G., Anderer, P., Udomraatn, P. & Frey, R. (1996). First-night-effects on generalized anxiety disorder (GAD)-based insomnia: laboratory versus home sleep recordings. *Sleep*, 19(9), 691-697.
- Saletu, B., Saletu-Zyhlarz, G., Anderer, P., Brandstatter, N., Frey, R., Gruber, G., Klosch, G., Mandl, M., Grunberger, J. & Linzmayer, L. (1997). Nonorganic insomnia in generalized anxiety disorder. II. Comparative studies on sleep, awakening, daytime vigilance and anxiety under lorazepam plus diphenhydramine (Somnium) versus lorazepam alone, utilizing clinical, polysomnographic and EEG mapping methods. *Neuropsychobiology*, 36(3), 130-152.
- Saletu-Zyhlarz, G., Saletu, B., Anderer, P., Brandstatter, N., Frey, R., Gruber, G., Klosch, G., Mandl, M., Grunberger, J. & Linzmayer, L. (1997). Nonorganic insomnia in generalized anxiety disorder. I. Controlled studies on sleep, awakening and daytime vigilance utilizing polysomnography and EEG mapping. *Neuropsychobiology*, 36(3), 117-129.
- Salin-Pascual, R.J., Garcia-Ferreiro, R., Moro-Lopez, M.L., Blanco-Centurion, C. & Drucker-Colin, R. (1997). Repeated REM sleep deprivation after chronic haloperidol administration in the rat. *Psychopharmacology (Berlin)*, 131, (3), 216-219.
- Salzarulo, P., Liary, G.C., Bancaud, J., Munari, C., Barros-Ferreira, M.D., Hodkiewicz, J.P. & Stenal, H.Y. (1975). Direct depth recording of the striate cortex during REM sleep in man: Are there PGO potentials? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38(2), 199-202.
- Salzarulo, P. & Cipolli, C. (1974). Spontaneously recalled verbal material and its linguistic organisation in relation to different stages of sleep. *Biological Psychology*, 2, 47-57.
- Salzarulo, P., Fagioli, I., Peirano, P., Bes, F. & Schulz, H. (1991). Levels of EEG Background Activity and Sleep States in the First Year of Life. In: Terzano, M. G., Halász P. & Declerck, A. C. (eds). *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*. Raven Press Ltd., New York, 53-63.
- Sandys-Wunsch, H. & Smith, C. (1991). The effects of alcohol consumption on sleep and memory. *Sleep Research*, 20, 419.
- Sanger, D.J., Benavides, J., Perrault, G., Morrel, C., Cohen, C., Joly, D. & Zivkovic, B. (1994). Recent developments in the behavioral pharmacology of benzodiazepine (omega) receptors: evidence for the functional significance of receptor subtypes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 18(3), 355-372.
- Schenck, C.H., Mahowald, M.W., Kim, S.W., O'Connor, K.A. & Hurwitz, T.D. (1992). Prominent movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*, 15(3), 226-235.
- Schenck, C.H. & Mahowald, M.W. (1995). A disorder of epic dreaming with daytime fatigue, usually without polysomnographic abnormalities, that predominantly affects women. *Sleep Research*, 24, 137.
- Schenck, C.H., Ullevig, C.M., Noreen, H., Segall, M. & Mahowald, M.W. (1996). Preponderance of human leukocyte antigen (HLA) DQw1 (DQB1*05, 06) haplotypes in human non-narcoleptic REM sleep behavior disorder (RBD): A controlled study in Caucasian males. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC* <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Scherschlicht, R. (1986). Pharmacology of midazolam and other short acting benzodiazepines. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 312.

- Scherschlicht, R., Schaffner, R. & Haefely, W. (1986). A Pharmacological Model of Generation and Modification of PGO Waves and REM-Sleep. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 313.
- Schieber, J.P., Muzet, A. & Ferriere, P.J. (1971). Les phases d'activation transitoire spontanée au cours du sommeil normal chez l'homme. *Arch. Sci. Physiol.*, 25, 443-465.
- Schneider-Helmert, D. (1984). DSIP in insomnia. *European Neurology*, 23(5), 358-363.
- Schneider-Helmert, D. (1986a). Efficacy of DSIP to normalize sleep in middle-aged and elderly chronic insomniacs. *European Neurology*, 25(6), 448-453.
- Schneider-Helmert, D. (1986b). DSIP in sleep disturbances. *European Neurology*, 25 (Suppl 2) 154-157.
- Schönenberger, G.A. & Monnier, M. (1977). Characterization of a delta-electroencephalogram-sleep-inducing peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 74, 1282-1286.
- Schönenberger, G.A., Maier, P., Tobler, K.J., Wilson, K. & Monnier, M. (1978). The delta EEG (sleep)-inducing peptide (DSIP). XI. Amino-acid analysis, sequence, synthesis, and activity of the neuropeptide. *Pflügers Archive*, 376, 119-129.
- Schmidt, H.M., Valatx, J.L., Sakai, K. & Jouvet, M. (1996). The basal forebrain and the control of sleep - related penile erections: evidence from cytotoxic lesions in the rat. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Schutte, S.L. & Doghramji, K. (1996). REM behavior disorder seen with venlafaxine (Effexor). *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*. <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Schwartz, W.J. (1997). Understanding Circadian Clocks: From c-Fos to Fly Balls. *Annals of Neurology*, 41(3), 289-297.
- Scott, A.J. (1994). Chronobiological Considerations in Shiftworker Sleep and Performance and Shiftwork Scheduling. *Human Performance*, 7(3), 207-233.
- Seidel, W.F., Dement, W.C. & Edgar, D.M. (1996). NonREM-sleep recovery after various wake-promoting agents. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Seifritz, E., Müller, M.J., Schönenberger, G.A., Trachsel, L., Hemmeter, U., Hatzinger, M., Ernst, A., More, P. & Holsboer-Trachler, E. (1995). Human Plasma DSIP Decreases at the Initiation of Sleep at Different Circadian Times. *Peptides*, 16(8), 1475-1481.
- Sewitch, D.E. (1987). Slow Wave Sleep Deficiency Insomnia: Thermo-Downregulation at Sleep Onset. *Psychophysiology*, 24(2), 200-215.
- Shahal, B., Wollman, M., Pollack, I. & Lavie, P. (1986). Frequency of Sleep Related Traffic Accidents and Hour of the Day. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 326.
- Shapiro, A., Goodenough, D.R., Biedermann, I. & Sleser, I. (1964). Dream recall and the physiology of sleep. *Journal of Applied Physiology*, 19, 778-783.
- Sharpley, A.L., Walsh, A.E. & Cowen, P.J. (1992). Nefazodone - a novel antidepressant - may increase REM sleep. *Biological Psychiatry*, 31(10), 1070-1073.
- Sharpley, A.L. & Cowen, P.J. (1995). Effects of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biological Psychiatry*, 37(2) 85-98.
- Sheldon, S.H. & Reiter, S. (1996). REM sleep motor abnormalities in children with post-traumatic stress disorder. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Shelton, J., Nishino, S., Vaught, J., Dement, W.C. & Mignot, E. (1995). Comparative effects of modafinil and amphetamine on daytime sleepiness and cataplexy of narcoleptic dogs. *Sleep*, 18(10), 817-826.
- Siegel, J.M., Nienhuis, R., Fahringer, H.M., Paul, R., Shiromani, P., Dement, W.C. & Chiu, C. (1991). Neuronal activity in narcolepsy: identification of cataplexy-related cells in the medial medulla. *Science*, 252, 1315-1318.
- Siegel, J.M., Nienhuis, R., Fahringer, H.M., Chiu, C., Dement, W.C., Mignot, E. & Lufkin, R. (1992). Activity of medial mesopontine units during cataplexy and sleep-waking states in the narcoleptic dog. *Journal of Neuroscience*, 12, 1640-1646.

- Silver, R., LeSauter, J., Tresco, P. A. & Lehman, M.N. (1996). A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature*, 382, 810-813.
- Sitaram, N., Mendelson, W.B., Wyatt, R.J. & Gillin, J.C. (1977). The time-dependent induction of REM sleep and arousal by physostigmine infusion during normal human sleep. *Brain Research*, 122, 562-567.
- Sitaram, N., Nurnberger, J.I., Gershon, E.I. & Gillin, J.C. (1982). Cholinergic Modulation of Mood and REM Sleep: A Potential Model and Marker for Vulnerability to Depression. *American Journal of Psychiatry*, 139, 571-576.
- Smith, C.T. (1985). Sleep States and Learning: A Review of the Animal Literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 9, 157-168.
- Smith, C. (1993). REM Sleep and Learning: Some Recent Findings. In: Moffitt, M., Kramer, M. & Hoffman, R. (eds). *The Functions of Dreaming*. SUNY Press, New York, 341-346.
- Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behavioral Brain Research*, 69(1-2), 137-145.
- Smith, C. (1996). Sleep and Memory. *SRS Bulletin*, 1(3), <http://bisleep.medsch.ucla.edu/srs/srs/Smith.htm>.
- Smith, C., Kitahama, K., Valatz, J. & Jouvet, M. (1974). Increased paradoxical sleep in mice during acquisition of shock avoidance task. *Brain Research*, 77, 221-230.
- Smith, C. & Lapp, L. (1986). Prolonged increases in both PS and number of REMS following a shuttle avoidance task. *Physiology and Behavior*, 36, 1053-1057.
- Smith, C. & Weeden, K. (1990). Post training REMs coincident auditory stimulation enhances memory in humans. *Psychiatry Journal of the University of Ottawa*, 15, 85-90.
- Smith, C. & Lapp, L. (1991). Increases in number of REMs and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep*, 14, 325-330.
- Smith, C., Tenn, C. & Annett, R. (1991). Some biochemical and behavioral aspects of the paradoxical sleep window. *Canadian Journal of Psychology*, 45(2), 115-124.
- Snyder, T.H., Katims, J.J., Annau, Z, Bruns, R.F. & Daly, J.W. (1981). Adenosine receptors and behavioral actions of methylxantines. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 78, 3260-3264.
- Somers, V.K., Dyken, M.E., Clary, M.P. & Abboud, F.M. (1995). Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Investigations*, 96, 1897-1904.
- Sussman, N. (1998). Anxiolytic antidepressant augmentation. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (Suppl 5.), 42-48.
- Spiegel, R. (1984). Effects of RS86, an Orally Active Cholinergic Agonist, on Sleep in Man. *Psychiatry Research*, 11, 1-13.
- Sramek, J.J., Tansman, M., Suri, A., Hornig-Rohan, M., Amsterdam, J.D., Stahl, S.M., Weisler, R.H. & Cutler, N.R. (1996). Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57(7), 287-291.
- Staedt, J., Stoppe, A., Kögler, A., Riemann, H., Hajak, G., Munz, D.L., Emrich, D. & Rütger, E. (1995). Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamin D2 receptor alteration. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245, 8-10.
- Stampi, C., Michimori, A., Aguirre, A. & Stone, P. (1994). A New Quantitative Method for the Objective Assessment of Sleepiness: The Alpha Attenuation Test. *Journal of Sleep Research*, 3(Suppl. 1.), 240.
- Stanciu, M. (1996). *Neuropeptide implicat în mecanismele memoriei*. Editura Fundației României de Măine, București.
- Staner, L., Bouillon, E., Andrien, M., Dupont, E. & Mendlewicz, J. (1991). Lack of association between HLA-DR antigens and sleep-onset REM periods in major depression. *Biological Psychiatry*, 30, 1199-1204.
- Steiger, A., Holsboer, F. & Benkert, O. (1986). Long term studies on the effect of tricyclic antidepressants and selective MAO-A inhibitors on sleep, nocturnal penile tumescence and hormonal secretion in normal controls. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 344.
- Steiger, A., Von Bardeleben, U., Herth, F. & Holsboer, F. (1989). Sleep EEG and nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery. *Journal of Affective Disorders*, 16(2-3), 189-195.

- Steiger, A., Von Bardeleben, U., Guldner, J., Lauer, C., Rothe, B. & Holsboer, F. (1993). The sleep EEG and nocturnal hormonal secretion studies on changes during the course of depression and on effects of CNS-active drugs. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 17(1), 125-137.
- Stein, M.B., Millar, I.W., Larsen, D.K. & Kryger, M.H. (1995). Irregular breathing during sleep in patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152(8), 1168-1173.
- Steinberg, R., Brenner, P.M. & Kauert, G. (1986). Somnopolygraphic investigations during withdrawal from long-term benzodiazepine abuse. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 345.
- Steriade, M. & Amzica, F. (1998). Coalescence of Sleep Rhythms and their Chronology in Corticothalamic Networks. *Sleep Research Online*, 1(1), 1-10. (<http://www.sro.org/1998/Steriade/1/>)
- Sterman, M.B. & Clemente, C.D. (1962a). Forebrain inhibitory mechanisms: Cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. *Experimental Neurology*, 6, 91-102.
- Sterman, M.B. & Clemente, C.D. (1962b). Forebrain inhibitory mechanisms: Sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Experimental Neurology*, 6, 103-117.
- Stone, W.I., Walker, D.L. & Gold, P.E. (1992). Sleep Deficits in Rats after NMDA Receptor Blockade. *Physiology and Behavior*, 52, 609-612.
- Stroe, M. & Gozariu, L. (1997). *Prolactina. Afecțiuni mamare benigne*. Editura Dacia, Cluj Napoca.
- Susic, V., Masirevic, G. & Totic, S. (1986). Effect of the delta sleep-inducing peptide (DSIP) on the sleep-waking cycle of cats. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 357.
- Szabó I. & László J. (1985). *Az emberi szervezet anyagcseréje és energetikája*. Tudományos és Enciklopédiai Kiadó, Bukarest.
- Szabó Zs. (1995). *Hormonok*. Stúdió Könyvkiadó, Kolozsvár.
- Tafti, M., Olivet, H. & Billiard, M. (1991). Phasic Events in Narcolepsy and Sleep Apnea Syndrome. In: Terzano, M.G., Halász P. & Declerck, A.C. (eds). *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*. Raven Press, New York, 151-166.
- Takahashi, K., Tagaya, H., Yamamoto, R., Shiotsuka, S., Atsumi, Y & Toru, M. (1994). Inverse relationship between delta power and rapid eye movements. *Journal of Sleep Research*, 3(Suppl. 1), 249.
- Takahashi, S., Kapás, L., Fang, J., Seyer, J.M. & Krueger, J.M. (1996a). Systemic administration of an interleukin-1 (IL-1) soluble receptor fragment inhibits spontaneous non-rapid-eye-movement sleep in rabbits. *APSS 10th Annual Meeting*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdods/fbeds.html>
- Takahashi, S., Kapás, L., Fang, J., Seyer, J.M. & Krueger, J.M. (1996b). Somnogenic relationship between interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor. *APSS 10th Annual Meeting*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Takahashi, S., Kapás, L., Fang, J., Seyer, J.M. & Krueger, J.M. (1996c). Inhibition of tumor necrosis factor attenuates the sleep responses induced by increases in ambient temperature in rabbits. *APSS 10th Annual Meeting*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Takahashi, S., Fang, J., Kapás, L., Wang, Y. & Krueger, J.M. (1997). Inhibition of brain interleukin-1 attenuates sleep rebound after sleep deprivation in rabbits. *American Journal of Physiology*, 273(2 Pt 2), R677-R682.
- Tatman, J.E. & Sind, J.M. (1996). REM disorder manifests differently in women and man. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Terlo, L., Loudon, M., Tarasch, R., Caine, Y.G. & Zisapel, N. (1995a). Effects of short and long acting melatonin formulations on daytime sleep and mood. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)* <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Terlo, L., Loudon, M., Tarasch, R., Caine, Y.G. & Zisapel, N. (1995b). Effects of low doses of melatonin on sleep and mood. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Terzano, M.G., Mancina, D., Salati, M.R., Costani, G., Decembrino, A. & Parrino, L. (1985). The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep*, 8, 137-145.

- Terzano, M.G., Halász P. & Declerck, A.C. (eds). 1991. *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*. Raven Press, New York.
- Terzano, M.G. & Parrino, L. (1991). Functional Relationship Between Micro- and Macrostructure of Sleep. In: Terzano, M.G., Halász P. & Declerck, A.C. (eds). *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*. Raven Press, New York, 101–120.
- Thakkar, M.M., Strecker, R.E. & McCarley, R.W. (1998). Behavioral state control through differential serotonergic inhibition in the mesopontine cholinergic nuclei: A simultaneous unit recording and microdialysis study. *Journal of Neuroscience*, 18(14), 5490–5497.
- Thorpy, M.J. (1990). Disorders of Arousal. In Thorpy, M.J. (ed.). *Handbook of Sleep Disorders*. Marcel Dekker, New York, 531–549.
- Tilley, A., Horne, J. & Allison, I. (1985). Effects of Loss of Sleep on Retrieval from Semantic Memory at Two Different Times of Day. *Australian Journal of Psychology*, 37(3), 281–287.
- Tobler, I. (1989). Napping and Poliphasic Sleep in Mammals. In: Dinges, D.F. & Broughton, R.J. (eds). *Sleep and Alertness. Chronobiological, Behavioral, and Medical Aspects of Napping*. Raven Press, New York, 9–30.
- Tobler, I. & Borbély, A.A. (1980). Effect of delta sleep inducing peptide (DSIP) and arginine vasotocin (AVT) on sleep and motor activity in the rat. *Waking and Sleeping*, 4(2), 139–153.
- Touret, M., Sallanon-Moulin, M. & Jouvet, M. (1995). Awakening properties of modafinil without paradoxical sleep rebound: comparative study with amphetamine in the rat. *Neuroscience Letters*, 189(1), 43–46.
- Tringer L. (1977). Depressziós betegek kezelése alvásmegvonással. *Ideggyógyászati Szemle*, 30, 112–126.
- Tufik, S. & Hipolide, D.C. (1995). Effects of paradoxical sleep deprivation on the response to intraventricular injection of apomorphine in the rat. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs.html>
- Túry F. (1995). A pánikbetegség határterületi kérdései. In: Bánki, M.Cs. (ed.). *Pánik és fóbiák*. Cserépfalvi-Psychoeducatio, Budapest, 90–106.
- Ujszász, J. & Halász P. (1988). Long latency evoked potential components in human slow wave sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 69(6), 516–522.
- Ukponmwan, O.E., Ruprecht, J. & Dzoljic, M.R. (1986). REM sleep deprivation (REMSD) affects the reactivity of opiate receptors. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary)*, Abstracts book, p. 379.
- Unden, M. (1994). Zolpidem: Clinical experience in psychiatric settings. *Polish Journal of Pharmacology*, 46(5), 483–485.
- Ursin, R., Bjorvatn, B., Sommerfelt, L. & Underlang, G. (1989). Increased waking as well as increased synchronization following administration of selective 5-HT uptake inhibitors to rats. *Behavioural Brain Research*, 34(1–2), 117–130.
- Van Betteray, J.N.F., Vossen, J.M.H. & Coenen, A.M.L. (1986). Paradoxical sleep and memory consolidation. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary)*, Abstracts book, p. 383.
- Van Cauter, E., Plat, L. & Copinschi, G. (1998). Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep*, 21(6), 553–566.
- Van den Hoofdakker, R.H., Beersma, D.G.M., Bouhuys, A.L. & Dols, L.C.W. (1986). Arousal, Sleep and Depression. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary)*, Abstracts book, p. 384.
- Van Gool, W.A., Witting, W. & Mirmiran, M. (1986). Freerunning Periods of Sleep – Wakefulness Rhythms Shorten in Old Rats. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary)*, Abstracts book, p. 385.
- Van Kammen, D.P., Van Kammen, W.B., Peters, J., Goetz, K. & Neylan, I. (1988). Decreased slow-wave sleep and enlarged lateral ventricles in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 1, 265–271.
- Van Laar, M.W., Volkerts, E.R. van Willigenburg, A.P. (1992). Therapeutic effects and effects on actual driving performance of chronically administered buspirone and diazepam in anxious outpatients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 12(2), 86–95.
- Van Luijckelaar, E.L. & Coenen, A.M. (1985). Paradoxical sleep deprivation and the immobility response in the rat: Effects of desipramine and phentolamine. *Sleep*, 8(1), 49–55.

- Van Moffaert, M.M. (1994). Sleep disorders and depression: The „chicken and egg” situation. *Journal of Psychosomatic Research*, 38, Suppl. 1, 9–13.
- Vasar, V., Appelberg, B., Rimon, R. & Selvaratman, J. (1994). The effects of fluoxetine on sleep: a longitudinal double-blind polysomnographic study of healthy volunteers. *International Journal of Clinical Psychopharmacology*, 9(3), 203–206.
- Vertes, R.P. (1995). Memory Consolidation in REM Sleep: Dream On. *SRS Bulletin*, 1(2), 27–32.
- Villablanca, J.R., Marcus, R.J. & Olmstead, C.E. (1976). Effects of caudate nuclei or frontal cortex ablations in cats. II. Sleep-wakefulness, EEG, and motor activity. *Experimental Neurology*, 53(1), 31–50.
- Vitiello, M.V., Larsen, L.H., Moe, K.E., Prinz, P.N. & Schwartz, R.S. (1996). Sleep quality and circadian temperature rhythm of healthy older adults improve following successful aerobic training. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Vogel, G.W. (1983). Evidence for REM sleep deprivation as the mechanism of action of antidepressant drugs. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 7(2–3), 343–349.
- Vogel, G.W., Vogel, F., McAbee, R.S. & Thurmond, A.H. (1980). Improvement of depression by REM sleep deprivation. New findings and a theory. *Archives of General Psychiatry*, 37(3), 247–253.
- Vogel, G.W., Minter, K. & Wolwine, B. (1986). Effects of chronically administered antidepressant drugs on animal behavior. *Physiology and Behavior*, 36(4), 659–666.
- Vogel, G.W., Buffenstein, A., Minter, K. & Hennesey, A. (1990). Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 14(1), 49–63.
- Waldmeier, P.C. (1984). Effects of chronic antidepressive treatment on pre- and postsynaptic dopaminergic mechanisms. A short review of the literature and some complementary experiments. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, 36(2–3), 201–216.
- Walker, D.L. & Gold, P.E. (1991). Effects of the novel NMDA antagonist NPC 12626 on long term potentiation, learning and memory. *Brain Research*, 549, 213–221.
- Wall, S.C., Gu, H. & Rudnick, G. (1995). Biogenic amine flux mediated by cloned transporters stably expressed in cultures cell lines: amphetamine specificity for inhibition and efflux. *Molecular Pharmacology*, 47, 544–550.
- Walters, E., Belgrave, G., Hindmarch, I. & Sherwood, N. (1994). Effects of Zolpidem and Zopiclone on Caffeine Disrupted Sleep and Daytime Performance. *Journal of Sleep Research*, 3 Suppl. 1, 274.
- Ware, J.C. (1983). Tricyclic antidepressants in the treatment of insomnia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 44(9 Pt 2), 25–28.
- Ware, J.C. & Morewitz, J. (1991). Diagnosis and treatment of insomnia and depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, (Suppl.), 55–61.
- Ware, J.C., Rose, F.V. & McBrayer, R.H. (1994). The acute effects of nefazodone, trazodone and buspirone on sleep and sleep related penile tumescence in normal subjects. *Sleep*, 17(6), 544–556.
- Waterman, D., de Jong, M.A. & Magdelijna, R. (1986). Gender, sexrole orientation and dream content. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 400.
- Watson, R., Bakos, L., Compton, P. & Gawin, F. (1992). Cocaine use and withdrawal: the effect on sleep and mood. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 18(1), 21–28.
- Wauquier, A. & Declerck, A.C. (1991). Considerations on the Mechanistic Aspects of Phasic Events and Sleep Dynamics. In: Terzano, M.G., Halász P. & Declerck, A.C. (eds). *Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep*. Raven Press, New York, 7–16.
- Webb, W.B. & Agnew, H.W. Jr. (1971). Stage 4 sleep: influence of time course variables. *Science*, 174(16), 1354–1356.
- Webb, W.B. & Dinges, D.F. (1989). Cultural Perspectives on Napping and the Siesta. In: Dinges, D.F. & Broughton, R.J. (eds). *Sleep and Alertness: Chronobiological, Behavioral and Medical aspects of Napping*. Raven Press, New York, 247–266.
- Weiss, K.J. (1996). Optimal management of anxiety in older patients. *Drugs and Aging*, 9(3), 191–201.
- Weitzman, E.D., Kripke, D.F., Goldmacher, D., McGregor, P. & Nogueire, C. (1970). Acute reversal of the sleep-waking cycle in man. Effect on sleep stage patterns. *Archives of Neurology*, 22(6), 483–489.

- Wells, B.G., Chu, C.C., Johnson, R., Nasdahl, C., Ayubi, M.A., Sewell, E. & Statham, P. (1991). Buspirone in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Pharmacotherapy*, 11(4), 340-343.
- Wesenstein, N.J., Balkin, T.J. & Balenky, G.L. (1996). Is the benzodiazepine antagonist flumazenil intrinsically alerting? *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Wetter, T.C., Lauer, C.J., Gillich, G. & Pollmacher, T. (1996). The electroencephalographic sleep pattern in schizophrenic patients with clozapine or classical antipsychotic drugs. *Journal of Psychiatry Research*, 30(6), 411-419.
- Wetzel, W., Wagner, T., Vogel, D., Demuth, H.U. & Balschun, D. (1997). Effects of the CLIP fragment ACTH 20-24 on the duration of REM sleep episodes. *Neuropeptides* 31(1), 41-45.
- White, L. (1977). Play in Animals. In: Tizard, B. & Harvey, D. (eds). *Biology of Play*. Spastics International Medical Publications, William Heinemann Medical Books Ltd., London
- Wiegand, M., Riemann, D., Höchli, D., Zulley J. & Berger, M. (1986). Is there a Relationship between Response to Total Sleep Deprivation and Efficacy of Clomipramine Treatment in Depressed Patients? *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 403.
- Wiegand, M., Riemann, D., Zulley, J., Lauer, C., Schreiber, W., Elsenga, S. & Berger, M. (1989). Effect of Morning and Afternoon Naps on Mood After Sleep Deprivation in Depressives. In: Horne, J. (ed). *Sleep '88*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 227-229.
- Williams, H.L., Lubin, A. & Goodnow, J.J. (1959). Impaired performance with sleep loss. *Psychological Monographs: General and Applied*, 73, 1-26.
- Williams, H.L., Hammack, J.T., Daly, R.L., Dement, W.C. & Lubin, A. (1964). Responses to auditory stimulation, sleep loss and EEG stages of sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 16, 206-279.
- Williams, J., Merritt, J., Rittenhouse, C. & Hobson, J.A. (1992). Bizarreness in Dreams and Fantasies: Implications for the Activation-Synthesis Hypothesis. *Consciousness and Cognition*, 1, 172-185.
- Williams, J.A. & Reiner, P.B. (1993). Noradrenaline hyperpolarizes identified rat mesopontine cholinergic neurons in vitro. *Journal of Neuroscience*, 13(9), 3878-3883.
- Williams, J.A., Comisarow, J., Day, J., Fibiger, H.C. & Reiner, P.B. (1994). State-dependent release of acetylcholine in rat thalamus measured by in vivo microdialysis. *Journal of Neuroscience*, 14(9), 5236-5242.
- Williams, J.A., Vincent I.R. & Reiner, P.B. (1995). State-dependent production of nitric-oxide in rat thalamus as measured by in-vivo microdialysis. *Second International Congress of World Federation of Sleep Research Societies, Nassau (The Bahamas)*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/wfsrs/abstracts/wfsrs/html>
- Wirz-Justice, A., Graw, P., Recker, S. & Cajochen, C. (1996). Summer-winter differences in the circadian rest-activity cycle, alertness, rhythm, sleep and light logs in healthy women. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Wolfowitz, B.E. & Holdstock, T.L. (1971.) Paradoxical sleep deprivation and memory in rats. *Communications in Behavioral Biology*, 6, 281-284.
- Wu, J.C. & Bunney, W.E. (1990). The Biological Basis of an Anti-depressant Response to Sleep Deprivation and Relapse: A Review and Hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 147, 14-21.
- Zadina, J.E., Hackler, L., Ge, L.J. & Kastin, A.J. (1997). A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature*, 386, 499-502.
- Zadra, A.L. & Nielsen, T.A. (1996). Epic dreaming: A case report. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Zadra, A.L., Nielsen, T.A., Lavigne, G. & Germain, A. (1996). Pain in stimulated and unstimulated laboratory dreams. *APSS 10th Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
- Zaphiropoulos, A., Charnay, Y., Vallet, P., Constantinidis, J. & Bouras, C. (1991). Immunohistochemical distribution of corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP) immunoreactivity in the human brain. *Brain Research Bulletin*, 26(1), 99-111.

- Zarcone, V.P. & Benson, K.L. (1997). BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 66(2-3), 111-120.
- Zhang, S.Q., Kimura, M. & Inoue, S. (1996). Bromocriptine-induced blockade of pregnancy affects sleep patterns in rats. *Neuroimmunomodulation*, 3(4), 219-226.
- Zhdanova, I. & Wurtman, R. (1996). How does melatonin affect sleep? *Harvard Mental Health Letter*, 12 (12), 8-9.
- Zucconi, M., Petronelli, R., Gerardi, R., Mondini, I. & Cirignola, F. (1986). Nocturnal Myoclonus in Restless Leg Syndrome: Effect of Carbamazepine Treatment. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 414.
- Zuckerman, M. (1991). Theories of monoamine system functions. In: Zuckerman, M. *Psychobiology of Personality*. Cambridge University Press, Cambridge, 183-186.
- Zulley, J., Lauer, C., Riemann, D., Joy, D., Schreiber, W., Höchli, D. & Berger, M. (1986). Effects of the cholinergic agonist, RS 86, on human sleep. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 415.
- Zwyghuizen-Doorenbos, A., Rochrs, I., Lamphere, J., Zorick, F. & Roth, T. (1988). Increased Daytime Sleepiness Enhances Ethanol's Sedative Effects. *Neuropsychopharmacology*, 1, 279-286.

TÁRGYMUTATÓ

A

- adenozin 40, 146
- agy álmódás üzemmódja 165
- agy kolinerg központok 131, 249
- agytörzsi retikuláris rendszer 126
- akcióspecifikus potenciál 280
- aktív alvás 149
- aktivitás-specifikus-aktivitás ritmus 54
- alfa csillapodás 22
- hullámok 22
- alkoholizmus 402
- álmatlanság 73, 305
- álmódás 148
- epikus 313
- érzelmi jellege 154
- mechanizmusa 165
- ontogenezise 213
- ritmikus 152
- ritmusa 161
- álmoság 21, 22
- cirkadián ritmusa 31
- ébredés után 21, 56
- hangulat 29
- intenzív 28
- jellemzői, perifériás 24
- komponensei 29, 30
- kora délutáni 49
- napszakos változása 21
- pszichofiziológiája 21
- reakcióidő változása 24
- álmoság ritmusa 44, 52, 54
- rizikófaktor jellege 31
- szubjektív 22
- tesztelése 22
- álmom 148, 160
- beszámoló 173, 181, 183, 186
- bizarrsága 170
- bizarrsági skála 171
- elemzés, formai 178
- életkor függvényében 215
- fejtés 206
- - személyiségteszt jellege 208
- felejtése 194
- gyermekkorban 213
- -, 3-5 év 213
- -, 5-7 év 216
- -, 7-9 év 216
- ingerértelmezése 178
- interjú 212
- iteratív jellege 197
- logikája 178
- programozás 212
- serdülőkorban, 13-15 év 218
- -, 9-13 év 217
- személyes jellege 205
- szkizofréniában 375
- tartalom 197
- - befolyásolása 201
- -, kapcsolat személyiséggel 208
- -, kategóriák 198
- -, nappali maradvány 202

álomtartalom, önszuggesztív szerepe 202
 - -, vizuális inverzió hatása 204
 -, vak személyé 190
 -, világos 169
 álombeli beszéd 192
 - érzet, ritka 192
 - fájdalom 192
 - hallási képzet 190
 - mozgás 177
 - - érzékelés 191
 álomittasság 339
 álomszerű fantázia skála teszt 157
 alpha attenuation 22
 Alpha Attenuation Test 22
 altatás 397
 altatók 297
 alvajárás 339
 alvás 15
 - adaptív jellege 227
 -, aktív 149
 - appetencia fokozása 293
 - ciklus, ultradián 130
 - cirkadián komponense 78
 - cirkaszemidián komponense 80
 - depriváció 24, 26
 - ébrenlét ciklus 45, 125
 - - ritmus, szabadon futó 61
 - elősegítő módszerek hatásmechanizmusa 299
 - energiamegtakarítás jellege 227, 228
 - evolúciója 271
 - faktor 32, 33
 - -, adenozin 40
 - -, CCK 51
 - -, DSIP 41
 - -, fizikai munka 72
 - -, interferon 73
 - -, interleukin 1 34
 - -, inzulin 51
 - -, kolecsiztokinin 51
 - - kutatás 32, 33
 - -, melatonin 59
 - -, monotónia 71
 - -, muramil peptidek 34
 - -, sötétség 71

alvásfaktor, SPS 37, 39, 126
 - -, testhőmérséklet 72
 - -, tumornekrozis faktor 36
 -, felületes 87
 - fragmentáció, extrém 50
 - hajlandóság ritmusa 45, 52
 - hajlandósági függvény 24 órás 51
 - higiénia 293
 - ideglettana 125
 - igény 29
 - intenzitás 93
 - kezdeti látomás 153
 - - REM 328
 -, középemély 88
 - központ 125
 - kutatás 16
 - -, empirikus 17
 - latencia 373
 - makrostruktúrája 78
 - makroszinjei 93
 - megvonás 24, 26, 368, 370
 - -, EEG 96
 -, mély 88
 - mélység 93
 - mennyiség, fajspecifikus 285
 - mikroszintje 100, 118
 - modell, kéttényezős 93
 - öröklött mozgásminta jellege 282
 - összetétel, fajspecifikus 285
 - ösztön felfogása 279
 -, paradox 149
 - paralízis 170, 326
 - pihenés jellege 227
 - restaurációs hipotézise 230
 - roham 326
 - stádiumai 83
 - -, EEG 84-86
 - szabályozás, homeosztatikus 32
 - szerkezete 78
 - szerveződés makroszinten, két folyamat modell 93
 - szükséglet 21
 - ultradián komponense 83
 - zavar 303
 - - depresszióban 362
 - -, extrinsic 304
 - -, időskori 316

alvászavar intrinsic 304
 - - - szkizofréniában 374
 - - - szorongással 352
 alvási apnoe 322, 347
 - - szindróma 322
 - inercia 56
 - orsó 87, 113
 - - EEG 114, 119
 - paralízis 326
 - testhelyzet, fajspecifikus 284
 amfetaminszármazékok 427
 antidepresszánsok 406
 -, heterociklikus 409
 antipszichotikumok 420
 arginin-vazotocin 137
 átválási zavar 308
 átmeneti aktivációs mintázat 113
 autogén tréning 296
 autoszimbolizmus 155
 AVT 137

B

barbiturátok 393
 Basic Rest-Activity-Cycle 54
 bazális előagy régió 127
 bélbaktériumok 34
 benzodiazepinek 380
 beszéd álomban 192
 béta-blokkoló szerek 422
 biológiai óra 47
 bipoláris inszomnia 308
 bölcsőhalál 347
 Borbély-féle alvásmodell 94
 BRAC 55, 164

C, CS

C folyamat 31
 CAP 121
 CBF 129
 CCK 51
 cerveau isolé 272
 ciklikusan váltakozó mintázat 121
 - - - aránya 122

ciklikusan váltakozó mintázat, EEG 120
 cirkadián moduláció kulcsinger jellege 288
 - ritmus 44, 47, 78
 - - zavara 332
 cirkaszemidián ritmus 52, 80
 CLIP 144
 Coolidge-effektus 100
 core sleep 232
 Corticotropin Releasing Hormone 145
 - like Intermediate-lobe Peptide 144
 CRH 145
 csoportos álommunka 209
 cuing 253
 Cyclic Alternating Pattern 121

D

delayed sleep phase syndrome 332
 delta-alvást indukáló peptid 41, 51
 depresszió 356, 358
 - alváskorlátozós terápiaja 364
 - alvászavarai 362
 -, téli 370
 digit-span 64
 disszomnia 303
 dopaminagonisták 420
 Dream-like Fantasy Scale 157
 DSIP 41, 51

E

éberség skála 30
 ébredés 80
 - utáni zavartság 339
 - küszöb 91
 ébredési zavar 339
 ébresztés 92
 EEG álomosság idején 21
 -, alvási orsó 114
 -, K 108
 -, KA 108
 -, KD 108

EEG, KS 108
- oszcilláció 103
éjszakai felriadás 339, 342
elalvási rituálé 294
- zavar 308
elalváskészség 22
elkerülő tanulás 241
emlékezet ritmusa 63, 67
énábrázolás álomban 154
enuresis nocturna 344
-, szimptomatikus 344
epic dreaming 311
epikus álmodás 311
érzékszervi modalitás álomban 189, 190
ételallergia 316
etilalkohol 401
excitatorikus aminosavak 134

F

fájdalom álomban 192
fajspecifikus alvási jelleg 285
- - testhelyzet 284
fantáziálás ritmusa 162
fáradtság faktor 41
- skála 30
fatális familiáris inszomnia 336
félelmes éjszakai felriadás 342
felszálló aktiváló retikuláris rendszer 126
fény terápia 370
- változás 62
fizikai munka 72
frontális lebeny lézió 28
- szindróma 29, 232
fundamental unevenness 25
GABA 39, 136, 381
gamma-glutamilszteinilglicin-di-szulfid 38
gasztrointesztinális peptidok 51
GH 145
- releasing hormon 145
GHRH 145
glutamát 39
glutathion, oxidált 38, 39
group dream work 209
gyász 62

502

gyermekálmom 213
gyermekkori inszomnia 313
gyors szemmozgások 89, 117, 149

H

hallási képzet álomban 190
hallucináció, hipnagóg 152, 326
hallucinogének 433
hangulati állapotok profilja 30
harmadik műszak 69
hiperfágia 335
hiperszomnia 326
-, rekurrens 335
hipnagóg hallucináció 152, 326
- - irreális jellege 153
hipnózisfogékonyság ritmusa 164
hipotalamusz 127
hirtelen csecsemőhalál szindróma 347
hisztamin antagonisták 423
hőérzet álomban 192
homeosztatisz szabályozás 32
horkolás 324
hosszú távú emlékezés 65

I

idegrendszeri érés 261
időskori fiziológias álmatlanság 308
időtagoló tényező 62
időzóna átlépés 70
IL-1 34
imagery rehearsal 357
immunrendszer 36
immunválaszt módosító peptidok 36
implicit memória 243
incubus attacks 343
indítékhiány 26, 27
információfeldolgozás alvás közben 104
inpukszűrés hiánya 168
inszomnia 73, 305
-, bipoláris 308
-, familiáris 336
-, gyermekkori 313
- kezelése 293

inszomnia, pszichofiziológiai 309, 311
-, szubjektív 311
interferon 73
interleukin 1 34
inzulin 51
ízérzet álomban 192

J

játék 264
jet-lag 70

K

K alfa EEG 108
- delta EEG 108
- EEG 108
- komplexus 87, 102, 107
- szigma EEG 108
kainát 134
kataplexia 326, 328
késleltetett alvásfázis szindróma 332
két folyamat alvásmo dell 93
kettényező alvásmo dell 93
kiemelkedési hipotézis 195
Kleine-Levin-szindróma 335
kognitív lassultság 25
kokain 427
kölcsonös interakció 130, 140
kolecisztokinin 51
kolinerg agonisták 418
- antagonisták 418
konfúzió skála 31
korai ébredés 308
környezeti ingerekre reagálás 104
kortikotalamikus oszcilláció 104
kulcsinger 99, 281
- hatás fokozása 294

L

lassú szemmozgás 87
- szinkronizáció 107
látóideg-keresztvezetés fölötti mag 47,
78, 128

Lavie-kísérlet 50
les phases d'activation transitoire 113
lidércnyomás 343
limit setting sleep disorder 315
lipoidteória 397
locus coeruleus 273
LSD 433
luxusalvás 232

M

MAO-gátlók 406
megrezenzési reakció 116
melatonin 57, 58, 71, 128, 137, 317,
395
- terápia 70
memória 194
-, hosszú távú 65
-, munka 63
- ritmus 63
-, rövid távú 63
-, szemantikus 68
menekülési ösztön 292
mentális tevékenység alvásban 159
metilxantinok 424
mikroalvási epizód 25
mikroébredés 106, 119, 123
-, lassú szinkronizációval kísért 106
- poligráfias képe 112
mioklonusos izomrángás 89
monoamino-oxidáz gátlók 406
monotónia 71, 275
motivációhiány 26, 27
mozgás álomban 177
munkamemória 63
muramil peptidok 34
műszakváltás 69
-, harmadik műszak 69
-, műszakrend 69
- optimális megoldások 70

N, NY

nap hosszúsága 60
narkolepszia 326

503

narkotikumok 397
narkózis stádiumai 397
nazális folyamatos pozitív légúti nyomás 325
neurális hálózatok dinamikus stabilizációja 267
night terrors 339, 343
növekedési hormon 145, 231
NREM 1. stádium 83
- 2. stádium 87
- 3. stádium 88
- 4. stádium 89
- mentáció 156
- REM ciklus 55, 83
nucleus pedunculopontinus tegmentalis 116
nyugalom aktivitás ciklus 164
- - ritmus 319
nyugtalan láb szindróma 320

O

okcipitális meredek tranziens 87
opioidok 432
optional sleep 232
oxidatív metabolizmus 147

Ö

öröklött kiváltó mechanizmus 281
- mozgásminta 279
- - genetikai programozása 258
ösztön 279
- címélet 99
ösztönös mozgás 279
5-HT1A 132

P

PACAP 141
pánikbetegség 355
paradox alvás 149
paraszomnia 338
passzív alvásteória 272

PAT 113
pavor nocturnus 339, 343
periodikus lábmozgás 320
PGO hullám 90, 115
- spike 90
Pickwick-szindróma 323
Piéron-kísérlet 32
pislogás 71
pituitary adenylate cyclase activating peptide 141
POMS-skála 30
ponto-geniculo-occipitalis hullám 90
poszttraumás stressz szindróma 356
prion 337
Profile of Mood States 30
prolaktin 141
pszeudoinszomnia 304, 310
pszichofarmakológia 379
pszichofiziológiai inszomnia 309
pszichogén álmoság 331

R

Rapid Eye Movements 89
reakcióidő változása 24
rekurrens hiperszomnia 335
REM agyi központja 131
- alvás élettani jelei 91
- - faktor 141
- alvások ablak 254
- - viselkedészavar 259, 345
- depriváció 235
- -, szelektív 364
- evolúciója 269
- fázis 88
- fázisos jegyei 129
- funkciói 234
- hangulati restauráló szerepe 238
- idegrendszer érlelő szerepe 261
- információfeldolgozó szerepe 252
- játék jellege 266
- kapcsolata tanulással 246
- kikapcsoló 131
- létrejötté, neurális hálózatok dinamikus stabilizációja 267
- memóriakonzolidáló szerepe 240

REM nyomás 234
- off 131
- on 131, 134
- - neuron 166
- ontogenezis során 261
- paradox jellege 129
- stresszoldó szerepe 238
- tónusos jegyei 129
restless leg syndrome 320
ritmikus álmódás 152
rövid távú emlékezés 63

S, SZ

S faktor 33
- folyamat 31
salience hypothesis 195
scanning hipotézis 149
SEM 87
- jelenség 154
Sleep faktor 33
- Onset REM 328
- Promoting Substance 37
slow eye movements 87
SOREM 327
sötétség 71
- kulcsinger jellege 286
spontán deszinkronizáció 60
SPS 37, 39, 126
- B 37
startle response 116
stimulus control 294
szabadon futó ritmus 60
szagérzet álomban 192
szemantikus kategorizáció 68
szemmozgás, gyors 89, 117, 149
szendergés 83
szenzoros modalitás álomban 189, 190
szerotonin 35
szerotoninerg anxiolitikumok 416
szituációs inszomnia 306
szkizofrénia 373
- alvászavarai 374
szomatosztatin 145
szomnambulizmus 339

szorongás 292, 297, 352
-, generalizált 352
szükséges alvás 232

T

talamikus degeneráció 336
talamokortikális rendszer 128
tapintásérzet álomban 192
téli depresszió 370
testhőmérséklet 72
- ritmusa 57
TNF 36
transient activation pattern 113
tumornekrózis faktor 36

U

ultradián alváciklus 130
- ritmus 54, 83
uridin 37, 39

Ü

üresjárat aktivitás 290

V

vak személy álmai 190
vákuumaktivitás 290
vazoaktív intesztinális polipeptid 51, 141
verbális fluencia 29
vertex meredek tranziens 87, 102
világos álom 169
VIP 51, 141
vírusfertőzés 73

Z

zeitgeber 62
zoldidem 392