Dr. Szűcs Anna

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet

EGYES ALVÁSZAVAROK NEUROLÓGIAI VONATKOZÁSAI

Ph. D. értekezés

Témavezető: Prof. Dr. Nagy Zoltán

A Szigorlati Bizottság elnöke: Prof. Dr. Sándor Péter
tagjai: Dr. Köves Péter
Dr. Fekete István

Hivatalos Bírálók: med. habil. Dr. Komoly Sámuel, az MTA Doktora

Dr. Köves Péter Ph. D.

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
2002.

Tartalomjegyzék

BEVEZETÉS **4**

CÉLKITŰZÉSEK **7**

ELMÉLETI RÉSZ **9**

AZ ALVÁSSZABÁLYOZÁS ÉS EGYES ALVÁSZAVAROK NEUROLÓGIAI VONATKOZÁSAI **9**

A napszaki (circadián) szabályozás 9
A homeosztatikus szabályozás 12
A REM alvás rendszere 13
A basalis előagyi ébresztő- és hypnogén rendszer szerepe és a lassú hullámú alvás 18
A férfi szexuális működés neurobiológiai vonatkozásai és az alvás 20
Az organikus insomniák neurobiológiai mechanizmusa 26
Az alvás alatti légzés szabályozása 26
Az alvási apnoe szindróma jelentősége 30

SAJÁT VIZSGÁLATOK **38**

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK: **38**

BETEGEK **38**

MÓDSZEREK: **42**

Klinikai vizsgáló módszerek: **42**

Alvásvizsgálat **42**

NIH Stroke Scale (NIHSS): **45**

Neuro-radiológiai eljárások: **45**

Statisztikai feldolgozás: **47**

EREDMÉNYEK **48**

1. Alvási apnoe vizsgálatok acut stroke-ban **48**
1 /a. Az alvási apnoe 3 hónapos követése acut ischaemiás és vérzéses stroke után 48
1/b. Az alvási apnoe 40 napos követése acut agyvérzés után 49

2. Alvási apnoe vizsgálatok myasthenia gravisban **51**

3. Organikus insomnia: insomnia és fronto-basalis tumor **52**

4. Alvásfüggő fájdalmas erectio és basalis előagyi neuro-vascularis compressio **55**

MEGBESZÉLÉS **58**

KÖVETKEZTETÉSEK **67**

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS **69**

IRODALOMJEGYZÉK **70**

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE **88**

ÖSSZEFOGLALÓ **92**

SUMMARY **94**

BEVEZETÉS

Az alvásszabályozás megismerése révén egyre több alvászavarról derül ki, hogy hátterében biológiai ok vagy résztényező áll. Tipikus példa a narcolepsia, az enuresis nocturna, a somnambulismus és az insomniák egy része. A narcolepsiát a HLA rendszerrel való kapcsolata, majd az orexin rendszer felfedezése (30, 106) a biológiai eredetű csoportba sorolta; az enuresis nocturna sikeres hormonkezelése, a somnambulismus gyakori familiáris halmozódása e rendellenességek biológiai meghatározottsága mellett szól. Biológiai okok gyaníthatók az insomniák körében is, holott a pszichogén eredet ebben a csoportban látszik a legkézenfekvőbbnek. Például a depressziós állapotok insomniáját ugyan magyarázhatja a szorongás, de a jellemző hajnali ébredés és a megrövidült REM-latencia alapján régóta feltételezik az alvási rendellenesség biológiai eredetét; amit az utóbbi évek felismerései közvetett bizonyítékokkal támasztanak alá. Az ún alvásfenntartási (sleep maintenance) insomniáról kiderült, hogy hátterében az ébresztő rendszer veleszületett hyperaktivitása állhat (18); és a hangulatra, lelki állapotra gyakorolt hatások, jelenségek másodlagosan alakulnak ki. Ezt támasztja alá az is, hogy epidemiológiai felmérések alapján az álmatlanságot a depresszió és a suicidium egyik fő előrejelző rizikótényezőjének tartják. A schizophreniás relapsusokat - szorongáskeltő gondolkodászavarokat, téveseszméket és hallucinatiókat - gyakran napokkal- hetekkel megelőzi az álmatlanság. Úgy tűnik, az alvászavar része az alapvetően biológiai meghatározottságú zavarnak. Az álmatlanság egyéb pszichopathológiai tüneteket megelőző, előfutár jellege a pszichiátriai tünetképződésben betöltött oki szerepét támasztja jobban alá, s ellene szól annak a feltevésnek, hogy az alvászavar a psychés tünetek következménye lenne.

Az utóbbi években egyes alvászavarok specifikus, a pathomechanizmusra irányuló kezelései jelentek meg. Ilyenek az obstruktív alvási apnoe szindróma légsínkezelése (continuous positive airway pressure; CPAP stb.), a narcolepsia modafinilje, az enuresis nocturna Adiuretin orrcseppje. Az alvászavarok jobb megértése további célzott, oki kezelést tesz majd lehetővé.

A jelen munka elvégzéséhez a számomra otthonosabb klinikumból az alvásélettan területeire merészkedtem. Ezért szükségesnek éreztem az irodalmi háttér bővebb felvázolását.

Dolgozatomban klinikai neurológiai- somnológiai tevékenységem során gyűjtött olyan betegségcsoportokat és elméleti jelentőségűnek hitt eseteket mutatok be, ahol az alvásvizsgálat a humán alváskórélettan vagy a neurológiai betegség alvásra gyakorolt hatásai szempontjából új adatokat hozott, és megfigyeléseket tett lehetővé. Az ismertetett betegségek közös tárgyalását az alvásszabályozással, az alvás kórélettanával való kapcsolatuk indokolja.

Az alvás biológiailag célszerű működések aktív időszaka. Szerephez jut többek közt a memória- rögzítésben, az agyi anyagcsere egyensúlyának fenntartásában, a fájdalomtűrésben, a fertőzések elleni védekezésben (20).

A lassúhullámú- és a REM alvás funkciójában, szabályozásában, élettani kísérőjelenségeiben egymástól nagymértékben különbözik, így - az éberséggel együtt - három létállapotról szólhatunk. Ezek váltakozása, időzítése és mértéke circadián (napszaki)-, ultradian (kb. 9o perces periódusidejű)- és homeostatikus (a belső egyensúlyt őrző) szabályozás alatt áll.

Elektrofiziológiai-, PET- és állatkísérletes vizsgálatokból ismert, hogy éberségben a cortex és a formatio reticularis, REM alvásban a híd, az agytörzs, a limbikus rendszer és a kéreg, lassúhullámú alvásban a thalamus és a basalis

előagy sajátos munkamódja dominál. Az éberséget a cortex és a formatio reticularis kevert - cholinerg és serotoninerg- noradrenerg (aminerg) aktivitása, a REM alvást corticalis-, agytörzsi- és basalis előagyi cholinerg aktivitás, valamint az agytörzsi aminerg rendszer inaktivitása jellemzi. Lassúhullámú alvásban a basalis előagy GABAerg, gátló működése kerül előtérbe. A thalamus nucleus reticularisából eredő, a thalamus T típusu Ca-csatornáin érvényesülő gátlás a thalamo- corticalis sejtek ún. bursting üzemmódját hozza létre a kérgi piramissejtek orsózó és lassú tevékenységét előidézve (180, 181). Ugyanakkor a corticalis cholinerg és aminerg aktivitás csökken.

Az éberség az aktív ingerfelfogás, figyelem, tudatos kognitív folyamatok időszaka. A REM- alvás a sensoros ingerek bejutásának részleges gátlása, csökkent ingerfelfogás melletti aktív corticalis működés révén - az álmodás, a másodlagos ingerfeldolgozás, a tanulás és "belső agyi rendcsinálás" periódusa. A lassúhullámú alvás az agy regenerációjának és bizonyos memóriafolyamatoknak, valamint fokozott paraszimpatikus működései révén- a testi restaurációnak és pihenésnek a szakasza (176).

AZ ALVÁSZAVAR MINT NEUROLÓGIAI TÜNET

A fájdalmak, mozgászavarok, szorongás, vegetatív rendellenességek megzavarhatják az alvást. Ezek az alvászavarok a betegségek másodlagos, aspecifikus következményei.

Az alvás központi idegrendszeri struktúrák specifikus összjátékának eredménye. Az egyes agyi területek károsodásaiban, ezeknek az alvásszabályozásban betöltött szerepétől függő minőségű alvászavarok alakulhatnak ki, amelyek az érintett agyi terület vagy rendszer károsodásának elsődleges tüneteiként értelmezhetőek.

CÉLKITŰZÉSEK

Célom, hogy egyes alvászavarokat a neurológiai gondolkodás és eszköztár számára könnyebben értelmezhetővé tegyek, ezzel specifikus megközelítésüket és kezelésüket is lehetővé téve.

E cél érdekében

1. Az elméleti részben irodalmi adatok és klinikai tapasztalatok alapján dolgozom fel az alvásszabályozás néhány szempontját, különös tekintettel a neurológiai vonatkozásokra. Keresem azokat az alvászavarokat, amelyek levezethetőek az alvást szabályozó agyi struktúrák funkciózavarából. Célom, hogy azonosíthatóak legyenek egyes olyan alvászavarok, amelyeknek neurológiai diagnosztikus és terápiás megközelítése célszerű, mert hátterükben a klinikai gyakorlat szintjén megragadható neurológiai megbetegedés állhat.

2. Saját vizsgálataimban és eseteimben, irodalmi adatokat, klinikai és állatkísérletes tapasztalatokat felhasználva, értelmezni próbálom egyes alvászavarok sajátos kórélettani hátterét:

<u>Cerebro-vascularis inzultus és alvási apnoe szindróma</u>: Az ok- okozati viszonyok elemzése;

<u>Myasthenia gravis és alvási apnoe szindróma</u>: Az alvás alatti légzészavar kapcsolata a myastheniával;

<u>Insomnia és frontobasalis tumor:</u> Az oki kapcsolat elemzése;

Alvásfüggő fájdalmas erectio és a hypothalamus lateralis preopticus areájának neurovascularis compressiója: Az oki viszony lehetőségének elemzése.

ELMÉLETI RÉSZ

AZ ALVÁSSZABÁLYOZÁS ÉS EGYES ALVÁSZAVAROK NEUROLÓGIAI VONATKOZÁSAI

A circadián (napszaki) szabályozás

Belső órák

1729-ben d'Ortous de Mairan sötét dobozba zárt egy Mimosa pudica nevű virágot, és megfigyelte, hogy a növény levelei a fény- sötétség váltakozása nélkül is minden 24 órában kinyíltak és becsukódtak. Ebből arra következtetett, hogy a növénynek "belső órája" van, amely működéseit időzíti (85).

A biológiai ritmusok egyre jobb megismerése révén tudjuk, hogy belső órák a sinus csomóban, petefészekben, agyban, egyéb sejtekben és perifériás szövetekben is jelen vannak (79). Gerincesekben az alvás- ébrenléti ritmust, valamint számos, ezzel összefüggő hormonális ciklust szabályozó napszaki órák a nucleus suprachiasmaticusban és a tobozmirigyben találhatók.

A szervek saját órái a „központi” óra vezérlésével összhangban, a perifériás szervek működés - időzítését szabják meg. (24, 39, 210). Valószínű, hogy vannak alárendelt, a központi időszabályozás szolgálatában álló másodlagos órák is, például a basalis előagyban (152).

Feltehető, hogy létezik a sejtekben a geofizikai ingerekre érzékeny receptor, amely a sejtes oszcillációkat a nap hosszának megfelelően kalibrálja. Lehet, hogy a geofizikai jel a gravitációs erő citoszkeletonra gyakorolt periodikus hatása, ami a napszaki ritmust létrehozza (171).

A biológiai órák alapvetően rezgő (oscillációs) vagy időmérő (homokóra) funkciójúak. A rezgő órák a környezet éves, évszaki, napszaki, órás, a Hold mozgásaival összefüggő, dagályt követő stb. ritmikus változásaival vagy egyes biológiai ritmusok periodicitásával vannak összhangban (ovariális ciklus, az agyfejlődés periodikus változásai stb.); időpontokat határoznak meg rezgésük speciális fázisaiban. Az időmérő órák szerepe főként a fejlődés, érés, öregedés, agyi folyamatok időzítése.

A biológiai órák feloszthatók az őket szabályozó mechanizmus alapján is. A szabályozás alapja pozitív vagy negatív visszacsatolás. A törzsfejlődés folyamán az élő szervezetek alkalmazkodásukban felhasználták a létező külső változásokat egyes müködéseik szabályozásában, így jelátvitelben, mozgásban, pumpafunkciókban és óráik vezérlésében. Egyes órák, mint a napszaki óra, amely a környezeti periodicitást követi, viszonylag kompenzált (stabil) pl. a hőmérséklet ingadozásaival szemben. Ezt a stabilitást azonban a külső fény-, hőmérsékleti viszonyok módosítani képesek. Így azonos személyeknél más ritmus érvényesül pl. az Antarktiszon és Japánban (198). Más órák viszont, mint a sejtciklust szabályozó, amely belső időskálával tart lépést, nem stabil. Ez az órák közötti különbség azzal függhet össze, hogy az első óracsoportban a negatív feedback, a második csoportban pozitív feedback (autokatalitikus amplifikáció) vezérel (154).

Napszaki szabályozás

A megelőző alvás vagy ébrenlét mennyiségtől független belső óra biztosítja az alvás- ébrenléti ritmus kb. 24 órás szabályozását (35). Lehetővé teszi az élő szervezet alkalmazkodását a fény- sötétség viszonyokhoz, a nappalok megnyúlásához, megrövidüléséhez, a nappal- éjszaka váltakozását biológiai jelekké írja át (54). A hypothalamus chiasma opticum feletti magvának elpusztítása az alvás- ébrenléti ritmust megszűnteti, ez ilyenkor kaotikussá válik; a mag visszaültetése után a napszaki ritmus helyreáll (175).

A nucleus suprachiasmaticus működését, saját belső ritmusán kívül, környezeti hatások, főként a fényviszonyok szabályozzák a tractus retino- hypothalamicus révén. A mag kölcsönös kapcsolatban áll az intergeniculáris magcsoporttal (intergenicular leaflet) és a raphe magvakkal, amelyek szintén afferentációt kapnak a retina felől is.

A retina felőli fényingerek befolyására utal, hogy **retinitis pigmentosában az** alvás- ébrenléti ritmus szervezetlenné válik, a szubjektív alvásminőség romlik; ez a fotoreceptorok károsodásával párhuzamos (61). Állatkísérletes adatok szerint a fényviszonyok hatását külső hanghatások is módosítják.

A nucleus suprachiasmaticus részt vesz a pszichomotoros teljesítmény, a corpus pineale melatonin termelése, a testhőmérséklet, a hormonális működések, ezen belül a reproduktiv funciók szabályozásában is. (121, 32). A mag perifériáján orexin- A rostokat találtak; az ún. orexin sejtekben pedig a nucleus suprachiasmaticusból jövő rostokat mutattak ki (az orexinek 1999-ben felfedezett hypothalamicus, éberségkeltő secretinek = hypocretinek) (137, 30, 106). Mindez arra utal, hogy a nucleus suprachiasmaticus valószínűleg ritmikusan szabályozza a laterális hypothalamus orexin- A szintézisét is; ezáltal az orexin rendszer a napszaki ritmus szabályozásában is részt vesz (113).

A napszaki szabályozás lényeges tényezője a tobozmirigy. Hormonja, a sötétben termelődő melatonin, biológiai jelet ad a fényviszonyokról, a nappalok hosszáról, visszahat a n. suprachiasmaticus működésére, fokozza annak szomnogén jelzéseit, és ezáltal hipnogén hatású (119).

Az **időskori alvászavarok** lényeges oka feltételezések szerint a "napszaki amplitúdó" csökkenése (csökkent alvásmélység éjjel, gyakori szendergés, álmosság nappal), ami a nucl. suprachiasmaticus degenerációjával (108), vagy a corpus pineale meszesedésével és csökkent melatonin szekréciójával (100) függ össze. "Idős" muslicák óraműködésének

elemzésével bizonyították, hogy az óra- gén expressiója a fiatal egyedekhez képes felére csökken (36).

A **napszaki alvás- ébrenléti ritmus zavarai** vak személyeknél, idős korban és az elsődleges napszaki ritmuszavarokban - **siető vagy késő alvásfázis szindróma** - fordulnak elő. Az alvás- ébrenlét ritmus megfordulását gyakran látjuk **időskori deliriumok**ban, valamint a suprachiasmaticus-hypothalamus táj laesióiban: **arteria communicans anterior aneurysma rupturá**k után, **suprasellaris tumor**ok esetében. **Acut supratentoriális ischaemiás laesio** kialakulása után is gyakran megfordul a napszaki ritmus (15). A több időzóna gyors, repülővel történő átszelésekor létrejövő "rés" a valós és a belső óraállás között a **jet lag**. A napszaki óra ezúttal hátrányos stabilitása okozza; gyakran 2- 3 hetes alkalmazkodási folyamattal jár. Az alvás- ébrenléti ritmus stabilitása egyes csoportokban különböző. Ezt és ennek gyakorlati következményeit, a váltott műszakos munka alvásra, teljesítményre gyakorolt hatásait hazai szerző elemezte (92).

A homeosztatikus szabályozás

Lényege, hogy a szabályozó rendszerek az alvásveszteséget pótolni igyekeznek: az ébren töltött idő megnyúlása a lassú hullámú alvás arányos mélyülését vonja maga után. Az alvás mélyülését az alvási EEG-ben a delta hullámok arányának növekedése jelzi (22, 35, 47). E szabályozás az alváskeltő humorális tényezők (alvásfaktorok) ébrenlét közbeni felhalmozódása és azok komplex, láncreakciószerű kölcsönhatása révén valósul meg (21, 97).

A homeosztatikus alvásszabályozás léte az oka az ún. **rebound-** és **alvásfragmentáció - hypersomniák**ban tapasztalható nappali aluszékonyságnak: az éjszakai alváshiányt nappali aluszékonyság kompenzálja pl. **alvási apnoe szindrómák**ban, **periodikus végtagmozgás szindrómában**, **fájdalmakkal járó** állapotokban.

A folyamatos alvásfenntartás zavarával járó ún**. sleep maintenance insomniá**t „gyenge”, az alvásmegvonás hatását az egészségesnél kisebb mértékben kompenzáló homeosztatikus szabályozás okozhatja: alvásmegvonás utáni alvásban a kontrollokhoz viszonyítva kisebb mértékű a delta hullámok arányának növekedése és az alvási orsók számának csökkenése (18).

Az alváskeltő humorális tényezők egyik csoportját a baktériumok sejtfalából származó muramil peptidek alkotják, amelyek mint immunstimulánsok, a szomnogén citokinek (interleukin-1β, tumor nekrózis-faktor-α) felszabadulását vonják maguk után (97). Immunválasz során mind az agyhőmérséklet **láz**zal kapcsolatos emelkedése, mind a szomnogén citokinek hatására több a lassúhullámú alvás, és ez segít a fertőzések leküzdésében – alvásdeprivált patkányok sepsisben pusztulnak el. A citokineknek, a mellső hypothalamuson hatva, szerepe lehet a fiziológiás alvásszabályozásban is. Az ATP bomlástermékét képező adenozin (141), a prosztaglandin-D2 (193, 197), az uridin (71), az oxidált glutation (72) és a zsírsavak csoportjába tartozó oleamid (104, 12) is az ébrenlét során felhalmozódó és hipnogén hatású vegyületek, melyek az alvás homeosztatikus szabályozásának neurokémiai szubsztrátumait képezik.

A REM alvás rendszere

A híd a REM jelenségek kialakulásához szükséges, és - egyes nyúltvelői sejtcsoportokkal együtt - elégséges anatómiai régió (85). A NREM alvás REM-be fordulásakor egyes aminerg sejtcsoportok (locus coeruleus, raphe magvak) aktivitása csökken. Ekkor felszabadulnak az addig a locus coeruleus noradrenerg és a dorsalis raphe mag szerotoninerg gátlása alatt álló REM-et elindító cholinerg neuronok a híd laterodorsalis tegmentalis és pedunculopontin tegmentalis magvában. Ezek gátolják a nucleus reticularis thalamit, ezzel felfüggesztik annak a thalamus relay sejtjeire gyakorolt gátlását. A thalamo- corticalis neuronok tüzelése a bursting módból folyamatos, alacsonyabb feszültségű működésbe fordul; izgalmuk kiváltja a REM alvásra jellemző kérgi deszinkronizációt (70, 151, 181). Állatkísérletek

szerint nagy amplitúdójú ponto- geniculo- occipitalis kisülések (PGO hullámok) jelennek meg (190-192).

A locus coeruleusra ható GABAerg gátlásnak ellentéte a laterális hypothalamus sejtjeiből eredő orexinerg serkentő tónus, amely éberség fenntartó, REM alvást gátló mechanizmus (195, 87). Hypocretin-2 antiserumot juttatva a pontin formatio reticularisba, egészséges patkányoknál cataplexiás rosszullétek válthatók ki, és a REM alvás mennyisége megnő. Az orexin-2 rendszer elégtelenségének döntő szerepe van a narcolepsia pathomechanizmusában (137, 163, 82, 30, 106).

A REM-et létrehozó hídbeli strukturák - cholinerg (39%), serotoninerg (44%) és noradrenerg (l4%) - afferentációt kapnak az agytörzs más részeiből, valamint a thalamusból és a hypothalamusból. A serotoninerg afferentáció főként a raphe magvakból származik, a noradrenerg a locus coeruleusból. A tuberomamillaris hypothalamus mag histaminerg neuronjai a REM- generáló strukturák szabályozásában 3%-kal vesznek részt (170), lényeges szerepe van a dopamin- sensitiv GABAerg pályáknak (159), a dopaminerg tónusnak (146) és az orexinnek.

A nyúltvelő ventro- mediális részén található a REM alvásra jellemző izomatonia centrális effektor sejtcsoportja, amely a mesencephalonból gátló, a nucleus reticularis pontis oralisból serkentő impulzusokat kap. A leszálló gátló ingerület a tractus reticulo- spinálison át a gerincvelői α-motoneuronok glycinerg hyperpolarizációját hozza létre (90). Az izomtónusgátlás regulációjában a peri- locus coeruleus areának és magának a locus coeruleusnak a noradrenerg sejtjei, a pontin formatio reticularis és a basalis előagyi cholinerg rendszer is részt vesz.

Tüneti cataplexiát írtak le középagyi, valamint sclerosis multiplexes és tumoros eredetű **ponto- medulláris** laesiók eseteiben. Tüneti cataplexiát okozhat az érintett structurák közvetlen izgalma vagy károsodása; középagyi

károsodás esetében valószínű, hogy a nyúltvelői izomtónust gátló központ desinhibitiója áll a háttérben (31). Kiválthatók cataplexiás rosszullétek a basalis előagyi cholinerg sejtek ingerlésével is.

A REM szabályozás zavarának modellbetegsége a **narcolepsia**. Prevalenciája az egyes etnikumokban 0,04 - 0,10 %. Közülük Magyarországon néhány száz ismert. Általában a serdülő- vagy fiatal felnőttkorban kezdődik, bár 2- 72 éves kori kezdetet is leírtak. A betegség a kezelés ellenére általában az egész életen át fennmarad.

A betegek több mint 85%-a hordozza a specifikus HLA DQB1*0602 allélt, amely a különböző etnikumokhoz tartozó normál népesség 12- 38 % -ában mutatható ki, a betegségnek szoros, komplex kapcsolata van a HLA DR, DQ antigének rendszerével (73, 117). Az ismert legnagyobb arányú HLA társulás miatt a jellemző HLA antigének hiánya a narcolepsia diagnózisát statisztikailag nagy valószínűséggel kizárja. Ezért narcolepsia gyanúja esetében, az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet Immungenetikai Laboratóriuma segítségével, a HLA vizsgálatokat kiegészítő diagnosztikus eszközként alkalmazzuk (saját közlemények /1).

A HLA társulás jelentősége nem tisztázott. A megfelelő génszakasz ill. génszakaszok nem lehetnek „narcolepsia susceptibilitási gének", mert az egészséges népességben is gyakran előfordulnak. A HLA- társulás általában autoimmun betegségekre jellemző, de ezt a narcolepsia esetében bizonyítani nem sikerült.

A klinikai kép előterében nappali álmosság és - gyakran REM alvással kezdődő- alvásrohamok, valamint az éberség alatt kialakuló ún. REM disszociációs jelenségek (cataplexia, alvás paralysis, hypnagog hallucinatiók) állnak, amelyek inadekvát időben kialakuló REM alvásjelenségeknek felelnek meg.

Valószínű, hogy az alapzavar az orexin- rendszer (orexin = hypocretin; előanyag: praeprohypocretin) működésének elégtelensége, ami hiányos REM-gátlást, csökkent éberségfenntartást, elégtelen napszaki ritmus- szabályozást eredményez. Genetikusan narcolepsiás kutyáknál a hypocretin-2 receptor génjének mutációját találták (106). Preprohypocretin- gén knock out- egerek a humán narcolepsiával analóg kórképet mutatnak, bár ez az állatmodell problematikus, ha csupán a hypnagog hallucinatiókra gondolunk. Infravörös kamerákkal, polysomnographiával, EEG-vel történő monitorozással azonban ez jó eséllyel sikerült a japán- amerikai munkacsoportnak) (30). Sporadikus humán narcolepsiában a liquorban nem volt hypocretin-1 kimutatható (126). A hypocretin/orexin rendszer deficitje valószínűleg a dopaminerg és – főként - a histaminerg rendszer közvetítésével vezet nappali álmossághoz (43). A REM disszociációs jelenségek kialakulását részben a REM alvást gátló raphe magvakra és locus coeruleusra gyakorolt orexinerg gátlás kiesése okozza (a gátlás- gátlása megszűnik) (105).

Az orexin deficiencia hátterében, nem familiaris (sporadikus) humán narcolepsiában, a lateralis hypothalamus kb. 1200, orexint termelő sejtjének szelektív pusztulása áll (106, 30, 196, 140). Ez ismét felveti az autoimmun mechanizmus, vagy esetleges degeneratív folyamat lehetőségét. A sejtek kis száma és a jellemző fiatal életkori kezdet - hosszú betegségtartam megmagyarázhatóvá teszi, hogy neuropathológiai feldolgozások során a feltételezett lezajlott gyulladás vagy autoimmun folyamat jeleit narcolepsiában kimutatni nem sikerült (174).

III. kamrai-, corpus pineale-, infundibularis- és fronto- basalis tumoroknál típusos narcolepsiát írtak le (9); a közölt tüneti narcolepsia esetek 30- 40%-a hypothalamust érintő folyamat volt (165). Saját narcolepsiás betegeink között hídinfarctus, subduralis vérzés, chronicus epiduralis vérzés és sclerosis multiplex fordult elő, mint feltehető alapbetegség (Előadások, poszterek/3, 13). A vezető narcolepsia diagnózis mellett mindannyiszor meglepő volt a vizsgálatok során tisztázódott- számunkra érdekes módon

tünetszegény- társbetegség. Az etiológiai összefüggés feltételezését mind az irodalom hasonló esetei (9, 31), mind az elméleti megfontolások lehetővé tették. Saját betegeink között megfigyeltük a narcolepsia és a schizophreniform psychosis problematikus társulását is; felmerült a nappali hypnagog hallucinatiókkal összefüggő psychopathológiai tünetek differenciáldiagnosztikai nehézsége (Előadások, poszterek/14, 20).

A **híd károsodása REM csökkenés**t vagy teljes REM hiányt okozhat. Ezt látjuk a **locked in syndromá**ban, amelyre alvás szempontjából REM-vesztés vagy csökkenés és insomnia jellemző speciális légzésszabályozási zavar mellett (a légzés corticalis vezérlése megszűnik; kizárólag a chemoreceptorok jelzései szabályoznak) (155). **Progresszív supranucleáris bénulás**ban rövidebb alvásidőt, alacsony alváshatékonyságot, alvási orsó csökkenést és – a pedunculo- pontin régió károsodásának megfelelően- csökkent REM alvás arányt találtak (120). Traumás eredetű, aknaszilánk okozta **körülírt pontin tegmentális laesio** is REM csökkenéshez vezetett (31).

A REM alvás sokszínű humorális szabályozása miatt gyakori a REM-zavarok megjelenése a hídtól távoli struktúrák károsodása mellett is.

A dopamin szerepe (dopamin-sensitiv GABAerg afferentáció) a pedunculo- pontin régió szabályozásában értelmezhetővé teszi, hogy a **REM magatartászavar** miért gyakori kisérője a dopaminrendszer zavarával járó betegségeknek, így a **Parkinson kór**nak, a **multisystemás atrophiá**nak és a **progressiv supranuclearis bénulás**nak (49, 120, 146).

A REM magatartászavar - REM alvás atónia nélkül - alvás alatti cselekvésekkel járó, gyakrabban férfiakat érintő parasomnia (4), amely a lakosság mintegy 0,5 %-ában fordul elő. Ebben a rendellenességben nem alakul ki a REM-re jellemző izomtónusvesztés, így az álomtartalom

aktivitásba fordulhat. Jól kezelhető L-DOPÁ-val, talán annak REM-supressiós hatása miatt is (169).

A **cluster fejfájás** és- kevésbé- a **migrain**es roham is REM-függő, gyakran REM alvásból ébreszt (34, 131, 162). Az agytörzsben olyan mechanizmusok vannak, amelyek létrehozhatják a migraine-re jellemző véráramlás eloszlást (77). A normál REM szabályozásban részt vevő locus coeruleus ingerlése állatkísérletekben csökkenti az agyi átáramlást és vasodilatatiót okoz az extracerebralis keringésben.

Az agytörzsi tegmentum károsodása hypersomniát is okozhat. A hypersomniával járó **dystrophia myotonicában** a dorsalis raphe mag és a nucleus centralis superior serotonin- tartalmú neuronjainak izolált pusztulását találták. A pontin és nyúltvelői formatio reticularis is jelentős sejtvesztést és gliosist mutatott a neuropathológiai feldolgozás során. A dorsalis raphe mag fiziológiás körülmények között serotoninerg REM- alvás gátlást fejt ki, így érthető, hogy károsodása fokozott (REM) alváskészséget eredményez (129).

A basalis előagyi ébresztő- és hypnogén rendszer szerepe és a lassú hullámú alvás

Az **Economo - féle encephalitis lethargica** alvás- ébrenléti zavarral: hypersomniával és később állandó insomniával járt. Neuropathológiai feldolgozások tisztázták, hogy az insomnia a mellső hypothalamus, a hypersomnia a hátsó hypothalamus és a subthalamus sérülése következtében jött létre.

Később kísérleti úton (173, 90) is megerősítették, hogy az agy fő hypnogén zónája ebben a régióban: a mellső hypothalamusban és a basalis előagyi preoptikus areában van (182, 183, 189- 192). Az alváskeltő

magcsoportok főként GABAerg működésűek, de szerepe van a galaninnak és egyéb neuro- humorális modulátoroknak is (112). Experimentális adatok szerint a basalis előagyi hypnogén rendszerhez tartozik az orbito- frontális kéreg (190) és a laterális tuberculum olfactorium (128) is.

Az alváskeltő terület átfedésben és finom köcsönhatásban áll a kissé rostralisabban található basalis előagyi magnocelluláris cholinerg ébresztő rendszerrel - mediális septalis magvak, a Broca féle diagonális köteg vertikális és horizontális szárai, a magnocelluláris praeopticus area, a subpallidális substantia innominata és a peripallidális nucleus basalis Meynerti. Ezen kívül kapcsolata van egyéb ébresztő központokkal a laterális hypothalamusban- orexin rendszer-, az agytörzsben- locus coeruleus, raphe magvak, formatio reticularis-; a limbikus rendszerrel és a reticularis thalamusmaggal. E rendszer működése éberséget és REM alvást kelt illetve fokoz (82, 137), szerepe van a szelektív figyelemben, az álmodásban és egyes kognitív folyamatok működtetésében, így psychopathologiai tünetképzésben is részt vesz (56, 76, 158). Emberben a basalis előagyi cholinerg sejtek megfogyatkozását találják **Alzheimer kór**ban (191).

Az alvásindukciót a thalamo- corticalis oszcilláció szinkronizációjának (109, 62) beindítása és az ébresztőrendszerek gátlása (168, 192, 180) váltja ki.

A basalis előagyi ébresztő és alváskeltő rendszer egyensúlya szükséges az alvás- ébrenlét szabályozásához.

A lassú hullámú alvást jellemző thalamo- corticalis szinkronizált működésmód előidézésében a nyúltvelő rostralis részén, a IV. kamra fenekén elhelyezkedő nucleus tractus solitarii is részt vesz (62), laesiója tartós **insomniá**hoz vezethet (176).

A férfi szexuális működés neurobiológiai vonatkozásai és az alvás

A penis erectio szabályozása több, részben független szabályozó folyamathoz kötött; redundáns, kontextusfüggő (161). Ebből következően többféle kivitelező mechanizmusa van, így a dysfunctio kialakulásának is helyzetről- helyzetre más pathomechanizmusa lehet.

Spinális neuronhálózat; efferens, afferens szabályozás

A penis erectiót az efferens autonóm pályáknak az erectilis szövetekre gyakorolt; valamint somatikus pályáknak a gáti harántcsíkolt izmokra kifejtett hatása hozza közvetlenül létre; vagyis a célszöveteket gerincvelői autonóm és somaticus motoneuronok innerválják. A szimpatikus innerváció főként antierectilis, a sacralis paraszimpatikus hatás proerectilis hatású. A n. pudendus izgalma, a gáti harántcsíkolt izomcontractio fokozása révén, növeli a már kialakult erectiót (7).

Az erectiót szabályozó spinalis neuronhálózat aktivitását mind a periféria, mind a centrum felől jövő ingerek módosítják. A spinalis hálózatot valószínűleg primér, a genitalia felől jövő afferensek, spinalis interneuronok, a sympathicus, parasympathicus és szomatikus magvak felől jövő rostok alkotják. Ez a hálózat képes a perifériás és centrális információk integrálására és reflex erectio létrehozására (114).

A nyúltvelőbeli, a pontin és a diencephalikus premotoros neuronok közvetlen afferentációt kapnak a genitalia felől érkező rostoktól, és közvetlenül vagy átkapcsolásokkal (pl. a paraventricularis mag, a medialis praeopticus area) érik el a spinalis sympathicus, parasympathicus vagy somaticus motoneuronokat. Így a leszálló aminerg és peptiderg (oxytocin, melanocortison, endorphinok) pályák finoman szabályozni képesek az erectiót

közvetlenül irányító spinalis hálózatot. E szabályozás feltétele a gerincvelői receptorok és receptor altípusok összjátéka (58).

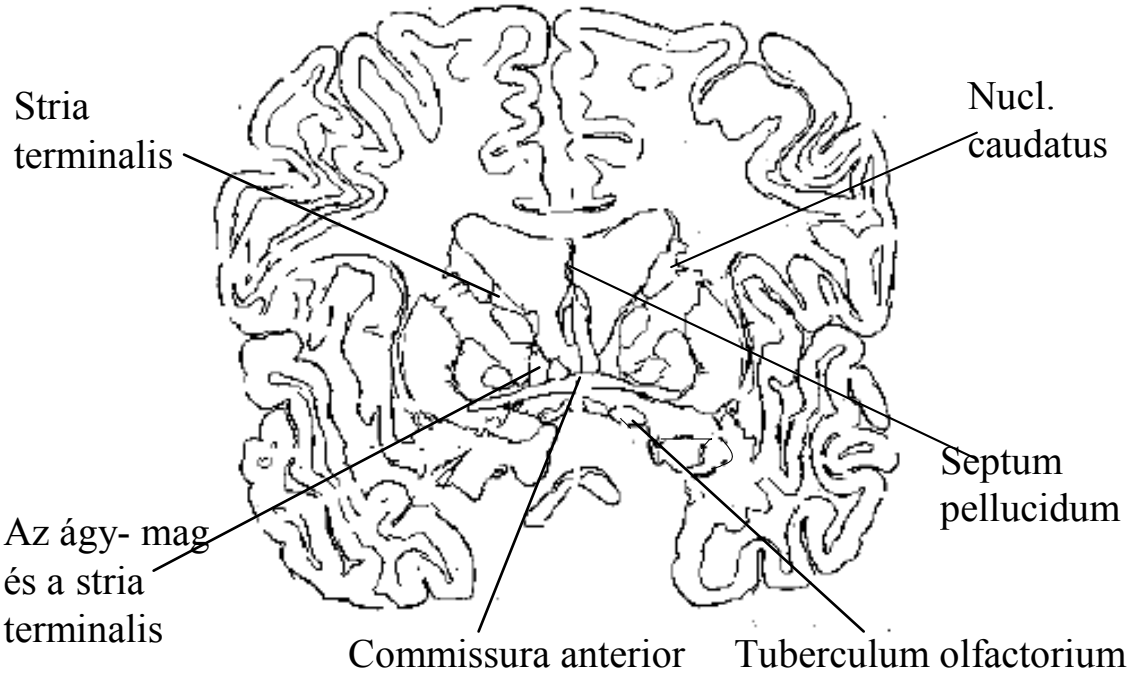
Alvásfüggő -, kontakt- és non- kontakt erectiók

A mellső hypothalamust és a basalis előagyat régóta a reproduktív magatartások centrális szabályozó helyeként ismerik (116). A mediális praeopticus area állatkísérletes sértése megszűnteti a copulatiókat, ingerlése fokozza a szexuális aktivitást, erectiókat vált ki. (168).

Megtartottak viszont az alvásfüggő- és az éberségbeli ún non- kontakt (a tüzelő nőstény érintése nélkül, jelenlétében, pusztán látására vagy illatára megjelenő) erectiók olyan patkányoknál, amelyeknek mediális praeopticus areáját kísérletesen sértették; bár maga a copulatio súlyosan károsodott.

Közelmúltbeli vizsgálatok szerint a basalis előagy lateralis preopticus areájában és a stria terminalis bed nucleusában (bed nucleus of the stria terminalis; a septális régió egy magcsoportja) (l22) lokalizálható e non-kontakt erectiók és a REM alvás alatti peniserectio centrális szabályozása - ld. a képen.

A stria terminalis ágy- magvának (bed nucleus of the stria terminalis) helye a hypothalamus képletei között (Nauta WJH nyomán (122)



A lateralis praeopticus area kétoldali sértése az éberségbeli kontakt- a nőstény patkány érintésekor kialakuló- erectiók megmaradása mellett szelektíven megszűnteti az alvás- függő erectiókat és az éberségbeli non-kontakt erectiókat; miközben az állat copulatióra képes marad, egyben hosszantartó insomnia alakul ki (168). A stria terminalis bed nucleusát a szaglási impulzusokkal összefüggő non- kontakt erectiós mechanizmusok szabályozásában ugyancsak fontos központnak találták (168). E mag sértése után, ha elkezdődik, végbemegy a copulatio, de a tüzelő nőstények közelében egyébként kialakuló non- kontakt; valamint az alvásfüggő erectiók ugyancsak megszűnnek.

A medialis amygdala szükséges a non- kontakt erectióhoz, de nem szükséges a copulatio alattihoz. Az androgén szükséges mind az érintésen alapuló, mind a non- kontakt erectióhoz, de nem feltétele a copulatio alatti erectiónak. A contextustól függően más és más dopamin receptoroknak lehet szerepe (161).

A szexuális magatartás differenciált centrális szabályozása

A kontakt- és non kontakt erectiók differenciált szabályozásához hasonlóan oszlik meg a sexuális magatartásformák szabályozása is: hím patkányban az alváskeltő funkciójú medialis praeopticus area sértése mind az "étvágy"- jellegű (a patkányhím elérhetetlen, tüzelő nőstényt figyel) szexuális érdeklődésre utaló magatartást, mind a közösüléseket csökkenti vagy megszűnteti. A mag sértése éppen a commissura anterior előtt, specifikusan csökkenti a közösülések számát, míg az ettől rostralisabb sértések az "étvágy" magatartás - humán terminológiával a sexuális vágy (?) - súlyos deficitjéhez vezetnek. Tehát a sexuális magatartásformák szabályozása egy magon belül is szétválik. A rostralisabb stria terminalis bed nucleusának sértése csökkenti a sexuális érdeklődésre utaló magatartást, de csak mérsékelten ritkábbá teszi a közösüléseket (11).

Neurohumorális sajátságok

Patkány agyban a két nem között eltérések vannak a serotonin mRNS expressiójában és a serotonin receptorok kötésében és megoszlásában; a legjelentősebb mértékben a hypothalamus ventromedialis magvaiban (214).

A szexuális magatartás szabályozásában részt vesz a centrális dopaminerg rendszer. A D2 receptor helyek aktiválása és a következményes oxytocin felszabadulás a hypothalamus paraventricularis magjában és talán a gerincvelő proerectilis sacralis parasympathikus magvában, szexuális készültséget és erectiót okoz emberben és kísérleti állatban.

Parkinson kórban egy D1/D2 receptor agonista, az apomorphin subcutan adása sexuális arousalt és penis erectiót okoz (108), és hatékony az erectilis dysfunctio kezelésében. A ventralis tegmentalis areából induló mesolimbikus dopaminerg pálya szabályozása alatt hím patkányban a nucleus accumbensben felszabaduló dopaminnak szerepe van a praecopulatoros fázis -

a szexuális érdeklődés- szabályozásában. A medialis preopticus areában felszabaduló dopaminnak permisszív szerepe van a copulatoros fázis szabályozásában.

A dopaminerg rendszer részvétele a sexualis viselkedés szabályozásában részben aspecifikus - általános szabályozó funkció megnyilvánulása a cognitiv működésekben és a jutalom folyamataiban-, részben specifikus: penis erectiót vált ki (57).

A sexuális aktivitásban a jobb félteke domináns, valószínűleg e félteke dopaminerg túlsúlya miatt (80, 164).

Táblázat: A férfi szexuális működések és az alvás

Funkció	**Szabályozás helye**	**Serkentő humorális tényező**	**Megjegyzés**
Penis erectio centrális szabályozása	Basalis előagy	Dopamin, Nitrogén oxid Oxytocin ACTH alpha- MSH	A részt vevő magcsoportok nagyrészt alváskeltők
Alvásfüggő- és non kontakt erectiók	Lateralis praeopticus area, a stria terminalis ágy magva; medialis amygdala	Androgének	
Copulációhoz csatlakozó erectio	Medialis preopticus area caudalisabb része+ stria terminalis ágy magva	Dopamin Nitrogén oxid Oxytocin ACTH/alpha- MSH	Serotonin serkentő? Gátló?
Sexuális érdeklődés	Mediális preopticus area rostralis része	Dopamin	

Táblázat: Az erectiót befolyásoló neurohumorális tényezők

Az erectiót		
facilitálják	**facilitálja vagy gátolja**	**gátolják**
Dopamin Nitrogén oxid Oxytocin ACTH/alpha- MSH Androgének	Serotonin	Encephalinok

Perifériásan egyensúly alakul ki a simaizom összehúzók (noradrenalin, endothelinek, angiotensinek) és a simaizom relaxansok (NO, VIP és egyéb peptidek, prostanoidok) között, ezek hatásának eredője határozza meg a corpora cavernosa simaizom összehúzódását.

A neurogén nitrogén oxidot tartják a penis erek és a corpus cavernosum relaxatiója legfontosabb faktorának (7).

Az alvásfüggő fájdalmas erectio biológiai háttere

Az erectio normál jelenség alvásban (48, 86, 116, 130). Az alvásfüggő fájdalmas erectio parasomnia (4), amelyet a beteget álmából felébresztő penisfájdalom jellemez. Az ismételt ébredések következtében az érintettek éjszakai alvása szaggatott, így insomnia és nappali aluszékonyság alakulhat ki (45). A normál, ébrenléti erectiók megtartottak lehetnek (4, 45). Láttuk, hogy az alvásfüggő erectiók centrális szabályozását a laterális praeopticus areába és a stria terminalis ágy- magvába helyezik. A laterális praeopticus area bilaterális laesiója megszűnteti a patkányok alvásfüggő erectióit (167). Az alvásfüggő erectiók centrális szabályozásáról humán adatokat nem találtam, és az alvásfüggő fájdalmas erectio pathomechanizmusa sem ismert.

Az organikus insomniák neurobiológiai mechanizmusa

Az insomniát hagyományosan a pszichiátria és az általános orvoslás határmezsgyéjére helyezik, az insomniák 1,6%-ának okát tulajdonítják neurológiai eredetünek (27). A **Parkinson kór**, a **praesenilis dementiá**k, az **alvásfüggő epilepszia**, a **fatalis familiáris insomnia**, az **alvásfüggő fejfájások**, ahol essentialis tünet az álmatlanság (4). Az alvásindító struktúrák megbetegedései - pl. a pontin tegmentumban (102) és a thalamusban (16)- insomniához vezetnek.

A hypothalamicus - basalis előagyi régió állatkísérletekből ismert alvásszabályozó szerepe ellenére nem találtam olyan klinikai tanulmányokat, amelyek e terület és az alvásszabályozás összefüggésével foglalkoznának; kivéve a klasszikus Economo encephalitist, amely a mellső hypothalamus ártalma révén később tartós insomniához vezetett (41).

Az alvás alatti légzés szabályozása

Az alvás alatti légzés sérülékeny: az éber állapotban még jól kompenzált funkciózavarok az alvás alatti légzést veszélyeztethetik.

Alvásban csökken a kemoreceptorok érzékenysége, miközben légzést – főként nonREM alvásban – kemoreceptorok vezérlik. Felületes alvásban és REM alvásban centrális hypopnoék és apnoék jelennek meg.

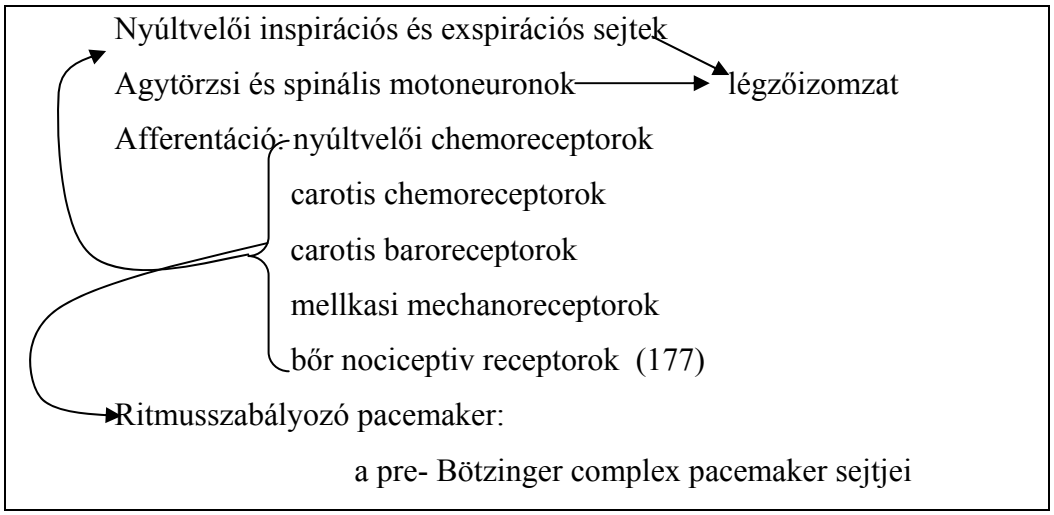
REM-alvás alatt a légzés kivitelezője - a harántcsíkolt izomzat ellazulása miatt - csökkent kapacitású rekesz, a többi légzőizom "bénult". Ugyanekkor a felső légúti izomzat ellazul, tehát collapsibilitása megnő (94, 95, 200).

Néhány újabb szempont az alvás alatti centrális légzésszabályozás élettanához:

Emberben a légzésritmus generálódásának helye kevéssé ismert. Patkányban ez a generátor a ventralis medulla oblongata meghatározott régiója, az ún. pre-Bötzinger komplex, amely a ritmogenezisben résztvevő neuronokat tartalmazza. A légzési ritmus e terület szelektív sértésével megszűnik (26).

A nyúltvelőben speciális inspirációs és exspirációs sejteket izoláltak.

A centrális légzésszabályozás sémája:



Az inspirációs sejtek a nyúltvelői obex és a vestibuláris mag alatt találhatók. Beidegzik a m. scalenus spinalis motoneuronjait és a nucl. retroambiguust, a ventrolateralis, infraolivaris, a parabrachialis és az intercollicularis nucleust.

Ez a kapcsolat biztosítja a belégzés és a vokalizáció koordinációját is (153).

A garattágító funkciójú m. crico-arytenoideus posterior közvetlenül a belégzés, vagyis a diaphragma belégző mozgása előtt húzódik össze. Ez arra utal, hogy a m. crico-arytenoideus posterior és a rekeszi motoneuronok nyúltvelői pre-motoneuronja közösek, vagy egymással kapcsolatban állnak (17).

A légzésszabályozásban résztvevő motoneuronok egymással koordináltan működnek: a rekesz, garatszűkítő - és tágító izmok összehúzódása szabályszerűen követi egymást.

Légzőizom-koordinációs zavar: „obstruktív" apnoe (46)?

Az alvás csökkenti a garatszűkítő m. thyropharyngeus (TP) és -tágító m. stylopharyngeus (SP) izmok aktivitását normál légzés idején, valamint csökkenti a TP aktivitást mesterségesen létrehozott apnoék alatt. Úgy tűnik, az alvási apnoe alatt a TP és SP aktivitás között relatív egyensúlyfelborulás jön létre, vagyis az aktív neuromuscularis erők közti egyensúlyfelbomlásnak szerepe lehet a felső légúti szűkület kialakulásában obstruktív és kevert alvási apnoékban (46).

A hypocapnia, a tüdő vagalis-, felső légúti-, és mellkasfali mechanoreceptor stimulációja egymástól függetlenül apnoét válthatnak ki (46).

Alvás alatti légzészavar várható minden olyan betegségben, ahol a légzési "hurok" sérül – a receptoroktól az agytörzsön át a légzőizmokig. Ép nappali légzésfunkciós paraméterek és vérgáz értékek mellett is kialakulhat, másrészt, ha a nappali légzés is károsodott, alvásban jelentős romlás várható

(28). Ilyen gyanú esetén, mivel potenciálisan veszélyes, és az éber állapot jellemzői alapján alig, vagy nem jósolható mértékű és - minőségű zavarról van szó, alvás alatti légzésfunkciós, légzési paraméterekkel kiegészített poliszomnográfiás vizsgálat szükséges a légzészavar mértékének megítéléséhez, és a terápia meghatározásához (65).

Nyaki gerincvelői károsodások gyakran járnak alvás alatti hypoxiával és hypercapniával, ennek gyakorisága nyaki harántlaesiós betegeknél, akár javuló vitálcapacitás mellett, az életkor előrehaladtával nő (10). C. V- VI. gerincvelői sérültek egyharmadánál súlyos alvás alatti hypoxiás epizódok fordulnak elő (50). Korábban, tűrhetetlen fájdalmak enyhítésére végzett kétoldali nyaki cordotomiák után (a nyaki gerincvelő kétoldali ventrolateralis tractusának sértésével) súlyos alvás alatti hypoventilláció, centrális apnoék, CO_2 retentio volt jellemző, hirtelen éjszakai halál fordult elő (64).

A légzésszabályozás megismert szabályszerűségeiből következik, hogy **agytörzsi** sérüléseknél légzészavar várható.

Az automatikus légzésszabályozás pályái az **alsó agytörzs**ből indulnak. Nyúltvelői laesiók az alvás alatti légzést teljesen megszüntethetik, az alvás alatt halálhoz vezetve. Ehhez féloldali nyúltvelő sérülés is elég (centrális hypoventillációs szindróma vagy **Ondine átka**) (199, 203). A **kétoldali posterolaterális nyúltvelői károsodások** leggyakrabban vasculáris eredetűek. Néha sub- vagy epiduralis haematoma, intracranialis tályog vagy vérzés és következményes tonsillaris herniáció áll a háttérben. A formatio reticularis sérülése a medulla oblongata dorsomedialis részén, az ataxiás (Biot) légzést okozza (lassú irregularis légzési minta, amelyet gyakran apnoe követ). A garatbeidegzés mozgató magvainak károsodása obstruktív alvási apnoékhoz; a chemoreceptor érzékenység nyúltvelői károsodása centrális apnoékhoz vezet.

A nyúlvelői károsodás viszonylag enyhébb formáiban, pl**. lacunaris laterális nyúlvelői infarctusban, syringobulbiában, poliomyelitis**ben alvási

apnoék (a légzésben résztvevő sejtcsoportok károsodása esetén centrális; ha a garat-beidegzés mozgató magvai érintettek, obstruktív) és nappali aluszékonyság jelenhet meg (2).

Az akaratlagos légzés szabályozásának pályái a cortico-spinális pályarendszerrel haladnak együtt az agytörzsön át. Ezek a **híd** magasságában tipikusan sérülnek a **locked-in szindrómá**ban, automatikus, akaratlagosan nem befolyásolható légzést eredményezve. Ez a légzés kizárólag a chemoreceptorok ingerületi állapotától, vagyis vér pCO_2 szintjétől függ. Ezért minimális, akár 1 Hgmm-es pCO_2 szint csökkenés apnoét eredményez, pl. a nevetés légzészavart okozhat (69).

A limbikus rendszerben valószínűleg egy harmadik automatikus légzésszabályozó központ működik, amely distalisan a nyúltvelői légzésszabályozási rendszerbe torkollik (203).

Az alvási apnoe szindróma jelentősége

Az alváslaboratóriumokhoz nappali aluszékonyság miatt forduló 40-60 éves férfiak között az alvásfüggő légzészavar (főleg obstruktív alvási apnoe szindróma) gyakorisága 65%, az alvásfüggő mozgászavar 22%, a narcolepsia 4% (96). Az igazolt hypersomniások 75%-a obstruktív alvási apnoe szindrómás, 25%-a narcolepsiás volt és 5%-a szenvedett az alvásfüggő mozgászavar valamelyik formájában a 100%-ot meghaladó összeg arra utal, hogy az alvászavarok egymással kombinálódtak (98).

Alvási apnoe szindrómáról van szó, ha gyakran fordulnak elő alvás alatti légzésszünetek; a szindróma akkor teljes, ha ehhez nappali tünetek társulnak. A légzésszünetek gyakorisága tekintetében az irodalom megosztott: óránként 5, 10 vagy 20 feletti apnoe gyakoriságot fogad el a "kórosság"

határául. A domináló légzészavar típus alapján obstruktív és centrális alvási apnoe szindrómát különítenek el.

Obstruktív, centrális és kevert apnoék, hypopnoék

Az apnoék idején - hiányzó levegőáramlás az orron és szájon - a hasi-mellkasi légzési munka vagy megtartott (obstruktív alvási apnoe), vagy hiányzik (centrális apnoe); azaz a felső légút elzáródása (obstruktív alvási apnoe) vagy a légzési munka csökkenése, azaz a légzőizmok hiányos működése (centrális apnoe) dominál. Kevert apnoék esetében rendszerint centrális apnoéhoz társul a felső légút elzáródása, így a hiányzó légzési munka rendeződését folyamatosan követi a felsőlégúti elzáródás okozta légvételi képtelenség. Hypopnoék esetén az elzáródás nem teljes, a légzési munka csökkenése részleges, az eredmény a felsőlégúti levegőáramlás csökkenése (94).

A centrális alvási apnoe szindróma és az ál-centrális apnoe szindróma

A centrális alvási apnoe szindróma gyűjtőfogalom; közös vonása, hogy óránként legalább 5-ször (mások szerint óránként 10-szer vagy 20-szor), legalább l0 mp-ig tartó légzésszünet jön létre hiányzó légzési munka következtében. A háttérben az agytörzsi légzésszabályozás bármilyen eredetű zavara (periodikus légzés, Cheyne-Stokes légzés) vagy a légzőizomzat gyengesége (myopathiák, myasthenia gravis, nyaki gerincvelői károsodás) állhat (64, 144, 186). Az utóbbi csoport az ál-centrális apnoe: a rekesz és a légzőizomzat mozgáshiánya ugyanis nem a centrális vezérlés zavara vagy hiánya következtében jön létre, hanem a perifériás izomgyengeség a jól működő centrális légzésvezérlés kivitelezésének akadálya.

A légzészavar jellegének tisztázása pulmonológiai, neurológiai, belgyógyászati elemzést, légzési poliszomnográfiás vizsgálatot igényel; ez lehetővé teheti a hatékony kezelést.

Obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS)

Az obstruktív alvási apnoe szindróma a centrálisnál sokszorosan gyakoribb. A felnőtt férfiak 4-, a nők 2%-át érinti; prevalenciája kb. megfelel a diabetes mellitusének. A nappali aluszékonyság leggyakoribb oka, amelynek jelentőségét szövődményei fokozzák: balesetekre való hajlam, hypertonia, cardio-vasculáris és cerebrovasculáris rizikónövekedés. Vezető tünetei a hangos, egyenetlen, robbanásszerű horkolás és felhorkanások, éjszakai légzésszünetek valamint a nappali aluszékonyság. A másodlagos tüneteket a kialvatlanság, kognitív teljesítménycsökkenés, másodlagos psychés jelenségek, testi teljesítménycsökkenés szerteágazó jelei határozzák meg (93).

Az OSAS definíciója: alvásóránként legalább 5 (más meghatározások szerint óránként legalább 10 vagy 20), 10 mp-et meghaladó légzésszünet, amelyet a felső légút, leggyakrabban az oropharynx vagy az egész pharynx elzáródása okoz megtartott mellkasi-hasi légzőmozgások mellett; nappali aluszékonysággal kísérten.

A felső légút elzáródása fokozódó hypoxiához és hypercapniához vezet, az apnoét 1- 2 mp-ig tartó ún. mikroébredés szűnteti meg, amely a garat izomzat tónusának fokozása révén megnyitja a garatot. Az ismételt elalvás és következményes izomtónus csökkenés az elzáródást ismét létrehozza - éjszakánként akár több száz alkalommal-.

A garati elzáródás létrejöttében több tényező különböző kombinációkban vehet részt együttesen, vagy egy-egy tényező önmagában.

- A felső légút alakját és tágasságát befolyásoló alkati, tápláltsági tényezők, szűkítő hegek, gyulladások, szövetduzzanatok

- A szöveti rugalmasság csökkenése az életkor előrehaladtával
- Az alvás alatti légzés mechanikájából, a mellkasi-garati nyomásviszonyokból adódó garatszűkítő hatások
- A garatizomzat myopathiás jellegű gyengesége - dystrophia muscularis progressivában (115), myasthenia gravisban -, valamint a krónikus horkolás következtében kialakuló vongálódása.
- A garati és rekeszi izomzat koordinált működése vagy a garattágító izmok nucleáris károsodása - a garattágító funkció idegi eredetű károsodása révén (94)
- Valószínű, hogy további, ismeretlen mechanizmusú, pl. hormonális, perifériás vegetatív szabályozásból eredő és reflexes tényezők is közrejátszanak.

Az obstruktív alvási apnoék acut következményei:

- A haemoglobin oxigéntelítettsége csökken, a széndioxid-telítettség nő.
- Az ineffektív légzési munka bradycardiát (ún. búvárreflex), acut tensiocsökkenést; az apnoét lezáró garatmegnyílás tensioemelkedést, tachycardiát vált ki (tachy-bradycardia swing; acut szívritmuszavar, hirtelen halál veszélye; 50- 100 Hgmm-es tenzióingadozás az apnoék alatt).
- Az apnoe alatt csökkenő mellkasi nyomás fokozott pulmonális vérbeáramlást, fokozott pitvari natriuretikus peptid termelődést, másodlagosan pulmonalis hypertensiót okoz.
- Mindezt fokozott catecholamin felszabadulás kíséri (hypoxiás stressz).
- A hypercapnia az agyi erek dilatatióját, fokozódó intracraniális nyomást, tehát romló agyi perfusiót okoz.
- A felületes alvásban bekövetkező microébredések a mély lassúhullámú alvás mennyiségét jelentősen, a REM alvását mérsékeltebben csökkentik (95).

Az obstruktív alvási apnoe szindróma krónikus következményei:

- A krónikus hypercapniához a chemoreceptorok alkalmazkodnak, a chemoreceptor szabályozás gyengül
- A hosszan tartó hypercapnia és hypoxia vér egyéb összetevőinek működését megváltoztatja (68).

- Szisztémás és pulmonális hypertonia
- Cardio-vascularis, cerebro-vascularis inzultusok

- A krónikus alvásdepriváció nappali hypersomniához, hangulati nyomottsághoz vezet.
- A mély lassúhullámú alvás hiánya kognitív funkciózavart, a somatotrop hormon termelődésének hiánya révén fokozódó elhízást okoz.

Az obstruktív alvási apnoe szindróma és szisztémás hypertonia

Számos, nagy populációt felölelő vizsgálatot összegezve: az obstruktív alvási apnoe szövődménye a hypertonia. Ez igaz a közös oki tényezők - obesitas, dohányzás, alkohol és az életkor - hatásának statisztikai kiiktatása esetén is. Az OSAS betegek mintegy 70%-a hypertóniás, a hypertóniások 20-45%-a OSAS-ban szenved (53, 81).

Az obstruktív alvási apnoe szindróma és egyéb betegségek

Az OSAS-ban szenvedők 80%-a elhízott.
A hypercholesterinaemia gyakoribb.
A szív infarctus előfordulása 23-szoros OSAS-ban

Az uraemiában gyakori OSAS mutatóit a dialysis kezelés javítja (88).

Az obstruktív alvási apnoe szindróma és a cerebro-vascularis betegségek kapcsolata

Az utóbbi évek vizsgálatai a cerebro-vascularis betegségek és az OSAS között szoros kapcsolatot bizonyítottak (8, 13, 23, 51, 123, 132, 133, 137, 170, 205, 207). Az alkalmazott OSAS definíciótól függően (az óránkénti apnoeszám vagy az apnoe/hypopnoe index 5-nél, l0-nél vagy 20-nál több; a nappali aluszékonyság kritérium vagy sem) cerebro-vascularis inzultus után a betegek 32- 71%-ában találták kóros számú alvási apnoét (14, 15, 40, 60, 141). Egy tanulmány szerint az alvási apnoe szindrómában szenvedő betegek klinikai javulása kisebb mértékű az acut szélütés után 3 és 12 hónappal vizsgálva, és mortalitásuk is nagyobb egy évvel később, mint a nem alvási apnoés kontrolloké (60).

OSAS-ban egymással láncszerűen összekapcsolódó kóros tényezők jönnek létre, amelyek az agyi keringést ronthatják. Az ischaemiás agyi inzultus kialakulásának rizikóját növelő faktorok:

- Ismétlődő, gyakori hirtelen vérnyomásemelkedések vagy krónikus hypertensio (52, 74, 118)
- Csökkent vérátáramlás az a. cerebri mediában és egyéb hemodinamikai következmények (37, 89, 171, 207)
- A vér viszkozitásának növekedése (125)
- Csökkent fibrinolysis (68, 128)
- Csökkent vasodilatatio bradykininre (38)
- Csökkent hypercapnia érzékenység (14)
- Fokozott sympaticus tónus (204)

- Fokozott thrombocyta aktiváció (42)
- Nagyobb mértékű atherosclerotikus plaque képződés (1, 55)
- A krónikus hypercapnia következtében kialakuló vascularis reaktivitás csökkenés (139).

A cerebro-vascularis keringést rontó tényezők halmozódása OSAS-ban valószínűvé teszi, hogy az OSAS a szélütés iránti hajlamot fokozza; az acut stroke utáni napokban észlelt légzészavarral kapcsolatban azonban nem zárható ki az agyi katasztrófa oki szerepe. Így kérdés, hogy az acut stroke-ban tapasztalható magas alvási apnoe gyakoriság a cerebro-vascularis inzultus oka, rizikótényezője vagy következménye-e (8, 13).

Az irodalomban eddig nem találtam vizsgálatokat az agyvérzés és az OSAS összefüggéséről annak ellenére, hogy az OSAS és a hypertonia kapcsolata jól ismert (101, 135, 150, 212, 213, 215). A hypertonia az agyvérzés legsúlyosabb rizikótényezője (209, 52). A legtöbb olyan tanulmányban, amely az alvási apnoe szindróma és a szélütés kapcsolatával foglalkozik, a stroke-os betegeket főtípustól (vérzés vagy ischaemia) függetlenül vonták a vizsgálatokba, bár valószínű, hogy e két típus alvási apnoe szindrómával való kapcsolata eltérő.

Az alvási apnoe szindrómák és különböző neurológiai kórállapotok kapcsolatának tanulmányozása hozzásegíthet az OSAS pathomechanizmusának jobb megértéséhez.

A myasthenia gravis és az alvás alatti légzés

Myasthenia gravisban a légzésben - effektorként vagy garattágítóként - résztvevő harántcsíkolt izomzat tónusa és ereje fluctualó mértékben és eloszlásban

csökken. Ez, krízisközeli állapotban, egyes légzésfunkciós paraméterek megromlásában tükröződik (186).

Az alvás alatti fiziológiás izomellazulás a myastheniás gyengeséghez adódva elvileg nem krízisközeli állapotokban is légzészavarokhoz vezethet: a garat collapsibilitása drámaian megnőhet - obstruktív alvási apnoe -, a légzőizomzat mozgásai csökkenhetnek, a rekesz is meggyengülhet - pseudo-centralis apnoe vagy egyéb légzési elégtelenség - alakulhat ki.

Mivel REM alvás alatt egészséges körülmények között is teljes a harántcsíkolt izomzat ellazulása, ezt - elvileg - a myastheniás gyengeség nem, vagy alig ronthatja. A myastheniás izomgyengeségnek valószínűleg nagyobb jelentősége van nonREM alvásban, amikor a részleges fiziológiás izomellazulást súlyosbíthatja így a légzési munkát folyamatosan gyengítve, a felsőlégút tágasságát csökkentve- Lehet, hogy a REM alvás légzési instabilitása órák óta tartó hypoxia állapotában éri az alvó beteget, amit az erősen meggyengült rekeszmozgásá kompenzálni már nem képes.

SAJÁT VIZSGÁLATOK

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK:

Betegek

1/a vizsgálat (acut stroke):

Az acut ischaemiás és vérzéses stroke-os betegek követéses vizsgálatához az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet II. Neurológiai Osztályának és az Agyérbetegségek Országos Központjának páciensei közül választottam l996. szeptember l0. és 1999. december 10. között. A bekerülés feltétele az acut stroke és a betegek beleegyezése volt.

Sem ebben, sem másik stroke vizsgálatomban (l/b) nem vizsgáltam soporosus és comatosus vagy gépi lélegeztetést igénylő személyeket.

A betegválasztás random jellegét a vizsgálatok időzítése biztosította: a hét azonos napján (kedden) választottam újonnan felvett vizsgálati személyt és végeztem el az alvásvizsgálatot.

Az acut cerebrovascularis inzultus diagnózist a klinikai adatok és a kórházi felvételt követő 48 órán belül elvégzett képalkotó vizsgálat (CT vagy MR) alapján adtuk. A képalkotó vizsgálatot 8 héten belül megismételtük, és azokat a betegeket, akiknél az ischaemiás laesio másodlagos vérzéses transzformációja következett be, a vizsgálatból kizártuk. Subarachnoidealis- vagy ismert tumorvérzés nem kerül a vizsgált csoportba. A l06 személy közül 58-at választottam, akiknél az oxigén desaturációs index kórosan magas (>l0/h) volt; közülük heten – távolság, közlekedési nehézségek miatt - nem tértek vissza; így az alvásvizsgálatot az acut szakot követő 11-13 héten belül 51 főnél ismételhettem meg.

A TANULMÁNYOZOTT ACUT CEREBRO-VASCULARIS BETEGCSOPORT ADATAI

(1/a vizsgálat)

Az acut stroke-ot követően, 6 napon belül megvizsgált összes beteg	**Férfi (N°)**	**Nő (N°)**	**Életkor (év)**	**Stroke lokalizáció**			**ÖSSZES (N°)**
				Agytörzs – cerebellum	Törzsdúc-thalamus	Félteke	
Ischaemiás stroke	45	28	68 ±l5	14	28	31	73
Vérzéses stroke	25	8	62±l6	9	13	11	33
Összesen	70	36		23	41	42	106
A 3 hónap múlva ismét megvizsgált betegek							
Ischaemiás stroke után	26	11	69±l2	8	14	15	37
Agyvérzés után	11	3	65 ± l6	2	6	6	14
Összesen	37	14		10	20	21	51

A TANULMÁNYOZOTT ACUT CEREBRO-VASCULARIS BETEGCSOPORT RIZIKÓPROFILJA HORKOLÁSSAL (1/a vizsgálat)

		+ anamn N°	%	Hyperton N°	%	Cholest + N°	%	Obesitas N°	%	Diabetes N°	%	Dohány N°	%	Alk. N°	%	Horkol N°	%
Ischaemiás Infarctus	♂ (45)	18	40	26	57	26	57	25	55	9	20	22	49	21	46	20*	44
	(28)	13	46	13	46	12	42	11	39	5	17	11	39	7	25	7*	25
Agyvérzés	♂ (25)	5	20	14	56	2	8	9	36	4	16	8	32	10	40	5	20
	♀(8)	3	37	4	50	1	12	1	12	2	24	2	24	1	12	0*	0

♂=férfi; ♀=nő; + anamn= cerebro-vascularis vagy cardio-vascularis anamnesis pozitív; Hyperton= hypertonia; Cholest+ = hypercholesterinaemia; Alk = >200g/hét tiszta alkohol; Horkol = a stroke előtt rendszeres hangos horkolás a hálótárs vagy a beteg közlése szerint; *=hiányzó adatok

1/b vizsgálat (agyvérzés):

A vizsgálatba vont betegek az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet II. Neurológiai osztályára 1994. augusztus 1. 1996. szeptember 1. között acut agyvérzés miatt felvett személyek voltak, akiknél a diagnózist a beszállítást követő 24 órán belül elvégzett koponya CT vagy MR vizsgálat biztosította. Subarachnoidealis- és felismert tumorvérzésben szenvedő betegeket nem vontunk be. Az acut szakban megkezdett alvás alatti légzéskövetést (MESAM IV) 3 esetben (3 férfi, 2 agytörzsi, egy törzsdúci állományi vérzés) a 3- 14. napon bekövetkezett exitus letalis szakította meg. A javuló állapotú személyek elbocsátásuk után, random időpontokban, további MESAM IV vizsgálatokra visszajöttek. 4 személy ebben a stádiumban maradt el. 20 beteg 28-40 napos követésére nyílt mód.

AZ ACUT AGYVÉRZÉS UTÁNI ALVÁS- LÉGZÉS KÖVETÉSES VIZSGÁLATBAN RÉSZTVEVŐ BETEGCSOPORT ADATAI (1/b vizsgálat)

	Átlagos életkor (év)	**Vérzés helye**		
		Agytörzs	Törzsdúc-thalamus	Agyfélteke
6 nő	48 (32-83)	1	2	3
14 férfi	52 (36-65)	3	4	7

2. vizsgálat (myasthenia gravis):

A vizsgált csoportot a Jahn Ferenc Kórház Organikus Idegosztályán myasthenia gravis miatt kezelt, a légzésvizsgálathoz szóbeli beleegyezést adó betegek és kontroll személyek alkották. A myasthenia gravis diagnózisát a klinikai kép - tünetek, Tensilon teszt, az antimyastheniás gyógyszerekre adott válasz -, az EMG és esetenként az Acetylcholin receptor ellenanyag titer segítségéve állapítottuk meg (187). Az l989. decembere és l991. áprilisa között az osztályon kezelt myastheniás betegek mintegy 3/4-

ét megvizsgáltuk; a klinikailag krízis- közelinek tűnő, súlyos generalizált izomgyengeséget vagy nappali légzészavart mutató személyeket kizártuk, hogy a vizsgálattal járó kis terhelést is kerüljük. A kontroll csoport többnyire adiposus, hypertóniás, alvási apnoe szindróma klinikai gyanúját keltő, neurológiai osztályon kezelt személyekből állt. A vizsgált betegek többsége oculo-skeletális és/vagy bulbáris myastheniás volt, de két tisztán oculáris myastheniás - l nő és l férfi - adatai is feldolgozásra és a jelen dolgozatba kerültek. (Megjegyzem, hogy az anyaggyűjtés során mintegy 80 myastheniás személyt megvizsgáltunk; kezdetben ehhez az alvó beteg ágya fölé infúziós állványról gézzel lelógatott magnetofont használtunk a horkolás regisztrálásához, csupán később jutottunk a MESAM IV készülék birtokába; sajnálatos gépkocsifeltörés folytán azonban az adatok többsége elveszett.)

A MYASTHENIA VIZSGÁLATBAN FELDOLGOZOTT BETEGCSOPORT ADATAI (2. VIZSGÁLAT)

Myastheniás		**Kontroll**	
	Életkor (év)		Életkor
14 férfi	58 (21-73)	10 férfi	51 (31-68)
10 nő	43 (15-71)	8 nő	59 (41-72)
A myastheniás csoporton belül:			
Myastheniás bulbáris tünetekkel		Myastheniás bulbáris tünetek nélkül	
6 férfi	62 (46-73)	8 férfi	36 (21-43)
8 nő	58 (42-71)	2 nő	53)

<u>3 és 4. eset (insomnia és alvásfüggő fájdalmas erectio)</u>

A két beteget, akiknek adatai ideillőnek és elméleti érdekességűnek tűntek, az OPNI I. Neurológiai osztályán vizsgáltam és kezeltem.

Módszerek:

Klinikai vizsgáló módszerek:

Vizsgálataimat gyakorló neurológusként végeztem, így a mindennapi klinikai tevékenység során használatos neurológiai módszerek voltak legfontosabb eszközeim.

Alvásvizsgálat

Poliszomnográfia:

Az alvás elektrofiziológiai vizsgálatának klasszikus „arany standard”-ja. Lehetővé teszi az egyes alvásfázisok elkülönítését az EEG jellemzők, izomtónus és a szemmozgások alapján (148). Ennek megfelelően az EEG mellett electro-oculogrammot (a szemmozgások regisztrálásához) és electromyogrammot (az izomtónus érzékeléséhez) használ. Az alvásvizsgálat, megfelelő további elektródákkal kiegészítve, információt adhat az alvás mélységéről, szerkezetéről – hypnogramm -, folyamatosságáról, tartamáról, és kísérőjelenségeiről (alvási apnoe, enuresis nocturna, epilepsziás rohamok, fájdalmas peniserectio, végtagmozgások, somnambulizmus) (185). Insomniás (3. eset) és alvásfüggő fájdalmas erectioban szenvedő betegem (4. eset) alvásának jellemzésére használtam. Itt, a klinikai kérdésfeltevésnek megfelelően, a poliszomnográfiás vizsgálatot az erectio tartamát, mértékét jelző, saját műszerészünk által készített phallográph-fal egészítettem ki.

Phallographia:

Az általunk alkalmazott phallograph működési elve az volt, hogy az erectio során a penisre helyezett rugalmas, széles szalagba épített nyújtási

bélyeg elektromos ellenállása megváltozott; a műszerhez tartozó lokális áramkör az ellenállásváltozást feszültségváltozássá konvertálta, ez a megfelelő polisomnográfiás csatorna jelét adta.

MESAM IV alvási apnoe szűrő monitorozás:

A MESAM (Madaus Medizin Elektronik Sleep Apnea Monitor) az alvási apnoe szűrésére kifejleszett ambuláns műszer és rendszer (146, 157). A készülék két másodpercenként regisztrálja a kapilláris oxigén saturatiot, másodpercenként a horkolási hangot és a szívfrekvenciát, valamint folyamatosan észleli a testhelyzetet. Az adatokat a MESAM IV számítógép software dolgozza fel. Az apnoékat 92% senzitivitással, 97% specificitással érzékeli (44, 51, 184, 201).

A rendszer legmegbízhatóbb és biológiailag legjelentősebb paramétere az oxigén saturatio. A saturatiomérés elve, hogy vékony (átvilágítható) testrészre - ujj, fülcimpa- vörös és infravörös fényt kibocsátó, az ellenoldalon ezeket elnyelő szenzort helyeznek. Az elnyelt vörös és infravörös fény mennyisége arányos a kapillárisokban áramló oxyhaemoglobin mennyiségével, vagyis a haemoglobin oxigénsaturatiójával.

A másodpercenkénti mintavétellel követett oxigénsaturatio értékekből levezetett jellemzők:

oxigén desaturatiós index - **ODI**: az alapértékhez viszonyított 11- 60 mp-ig tartó, legalább 4%-os oxigén-saturatio esések óránkénti száma. Különböző szerzők szerint az 5, 10 vagy 20 feletti ODI index minősül kórosnak.

T90: a haemoglobin 90%-os oxigén-saturatios értéke alatt töltött alvásidő az összes alvásidő %-ában megadva. Egészséges alvás során az oxigénsaturatio nem esik 90% alá; OSAS-ban gyakori, hogy az apnoék desaturatioinak összegződése folytán a beteg alvásidő jelentős hányadát 90, sőt 80%-os oxigénsaturatio alatt - lényegében fuldokolva- tölti.

MINSAT: az alvás alatt mért legalacsonyabb haemoglobin oxigénsaturatios érték.

A gégemikrofonnal detektált horkolási hang folyamatos regisztrálása alapján számítható a **horkolási index**: a l1- 60mp-ig tartó horkolásszünetek óránkénti száma. Ennek magas, 10 feletti értéke az obstruktív alvási apnoék túlsúlya mellett szól.

A szívfrekvencia monitorozása a **szívfrekvencia variációs index** számításának alapját adja: az alapfrekvenciához viszonyított legalább ±10%-os szívfrekvencia változás, amely 11- 60 másodpercig tart /óra. Óránként 10 feletti értéke szintén az észlelt apnoék obstruktív jellege mellett szól.

A rendszer előnye az apnoék megbízható jelzése; hiányossága, hogy az egyes kóros alvás alatti légzésminták (obstruktív és centrális apnoék, hypopnoék) elkülönítése - a horkolási- és a szívfrekvencia index alapján - nem éri el a légzési poliszomnográfia megbízhatóságát.

Stroke vizsgálataimban csak az oxigénsaturatioból fejlesztett jellemzőket - ODI, T90, MINSAT használtam (166).

A myastheniás betegcsoporton végzett vizsgálat során is elsősorban ezen, oxigénsaturatioból számított paraméterekre támaszkodtam, némileg a horkolási indexeket is figyelembe véve.

Mikrostrukturális alváselemzés:

A hagyományos, legelfogadottabb, standard Reschtschaffen- Kales féle alvásbeosztás (149) nem foglalkozik az alvás mikrostrukturális paramétereivel. Ezek a mikroébredések, alvásfázis-átlépést nem eredményező, kisebb változásokat mégis finoman jelző ingadozások többek között az alvás stabilitásáról adnak értékes információkat (33, 99). A mikrostrukturális alvásparaméterek közé tartoznak a K komplexusok és a 'cyclic alternating pattern' –CAP (’szabályos időközönként váltakozó minta’) - ez elsősorban a 2. stádiumú alvás EEG-jében megfigyelhető fázikusan változó aktivitás-inaktivitás

mintázat (67, 147). Az alvás stabilitás/ébredési készség jellemzéséhez insomniás betegem alvásának elemzésekor a különböző K- komplexusok (önálló K; K-alpha, K-delta, K-sigma) életkori normatív frekvenciájával vetettem össze a betegem alvásának megfelelő paramétereit. A számított CAP rátát (= CAP idő / teljes alvás idő) (153); szintén az életkori normához hasonlítottam (193).

NIH Stroke Scale (NIHSS):

A cerebro-vascularis betegek klinikai állapotának jellemzésére az Egyesült Államokban, a National Institute of Health által kifejlesztett, széles körben alkalmazott NIH stroke skálát használtam (3, 25, 59, 108, 211. Választásom elterjedtsége, könnyű és sokirányú adatszolgáltatása miatt esett rá.

Neuro-radiológiai eljárások:

Az acut szélütésen átesett betegek képalkotó vizsgálata (l/a és l/b vizsgálat):

A képalkotó vizsgálatok közül a CT volt az első választandó, mert az acut vérzés vagy ischaemia eldöntésére jelenleg is megbízhatóbbnak tekinthető, és könnyebben hozzáférhető mint az MR. Acut vérzés esetén az érintett területen karéjos szélű hyperdensitás, környezetében keskeny perifocalis oedema, illetve térfoglaló hatás észlelhető, míg ischaemiás laesio esetén hypodenzitás, mérsékeltebb térfoglaló hatás látható, és a hypodenzitás elhelyezkedése valamely artéria ellátási területének felel meg.

Szubacut stádiumban (3- 4 héttel az ictus után) a kontroll CT vagy MR vizsgálat célja az is volt, hogy a már kimutatott ischaemiás laesióban a kezelés során esetleg kialakult vérzéses transzformációt detektáljuk. A CT vizsgálat során az ischaemiás laesióban a vérzés legtöbbször mint a cortex lefutását követő hyperdens sáv jelent meg, MR vizsgálatnál a T1 súlyozott képeken lehetett legpontosabban értékelni a vérzéses transzformációt a cortex lefutását követő jelfokozott sáv formájában. A hemosziderin kimutatására a ritkán készült

acut és a szubacut stádiumú MR vizsgálatoknál is minden esetben készítettünk GRE T2 (ún. T2*) képeket, melyek a hemosziderin jelenlétére különösen érzékenyek és jelmentes területként ábrázolják azt.

A basalis előagyi struktúrák MR képalkotása (3-as és 4-es eset):

A vizsgálatokat a neuroradiológus Siemens Magnetom Impact 1,0 Teslás készüléken végezte. Az optimális anatómiai leképezés és a kóros elváltozások érzékeny detektálása volt a vizsgálat célja. A speciális anatómiai szituációból következően az alábbi szekvenciákat alkalmaztuk:

Turbo spin-echó T2 súlyozott vékony rétegű szekvencia három síkban (szeletvastagság 3 mm, szeletek közötti távolság 0,1 mm, repetíciós idő (time of repetition, TR): 5- 8000 msec, echóidő (time of echo, TE): 90 msec, excitációk száma (number of excitations, NEX): 1- 3.

FLAIR szekvencia axiális és/vagy koronális síkban (szeletvastagság 4- 5 mm, TR/TE/TI (time of inversion, inverziós idő)/FA (flip angle, kitérítési szög)/NEX: 6500/90/2000/180/1).

3D gradiens echo T1 (TR/TE/ FA/NEX: 11,4/4,4/15/1) szekvencia, mely 128 egyenként 1,2 mm vastag szeletet eredményezett. Azokból három síkban 3 mm-es szeletsorozatokat rekonstruáltunk, és nagy felbontású, a szürke- és fehérállományt kiválóan elkülönítő képanyagot kaptunk.

Abban az esetben, ha az artériás rendszer kóros elváltozását kellett igazolni vagy kizárni, 3D TOF (time-of-flight) MR angiográfiás vizsgálatot, majd a primer képekből MIP (maximum intensity projection) és kétdimenziós rekonstrukciós képeket készítettünk. Ez utóbbiak és a vékonyrétegű T2 képek együttesen voltak alkalmasak a neurovascularis compressio kimutatására.

Statisztikai feldolgozás:

Statisztikai feldolgozást – megfelelő betegszám birtokában- az acut ischaemiás és agyvérzéses stroke betegek vizsgálatakor (l/a vizsgálat) végeztünk statisztikus segítségével.

Annak érdekében, hogy a 2. vizsgálat időpontjában felmérhessük az egyes rizikófaktoroknak az alvási apnoe és stroke paraméterek változására kifejtett hatását, lineáris modelleket építettünk. Az egyes modellekben a négy célparaméter egyike a függő változó (az ODI, a MINSAT, a T90 és a NIHSS) változása az 1.-től a 2. vizsgálatig. Független változók voltak a cerebro-vascularis inzultus lokalizációja (agytörzsi-cerebelláris vagy egyéb), a nem, az életkor, a hipertónia, a cardio-vascularis anamnesis, az obezitás (testtömegindex - body mass index - BMI 30 fölött), diabetes mellitus, a dohányzás, az alkohol abusus, az emelkedett szérum cholesterin szint és a stroke típusa (vérzés vagy ischaemia). A függő változó 1. vizsgálatnál észlelt kiindulási értékét, mint az eredményeket befolyásoló tényezőt számításba vettük. A modelben az első és másodfokú interakciók (pl. BMI x dohányzás) hatását is vizsgáltuk. Az összes függő változót, tényezőt tartalmazó ún. telített modelből kiindulva, egymás után távolítottuk el a jelentéktelen hatású tényezőket. Ezt az eljárást addig folytattuk, amíg a csökkentett számú tényezőt tartalmazó model az előre megállapított 0,05 szignifikancia szinten már nem tért el a telített modeltől. Mivel a modelek építéséhez nagyszámú interakciót és próbát használtunk (összesen 112 próbát végeztünk), a Bonferoni módszert alkalmaztuk, hogy a tesztek halmozása miatt fellépő téves következtetések valószínűségét 0,05 alatt tartsuk. Emiatt az egyes tényezõk eltávolítására abban az esetben került sor, ha az adott tényezőre vonatkozó szignificancia 0,0005 feletti volt.

EREDMÉNYEK

1. Alvási apnoe vizsgálatok acut stroke-ban

1 /a. Az alvási apnoe 3 hónapos követése acut ischaemiás és vérzéses stroke után

A 106 vizsgált acut sroke-os beteget az acut stroke-ot követő 6 napon belül alvási apnoe szűrővizsgálatnak vetettük alá (1. vizsgálat). Közülük 51 főt 3 hónap múlva ismét megvizsgáltunk (2. vizsgálat). Az alvás alatti légzés jellemzésére a leírt MESAM IV-gyel mért oxigén desaturatios indexet (ODI); az alvásidő 90%-os oxigénsaturatio alatt töltött, százalékban kifejezett részét (T90); az alvás alatt mért minimális oxigén saturatio értéket (MINSAT) használtuk.

A vizsgált betegcsoport rizikóprofilját és hangos horkolására vonatkozó adatokat is felvettük a betegtől vagy hozzátartozójától. A stroke kvantitatív klinikai jellemzőit az l. és 2. vizsgálat időpontjában pontoztuk (NIH stroke scale).

A 3 hónapos megfigyelési periódus alatt a kezdeti acut stroke-os csoportból l0 fő (9%) meghalt. Közülük 7 személy ODI-je 20 felett volt (!). Az ischaemiás csoportban a vascularis inzultust megelőzően a férfiak 44%-a, a nők 25%-a volt hangos horkoló; míg a vérzéses csoportban csupán a férfiak 20%-a horkolt hangosan korábban, hangosan horkoló nő nem volt. Az ischaemiás és a vérzéses csoport rizikóprofilja hasonló volt, kivéve a hypercholesterinaemiát, amely az ischaemiás csoportban gyakrabban fordult elő (P=0,002). Az ischaemiás stroke csoport 70% -, az agyvérzéses csoport 64%-a mutatott óránként 10-nél magasabb alvási apnoe gyakoriságot (ODI>10); az ischaemiás csoport 45%-ában, a vérzéses csoport 40%-ában fordult elő súlyos apnoe (ODI>

20) (l. ábra). Az alvási apnoe paraméterek a legsúlyosabbak az agytörzsi - cerebellaris stroke csoportokban voltak; ez tendenciaként érvényesült.

Három hónappal az acut szak után végzett kontroll során a NIH Stroke Scale az ischaemiás és vérzéses csoportban hasonló mértékben javult (2. ábra), az alvási apnoe paraméterek (ODI, T90 és MINSAT) változása azonban az acut szaktól a 3 hónapos kontrollig az ischaemiás ill. vérzéses csoportban eltérő volt (3. ábra). Az ischaemiás inzultuson átesettek ODI értéke a három hónapos kontrollnál az acut szakhoz viszonyítva nem változott, de szignifikánsan csökkent az agyvérzésen átesett betegcsoportban (P= 0,0002). A MINSAT és a T90 értékei szintén kevésbé javultak az ischaemiás, mint a vérzéses csoportban. Az alvási apnoe paraméterek és a NIHSS nem korreláltak egymással az ischaemiás csoportban (r = 0,1; p = 0,03), de korrelációs tendenciát találtunk a vérzéses csoportban (r = -0,6; p = 0,6). A MINSAT érték leginkább (P= 0,0001) a vertebralis területi stroke-okban, különösen a vérzésekben javult. Az 1. vizsgálatnál mért ODI érték és a NIHSS - lel kifejezett klinikai javulás mértéke között negatív korrelációt nem találtunk.

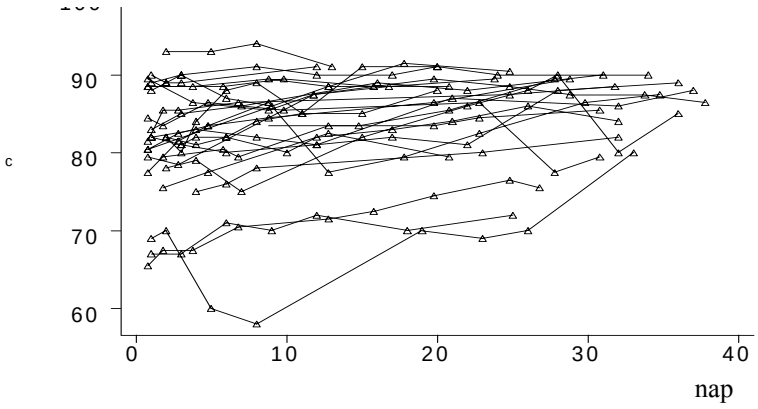
1/b. Az alvási apnoe 40 napos követése acut agyvérzés után

Acut agyvérzésen átesett 20 beteg alvási apnoe szűrését és - követését végeztük el random időpontokban, az acut stroke utáni 1- 40. nap között. A NIH stroke scale-t az acut stroke-ot követő 2- 5. és a 25- 40. napon vettük fel. A MESAM rendszer oxigén saturatio értékeiből számított paramétereket (az ODI-t, a MINSAT-ot és a T90-et) használtuk it is az apnoék ill. a légzészavar jellemzésére.

Az alvási apnoe paraméterek (minimális oxigénsaturációs érték az alvás alatt, a 90%-os oxigénsaturatio alatt töltött alvásidő %-os értéke és az oxigén desaturatios index) változása acut agyvérzés után (20 beteg, 40 napos random követés)

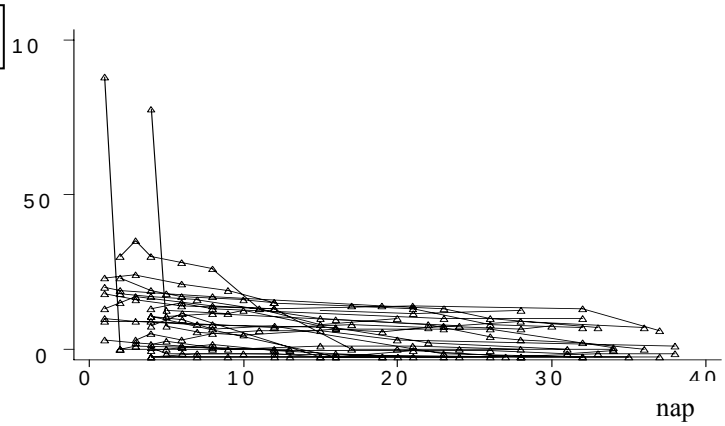
Az alvás alatti minimális oxigénsaturatio értékei

MINSAT %



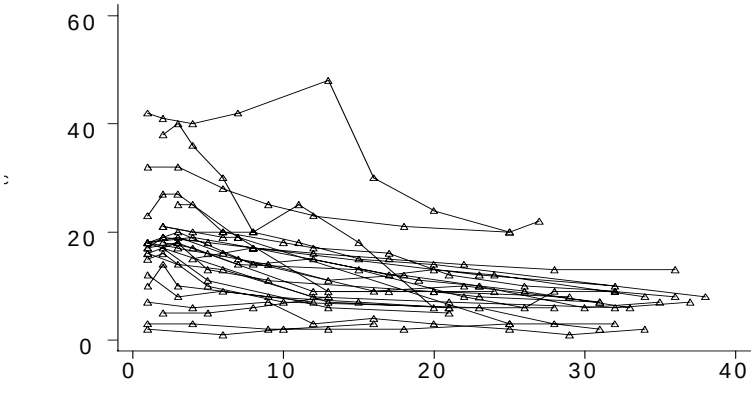
Az alvásidő 90%-os oxigén saturáció alatti értékén töltött %-os aránya

T90



Az oxigén desaturatios index értékei

ODI



Az egyes alvási apnoe paraméterek a követési idő alatt lassú javulási tendenciát mutatnak. Ez a javulás a NIHSS-lel jellemzett klinikai állapot javulási tendenciáját követte (4.ábra).

2. Alvási apnoe vizsgálatok myasthenia gravisban

Myasthenia gravis miatt neurológiai osztályon gyógyszeresen kezelt betegek és kontroll csoport alvási apnoe szűrését végeztük el. Az eredményeket az alábbi táblázatok és az 5. ábra foglalják össze.

	Myastheniás		Kontroll	
Átlagos ODI				
	Férfi (14)	25,9	Férfi (10)	15,2
	Nő (10)	13,3	Nő (8)	18,8
Átlagos horkolási index				
	Férfi	32,9	Férfi	26,3
	Nő	24,2	Nő	23,8
Átlagos szívfrekvencia variációs index				
	Férfi	10,5	Férfi	8,9
	Nő	9,9	Nő	14,3

Myastheniás Bulbáris tünetekkel			**Myastheniás Bulbáris tünetek nélkül**	
ODI átlaga	Férfi (N=6)	9,2	Férfi (N=8)	23,7
	Nő (N=8)	12,2	Nő (N=2)	14,7

3. Organikus insomnia: insomnia és fronto-basalis tumor

Az 53 éves mérnök súlyos insomniája 3 hónappal vizsgálata előtt kezdődött. Elmondta, hogy 4- 5 hete semmit nem aludt; hangulata nyomott, helyzetét kilátástalannak érzi. Úgy gondolta, az altatószerek, amiket az alvászavar kezelésére kapott, károsak, attól félt, hogy ez rákot okoz.

Belgyógyászati, neurológiai statusa, rutin laboratóriumi leletei, mellkas rtg-je, carotis Doppler vizsgálata, hasi UH lelete negatívak voltak. Az EEG-n elszórtan bifrontalis théták mutatkoztak egyébként szabályos kérgi elektromos aktivitás mellett. Az elvégzett Rorschach teszt regressziót, és enyhe organikus jegyeket mutatott, a neuropszichológiai vizsgálat azonban deficit tüneteket nem talált. Az agyi MR bal fronto- medio- basalis 3x3 cm-es laesiot ábrázolt; a képek neuro-radiologiai vizsgálata alapján ez nagy valószínűséggel alacsony fokozatú astrocytomának vagy dysgenetikus tumornak volt tartható (9. ábra). Szorongása és negativizmusa következtében először gyógyszert nem fogadott el, később clonazepámot szedett, ettől alvása javult. Az idegsebészeti beavatkozást visszautasította. Követése során átmeneti jó pszichés remisszió és szubjektív alvásjavulás után tartósan inaktív, álmatlan és bizalmatlan állapot alakult ki, amelyben orvosi kezelést nem fogad el.

Alvásvizsgálatok:

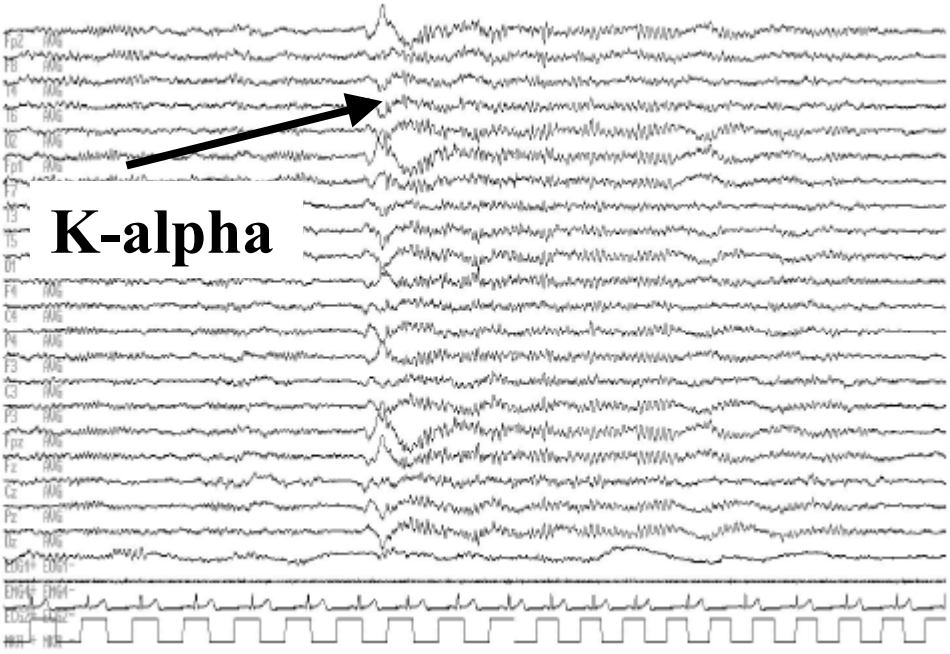
Két éjszakai poliszomnográfiás vizsgálat történt. Az egyik (Brain-quick, System I Micromed) kezeletlen állapotban (l. éjszaka) (6. ábra), a másik (Brain-spy hordozható kazettás EEG, Micromed) 8 hónappal később, clonazepam kezelés mellett (2. éjszaka). Az alvás nagyon töredezett -, a mély lassúhullámú alvás mennyisége igen kicsiny volt, a REM alvás teljesen hiányzott (l. éjszaka), ill. csak minimális mennyiségben volt jelen (táblázat, 7. ábra).

Insomniás betegünk poliszomnográfiás vizsgálatának adatai

	1. éjszaka	2. éjszaka
Ébren töltött idő (perc)	288,7	243,9
Lassú hullámú alvás-1 (perc) (LHA)-1	72	42,4
LHA -2 (perc)	45,7	142,3
LHA -3 (-"-)	17,8	46,4
LHA -4 (-"-)	3,7	19,2
REM alvás (-"-)	0	38,4
Felületes alvás % [LHA 1+2 / Teljes alvásidő (TAI)]	84,6	64,2
Mély LHA % [LHA 3+4 / TAI)]	15,4	22,8
REM alvás %	0	13,4
TAI (perc) (1. stádiummal)	139,1	287,7
TAI (-"-) (l. stádium nélkül)	67,2	245,3
Ébrenlét az elalvás után (perc)	267,3	190,7
Alvás hatékonysági index (%) (az 1.stádiummal)	0,32	0,54
-"- (%) (az l. stádium nélkül)	0,15	0,49
Fázisváltások száma	162	181

Az alvás mikrostrukturális elemzése során feltűnően gyakran találtunk különböző típusú K-komplexeket (99, 132):

- önálló K komplex;
- K komplex, amit 0,5-5 másodpercig tartó alpha aktivitás követ (K-alpha)
- K komplex, amit delta aktivitás követ (K-delta)
- K komplex, amit alvásorsó követ (K-sigma).



Az alvás nagyfokú instabilitására, fokozott arousalra utalt a K-alpha gyakori jelenléte, s az egyéb K-típusok nagy száma is (8. ábra).

K-komplexek száma	I. stádium	II. stádium	III. stádium	IV. stádium
K-sigma	0,013/min	0,109/min	0,168/min	0
K	0,111/min	0,218/min	0,168/min	0
K-alpha	0,872	0,527	0,280	0
K-delta	0,138	0,021	0	0
Összes K- komplex	1,134	1,527	0,516	0

A K komplexek gyakoriságát a referenciaértékekhez viszonyítva (99), igen magas előfordulási arányt találtunk az 1.alvásstádiumban mindkét éjszakán. Az l. éjszakán a különböző típusok több mint 50%-át a K-alpha hullámok tették ki, ezek a legtöbbször az l. stádiumban voltak megfigyelhetőek. Felületes alváshoz gyakoribb K-alpha társult, az alvás mélyülésével a K-sigma relatív aránya növekedett; a 2. éjszakán a K-apha arány az összes K típus l/3-át adta. A gyakori ébredéseket csaknem mindig K-alpha aktivitás vezette be.

A CAP ráta (a CAP idő / teljes alvás idő) egészséges középkorúaknál 38,2 - 42,7% (152); esetünkben ez az arány 70% volt az első, és 63% a második éjszakán.

(Periodikus végtagmozgás zavart vagy alvás alatti légzészavart nem találtunk.)

4. Alvásfüggő fájdalmas erectio és basalis előagyi neuro-vascularis compressio

65 éves technikus betegünk házasságban élt. Anamnesise negatív volt. Elmondása szerint egész életében a „nők bálványa" volt nagy szexuális aktivitással, számos házasságon kívüli viszonnyal. Panaszai 55 éves korában kezdődtek: éjszakánként többször fájdalmas erectiókra ébredt. Ez egyre gyakrabban fordult elő, és egyre kínzóbb fájdalom kísérte. A fájdalmas erectio éjszakánként 3- 5 alkalommal is megjelent. A fájdalom szétterjedt a gáttájon, derékon, medencében, combokon; lokalizálni nehezen lehetett. A fájdalom idején penise érzéketlenné vált, „mint a fa". Amint felébredt, az erectio eltűnt. Kezdetben az erectio szűntével a fájdalom is azonnal elmúlt, később órákig, vagy még tovább is fennmaradt. Hogy elkerülje a kellemetlen tüneteket, szexuális aktivitását növelte: partnereket keresett és masturbált; de mindez nem segített. Urológusok, sebészek és pszichiáterek vizsgálták. Talán a nehezen lokalizálható, a gáttájékra is ráterjedő fájdalom volt az oka, hogy panaszai jelentkezése után két ill. három évvel urológiai sebészeti beavatkozásokon esett

át: a prostata transurethralis resectióját végezték el, bár vizeletretentiója nem volt, és analis fissura miatt is megoperálták.

Somaticus statusában - beleértve a neurológiai, urológiai és proctologiai vizsgálatot is, eltérés nem volt. Hangulata nyomott volt, ingerlékeny, nyugtalan; suicid gondolatokkal foglalkozott. A rutin laboratóriumi vizsgálatok, pajzsmirigy functiok, serum prolactin normál határok között voltak, a teljes gerinc MR enyhe, gyöki - vagy gerincvelő compressiót nem okozó - degeneratív eltéréseket mutatott.

A phallographiával kiegészített éjszakai poliszomnográfia (Brain-quick System III MS-40) töredezett éjszakai alvást mutatott viszonylag kevés REM alvással (táblázat). A poliszomnográfiás elemzés szerint az erectiók 1- 7 perccel a REM alvás kezdete után jelentkeztek, az első vizsgálatnál összesen három alkalommal, az éjszaka második felében. Az erectiók tartama 3, 8 és 5 perc volt. Az EEG-n ébredési reakció kísérte őket, majd a páciens teljesen felébredt a REM alvásból; ekkor az erectio hirtelen megszűnt. A megismételt éjszakai poliszomnográfiás vizsgálatok hasonló eredményt adtak. A klinikai kép és az alvásvizsgálatok eredménye alapján betegségét alvásfüggő fájdalmas erectiónak tartottuk.

Az agyi MRI a bal hypothalamus antero- laterális felszínének a bal a. cerebri posterior által okozott neurovascularis compressióját mutatta (10. ábra).

Kezelésében metoprolol és clozapine hatástalannak bizonyult, clonazepam paradox módon növelte a fájdalmas erectiok számát. Este l0 mg clomipramin hatására már az első gyógyszerbevétel után panaszmentessé vált - később az adagot 25, 50 és 75 mg-ra kellett emelni a panaszok exaceratiója miatt. Végül a mellékhatások további emelést már nem tettek lehetővé; panaszai visszatértek; további kontrollra nem volt mód.

Poliszomnográfiás adatok (phallográphiával) az alvásfüggő fájdalmas erectioban szenvedő beteg vizsgált éjszakáján

	perc	%
Ágyban töltött idő	452	100
Teljes alvásidő	343	76
Ágyban ébren töltött idő	109	24
I. alvásstádium	21	5
II.alvásstádium	241	53
III. alvásstádium	17	4
IV. alvásstádium	21	5
REM alvás	43	9
Alvás látencia	14	
Ébredések száma	22	
Ez erectiós epizódok száma	3	
Az erectiok átlagos tartama (Min)	5,3	

MEGBESZÉLÉS

Acut stroke: Más közlésekhez hasonlóan (13- 15, 40, 60, 142), a cerebro-vascularis inzultus utáni acut szakban a betegek 64- 70%-ában kóros alvási apnoe frekvenciát találtam (1/a). Ez a gyakoriság jelentősen meghaladja az obstruktív alvási apnoe szindróma közölt átlag népességbeli prevalencia értékekeit, az idősebb korcsoportok magasabb prevalenciáját is figyelembe véve (19, 135, 148).

Az ischaemiás csoportban, a szélütés tüneteinek klinikai javulása mellett, az alvási apnoék gyakorisága és súlyossága a 3 hónapos kontroll időpontjában lényegében megegyezett az acut szakban mért értékekkel. E betegek körében a hangos horkolás, amely az obstruktív alvási apnoe szindróma egyik kardinális tünete (143), gyakori volt a stroke előtt is. Az agyvérzéses csoportban az alvási apnoe gyakorisága és súlyossága, az egyéb klinikai tünetekhez hasonlóan, a 3 hónapos kontroll időpontjára jelentősen javult. Náluk ritkán fordult elő hangos horkolás a cerebro-vascularis katasztrófa előtt.

Agyvérzéses betegek egy másik csoportjának 40 napos prospektív vizsgálata (1/b) szintén az acut szakban észlelt alvási apnoe javulását mutatta. Ez a rövidebb követési idő alatt is észlelt javulás szintén arányos volt a klinikai tünetek NIHSS szerinti javulásával.

A vizsgálatok eredményei úgy értelmezhetőek, hogy agyi állományvérzésben az alvási apnoék valószínűleg az acut agyi katasztrófa – térszűkület, légzésszabályozó területek funkciózavara, vegetatív változások - tünetei, amelyek a többi klinikai tünettel együtt javulhatnak. Az agyvérzésben talált apnoe-javulás adatát más oldalról támasztják alá azok a sporadikus közlések, amelyek agyi - elsősorban agytörzsi - térfoglaló folyamatokaban kimutatott alvás alatti légzészavarokról, gyakori obstruktív és centrális apnoékról számolnak be (75, 78, 84, 103).

Ischaemiás stroke-ban az obstruktív alvási apnoe szindróma kísérő szindróma, amely az agyi katasztrófát nagyrészt megelőzi, mint feltehető stroke rizikótényező (53, 133, 134, 138, 205), és a stroke tüneteinek javulása ellenére is változatlanul fennmarad. Ebből következik, hogy hosszú távú alvási apnoe kezelés - CPAP és továbbfejlesztett változatai - lesz szükséges (a vizsgált ischaemiás inzultuson átesett obstruktív alvási apnoe szindrómás személyek közül tudomásom szerint ma 8-an használnak CPAP készüléket). Az agyvérzés acut szakában észlelt alvás alatti légzészavar viszont átmeneti kezelést igényelhet, de valószínű, hogy a többi tünet javulásával együtt javulni fog.

Irodalmi adatok szerint (202) agyvérzésben múló pitvarfibrilláció alakulhat ki, amely az acut szakban jelenik meg és néhány napon belül eltűnik. Ennek egyik oka az alvási apnoe is lehet (52).

Három hónapos követési eredményeim nem erősítették meg azt a - más metodikával nyert - adatot (60), hogy az alvási apnoés csoportban a túlélők stroke kimenetele rosszabb lenne. Viszont a jelen vizsgálatban a néhány héten belül elhúnytak között gyakori volt a súlyos alvási apnoe, ez a kóros számú alvási apnoe negatív prognosztikai értéke mellett szól.

A számításba veendő tényezők számához viszonyított vizsgált betegszám aránylag kicsiny volt. Ezért, a téves következtetések elkerülése céljából, a statisztikai értékeléskor kritikus p értéket 0,0005-re helyeztük. Másrészt, figyelembe véve, hogy az irodalomban egyelőre csak szórványosan találhatók hasonló kérdések eldöntésére tervezett vizsgálatok, beszámoltam a csupán tendenciaként észlelt összefüggésekről is.

Epidemiológiai vizsgálatok alapján is munkahipotézisül fogadható el, hogy vizsgálatomban a MESAM IV-gyel érzékelt oxigén desaturatiós események statisztikailag túlnyomó többsége obstruktív alvási apnoe volt (6,

14, 23, 138, 142), de tudatában kell lennünk, hogy a poliszomnográfia pontosabb és differenciáltabb adatokat nyújt; az újabb alvással kapcsolatos publikációk általában erre támaszkodnak.

A MESAM IV rendszer használatát a szűrő jellegű vizsgálatok elvégzésében a kényszer- lehetőség diktálta: a nagyszámú, többségében időhöz kötött vizsgálathoz sem éjszakai szakasszisztens, sem szabad alváslabor kapacitás sem poliszomnogáfiás készülék nem állt rendelkezésre.

Az alvási apnoe szűrését egyébként gazdagabb országokban is hasonlóan tervezik: első lépésben nem használnak poliszomnográfiát; csupán az alvási apnoe komolyabb gyanúja - néhány csatornás hordozható készülék pozitív lelete, súlyos klinikai tünetek - esetén kerül rá sor. Tekintettel az alvásvizsgálatok ágy-, szakképzett személyzet-, műszerigényére, a szűrővizsgálatokban jövő útját is az ambuláns vizsgálatot lehetővé tevő hordozható, többcsatornás, alvásstádiumot is vizsgálni képes készülékek jelentik.

Myasthenia gravis: Az alvás alatti légzés sajátosságaiból - REM alatt - a rekesz és a szemmozgatók kivételével - teljes, a többi alvásstádiumban részleges izomellazulás; a légzés chemoreceptor vezérlése, a chemoreceptorok érzékenységének alvás alatti csökkenése, a garat tágassága szempontjából hátrányos fekvő testhelyzet - következik, hogy a légzésben részt vevő izomzat károsodása alvás alatt fokozottan érvényesül. Erre utalnak a különböző izombetegségekben megfigyelt alvás alatti légzészavarok, és valószínűleg nagy részben ezzel függ össze az izomdystrophiás gyermekek nappali aluszékonyság szindrómája (115), valamint a myastheniás légzési krízisek - a plasmapheresis kezelés bevezetése előtti időszakban - személyesen, éveken át megfigyelt - és ügyeletben ellátott - halmozódása az éjszaka második felében, a REM alvás idején.

A jelen vizsgálat kis esetszáma, amit az említetett veszteség magyaráz, statisztikai feldolgozást nem tett lehetővé. Így is mutatkozott azonban az a tendencia, hogy a myastheniás férfiak légzési paraméterei, különösen az átlagos oxigén desaturatios index, meghaladták a speciálisan választott (klinikailag alvási apnoe szindróma gyanúját keltő) kontrollcsoport megfelelő paramétereit is. A nappali légzészavart nem mutató, kezelt myastheniás férfiak között az átlagos oxigén desaturatios index 20 felett volt; amit kóros átlagos horkolási index kísért. Különösen magas, csaknem 30 volt az átlagos oxigén desaturatios index a bulbáris myastheniás férfiak csoportjában. Tizennégyből 10 (nem bulbáris -) myastheniás és 6-ból 6 bulbáris myastheniás férfi oxigén desaturatiós indexből következtetett alvási apnoe gyakorisága volt kóros, óránként 10 felett.

A bulbáris myastheniás férfiak gyakori alvási apnoe-érintettsége egybecseng azzal a leírt tapasztalattal, hogy a bulbaris myasthenia hajlamosít a myastheniás légzési krízisre, a súlyos bulbáris myastheniás szindróma önmagában krízist megelőző állapotnak tekintendő (186).

Az átlagos oxigén desaturatiós index a nők csoportjában a kontroll csoport átlagos értékei alatt maradt; a bulbáris myastheniások magas alvási apnoeszáma is csupán a férfi betegeknél mutatkozott. A nők "védettségének" ténye megerősítést igényel; mechanizmusa nem világos.

Az alvás alatti légzés zavarának igazolásához elegendő volt a MESAM IV rendszer; pontos jellegének tisztázásához azonban nem. A kóros oxigén desaturatios indexet kísérő magas horkolási index a myastheniás csoportban ugyan az apnoék obstruktív jellege mellett szólt, de ez nem bizonyító értékű adat; szükség lenne poliszomnográfiára. Ez azt is tisztázná, hogy az apnoék mely alvásstádiumokban halmozódnak és esetleg milyen egyéb légzészavart - nem feltétlenül apnoés jellegűt - fednek.

A myasthenia gravis és az alvási apnoék vonatkozásában az irodalom megosztott. Egyes vizsgálók alkalmas légzési poliszomnográfiával a centrális

apnoék (pseudo- centrális; vagy centrális cholinerg deficitből adódó valódi centrális) túlsúlyát találták (144, 179). Mások myastheniában keverten találtak kóros számú centrális és obstruktív alvási apnoékat (5). Ismét mások az alvás alatti légzészavart ritkának és jelentéktelennek ítélték a nappali légzés szempontjából klinikailag tünetmentes myastheniások csoportjában (110; Juhász János, szóbeli közlés).

A myastheniában - a jelen vizsgálat szerint - gyakori alvási apnoe felveti a myastheniás légzészavar - alvási apnoe- légzési crisis kapcsolatának kérdését. Feltételezem, hogy az alvási apnoék gyakoribbá válása a légzési krízis előjele.

A jelen eredményeket és ezt a hypothesist megerősítő vagy cáfoló további - még valóra nem váltott - lehetőség (az ehhez megfelelő állapotú) myastheniás betegek légzésvizsgálatának összehasonlítása gyógyszeres- ill. plasma apheresis kezelés előtt és után. Ez közvetlenül tisztázná, hogy a mastheniás légzészavar alvásban a neuro-muscularis állapot függvénye-e. Egyben választ adna arra a kérdésre, hogy az alvási apnoe szindrómás myastheniás betegeknek hatékonyabb antimyastheniás gyógyszerelésre vagy CPAP kezelésre van-e inkább szüksége alvás alatti légzésük javításához..

Vizsgálatom felhívja a figyelmet a kezelt, nappali légzészavarban nem szenvedő myastheniás betegek alvás alatti légzészavar-veszélyeztetettségére. Ez éjszakai légzésmonitorozást, a nappali légzés szempontjából tünetmentes neuro-muscularis betegek apnoe-szűrő vizsgálatait indokolja; különösen bulbáris myastheniás férfiaknál.

Insomnia és frontobasalis tumor: Betegünk insomniája mind a klasszikus, mind a mikrostrukturális sajátosságokban jól tükröződött. Felületes alvás, csökkent, ill. hiányzó REM alvás; gyakori K-komplexek az l. stádiumban; az egyébként szinte soha nem látott K-alpha komplexek jelenléte fokozott

arousal szintre utalóan (66, 67, 148), magas CAP-ráta, ami az alvás nagyfokú instabilitását mutatja.

MR vizsgálattal a nagyon kis anatómiai részletek nem azonosíthatóak ugyan, de az alvásszabályozásban résztvevő struktúrák normális elhelyezkedésének ismerete és a jól látható nagyobb anatómiai tájékozódási pontok alapján - gyrus rectus, comissura anterior, corpus callosum és striatum – a kis képletek hozzávetőlegesen lokalizálhatók a képeken. A tumor valószínűleg infiltrálta és komprimálta a basalis előagyi hypnogén régiót és megérintette, így talán irritálta az ébresztő központokat. Ezek alapján valószínű, hogy ennek az insomniának a frontobasalis tumor az oka, az insomnia a tumor tünete, "góctünet". A daganat a kísérő psychopathologiai szindrómát is okozhatja, és feltehető, hogy a depressiv- paranoid kép kapcsolatban áll az insomniával is.

Alvásfüggő fájdalmas erectio: Az észlelt szindróma megfelelt az alvásfüggő fájdalmas erectio kritériumainak (4). Mint más közölt esetekben (45), betegünk alvása is szaggatott volt alacsony REM-alvás aránnyal; erectiói REM alváshoz társultak. Abban tért el az egyéb leírt esetektől, hogy míg mások fájdalmas erectiói a felébredés után is órákig fennmaradtak (29); a mi betegünk erectiói ébredéskor hirtelen megszűntek.

A nehezen lokalizálható fájdalom alapján indikált urológiai sebészeti beavatkozások felvetik, hogy a nem diagnosztizált fájdalmas parasomnia inadekvát sebészeti beavatkozásokhoz is vezethet.

Az egyik etiológiai lehetőség, hogy a fájdalom a szabályozó központok hiperfunkciója révén kialakuló, REM alvás alatt fokozottá váló erectilis aktivitás következménye. Ilyen túlműködés mellett szól a beteg által közölt, fokozott nappali szexuális aktivitás; azonban alvás alatti fájdalmas erectiói mindössze 3-8 percig tartottak, és ez a fenti értelmezést nem támasztja alá. Az alvásfüggő fájdalmas erectio mások által felvetett pszichoszomatikus eredete (29) mellett szól a betegünknél észlelt pszichopathológiai tünetegyüttes. Viszont a fájdalmas erectiók alvás alatti megjelenése, a vegetatív állapotú betegek alvásfüggő

erectióinak fennmaradása (128), valamint az alvás előtti szexuális aktivitástól függetlenül jelentkező panasz mind a mi betegünknél, mind más esetekben (205), valószínűtlenné teszi a szindróma pszichológiai eredetét. A clomipramin kis adagjának azonnali hatása alapján elvethető a feltevés, hogy a gyógyszer antidepressiv hatása szűntette volna meg a panaszokat.

Feltételezhető, hogy a fiziológiás erectiót patkányban az emberével analóg agyi területek szabályozzák. Az állatkísérletes eredményeket figyelembevéve valószínűnek látszik, hogy a laterális praeopticus area diszfunkciója szerepelhet az alvásfüggő fájdalmas erectio patofiziológiájában.

Tudomásunk szerint az eddig közölt alvásfüggő fájdalmas erectio esetekben nem végeztek agyi képalkotó vizsgálatot. A megismert állatkísérletes adatok miatt döntöttünk úgy, hogy ezt elvégezzük: a laterális praeopticus area neuro-vascularis compressióját találtuk.

Egyéb neuro-vascularis compressiós szindrómákban általánosan elfogadott nézet, hogy a rendellenes lokalizációjú agyi ér az érintett struktúrákban irritatiot vagy károsodást hozhat létre, ami működészavarhoz vezethet. Elfogadott, hogy a nervus trigeminus vagy a Gasser dúc neuro-vascularis compressiója az ismeretlen mechanizmusú, szabálytalanul fellépő trigeminus neuralgiát okozza. Úgy véljük, hogy az a. cerebri posterior, amely betegünknél jól láthatóan összenyomja a basalis előagy alsó felszínét, állandóan stimulálva, vagy károsítva azt, alvásfüggő fájdalmas erectiót okozhatott. Erre végső bizonyítékként a neuro-vascularis compressiót megszűntető műtét szolgálhatna. Ahhoz azonban, hogy ilyet indikáljunk, további megerősítő tanulmányokra van szükség.

A heterogén eseteket és betegségcsoportokat a mindegyikükben kimutatható alvászavar foglalja egységbe.

Munkám a konkrét következtetéseken kívül illusztrációként arra szolgál, hogy az alvást, az alvásreguláció esetleges speciális zavarát és az

alvásvizsgálatokat a klinikai gondolkodásban nagyobb szerephez juttassa. Felhívja a figyelmet arra, hogy bizonyos alvászavarok neurológiai betegségre utalhatnak, hogy egyes neurológiai betegségek alvás alatt eltérő, vagy súlyosabb tüneteket mutathatnak, mint éber állapotban, hogy az alvásvizsgálat a neurológiai betegségek jellemzésében, a károsodások lokalizálásában segíthet.

A neurológiai betegség és az alvás kapcsolatára példák a Parkinson kór és a multiszisztémás atrophia, amelyeket a REM magatartászavar jellemzően, sokszor évekkel megelőz. Az utóbbi l-2 évben figyelték meg, hogy a Parkinson kór kezelésében használatos új típusú dopaminagonsiták rövid, ellenállhatatlan alvási rohamokat okoznak. Ismert a cluster fejfájás szoros kapcsolódása a REM alvással, csupán ennek eredete nem világos. A hypnic headache szindróma mindig azonos alvásórában ébreszt. A Niemann-Pick kór C variánsa izolált cataplexiához vezet, a botulismust súlyos álmatlanság is kíséri. E szórványos megfigyelések elemzése és értelmezése mind az alapbetegség, mind a kísérő alvászavar pathomechanizmusához adalékokat nyújthat.

A feldolgozott betegségekben ilyen elemzésekre tettem kísérletet.

Acut ischaemiás és haemorrhagiás stroke-ban az alvás alatti légzés megváltozik: az acut szakban az esetek kb. 65%-ában kóros számú alvási apnoe észlelhető. Ez vérzéses stroke-ban az egyéb stroke- tünetekkel kb. egyenlő eséllyel változó következmény; oka a centrális légzésszabályozás acut károsodása. Ischaemiás stroke-ban az alvási apnoe szindróma valószínűleg inkább rizikótényező, amely agyi vérkeringési zavarok kialakulására hajlamosít. - A generalizált és bulbáris myasthenia alvás alatti légzészavarhoz, apnoékhoz vezethet akkor is, ha a nappali izomgyengeség mértéke alapján ez nem jósolható, és nappali légzészavarra utaló klinikai tünet nincs. Ezért e betegcsoport alvás alatti szűrővizsgálata indokolt. - Az insomniás betegnél álmatlanság volt az agydaganat szinte egyetlen tünete, amit az alváskeltő basalis előagyi struktúrák károsodása okozott. Az insomnia elemzése és kivizsgálása tette lehetővé a neurológiai diagnózis tisztázását. - Az eddig ismeretlen eredetű alvásfüggő fájdalmas erectio - úgy tűnik - a laterális preoptikus area neuro-vascularis

compressiójának tünete, és valószínű, hogy e terület károsodása a szexuális magatartást éber állapotban is befolyásolja. -

KÖVETKEZTETÉSEK

A alvás élettanával kapcsolatos adatok arra utalnak, hogy egyes alvás rendellenességek körülírt agyi károsodásokkal és neurológiai betegségekkel függhetnek össze, részben azok tünetei lehetnek. Munkámban ilyen példákat kerestem.

Irodalmi adatokkal egybehangzóan azt találtam, hogy acut cerebro-vasculkaris inzultusban, a betegek közel 2/3-ában kóros számú alvási apnoe mutatható ki. A legsúlyosabb alvási apnoe a hátsó skálai stroke-okban fordult elő. Az acut cerebro-vasculáris betegeket, prospektív módon, alvási apnoe szempontjából követve kitűnt, hogy a vérzéses és ischaemiás csoport az alvási apnoék alakulása szerint is különválik: vérzésben az alvási apnoék száma/súlyossága az egyéb tünetekkel kb. egyenlő eséllyel javul; ischaemiás stroke-ban a 3 hónapos követési idő alatt változatlan marad. Ez arra utalhat, hogy agyvérzésben az alvási apnoe az acut laesionak inkább tünete; ischaemiás stroke-ban pedig kísérő - valószínűleg megelőző - és hajlamosító tényező. Ha az acut szakban kimutatható, általában nem múlik el, tehát tartós kezelést igényel. Vizsgált eseteim száma ahhoz kevés, hogy az alvási apnoe szindrómát, mint ischaemiás stroke-rizikótényezőt azonosítsam, saját vizsgálatom és számos, hasonló információt hordozó egyéb közlés azonban ebbe az irányba mutat.

Kezelt, nappali légzészavar klinikai tüneteit nem mutató, férfi myastheniás betegek alvási apnoe szűrővizsgálatával a betegek 3/4-énél, a bulbáris myastheniás férfiak mindegyikénél kóros alvási apnoe gyakoriságot találtam. Vizsgálatom alapján szükségesnek látszik a generalizált és a bulbáris myastheniás betegek alvás alatti megfigyelése és időszakos szűrésszerű légzésmonitorozása akkor is, ha nappali légzéspanasz vagy légzési rendellenesség ezt nem indokolja. Feltételezésem szerint az alvási apnoék gyakorivá válása myastheniás krízisveszélyre utal.

Az irodalomban elsőként írtunk le munkatársaimmal olyan klinikai esetet, ahol basalis előagyi tumor insomniához vezetett. E mefigyelésnek elméleti jelentőséget ad, hogy a basalis előagy alváskeltő functiojára vonatkozó - többnyire állatkísérleteken alapuló - alvásélettani ismeretet támaszt alá, klinikai vonzata pedig az a következtetés, hogy psychogén/pszichiátriai/környezeti tényezőkkel nem magyarázható insomniának neurológiai oka is lehet.

A fiziológiás alvás alatti erectio centrális regulációjára vonatkozó állatkísérletes adatok nyújtották a lehetőséget, hogy az alvásfüggő fájdalmas erectio nevű parasomnia mellső hypothalamustáji neuro-vascularis compressiójának oki szerepét, az irodalomban elsőként, munkatársaimmal, felvessük.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS:

- Dr. Halász Péter Professzor Úrnak a tanításért, a munka elkészítésében nyújtott fáradhatatlan és önzetlen segítségért, vezetésért és tanácsokért,
- Dr. Nagy Zoltán Professzor Úrnak, program- és témavezetőmnek a kitartó, sokirányú támogatásáért, tanításért;
- Dr. Simkó Alfréd Főorvos Úrnak, Dr. Szobor Albert Professzor Úrnak, Dr. Komoly Sámuel Tanár Úrnak, Dr. Geréby György Főorvos Urnak, akiknek osztályain korábban dolgoztam, a sok éves tanításért és többirányú - tárgyi, szellemi, szakmai segítségért;
- Dr. Janszky Józsefnek a dolgozat megírásában nyújtott önzetlen segítségért és a hasznos tanácsokért,
- Dr. Barsi Péternek, Bódizs Róbertnek, Vitrai Józsefnek, Dr Erdei Editnek és Clemens Zsófiának a munka egyes részei elkészítésében nyújtott hasznos konkrét és elméleti segítségükért;
- Dr. Láng Iringónak a psychológiai vizsgálat elvégzéséért;
- Dr. Rásonyi Györgynek és dr. Holló Andrásnak a támogatásért;
- Michel Billiard professzornak az alvásmedicinával kapcsolatos szemléletem alapvető alakításáért, Jörg Hermann Peter professzornak és Dr. Juhász János főorvosnak az alvási apnoéval kapcsolatos ismereteim bővítéséért, a segítségért;
- Köszönetet mondok Dr. Migléczi Györgynek, régi munkatársamnak, segítőtársamnak és barátomnak sok éves szakmai és emberi, önfeláldozó és önzetlen segítségéért;
- Édesanyámnak és András fiamnak.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Aboyans V, Lacroix P, Virot P, Tapie P, Cassat C, Rambaud G, Laskar M, Bensaid J. Sleep apnoea syndrome and the extent of atherosclerotic lesions in middle-aged men with myocardial infarction. Int Angiol 1999; 18: 70-3.
2. Abroug F, Dougui M, Knani J, Hmouda H, Belghith M, Khouaja F, Bouchoucha S. Syndrome d'apnées du sommeil et malformation d'Arnold-Chiari. Rev Mal Resp 1990; 7: 159-6l.
3. Albanese MA. Clarke WR. Adams HP Jr. Woolson RF. "Ensuring reliability of outcome measures in multicenter clinical trials of treatments for acute ischemic stroke. The program developed for the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)." Stroke 1994; 25(9): 1746-51.
4. American Sleep Disorders Association (ASDA): ICSD- International Classification of sleep disorders, revised. Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1997.
5. Amino A, Shiozawa Z, Nagasaka T, Shindo K, Ohashi K,Tsunoda S, Shintani S. Sleep apnoea in well-controlled myasthenia gravis and the effect of thymectomy. J Neurol 1998; 245(2): 77-80.
6. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W Partinen M, Telakivi T. Characteristics of obstructive and central sleep apnea in the elderly: an interim report. Biol Psychiatry 1987; 22: 741-50.
7. Andersson KE. Neurophysiology/pharmacology of erection. Int J Impot Res 2001; 13 (Suppl 3): S8-S17.
8. Askenasy JJ, Goldhammer I. Sleep apnoea as a feature of bulbar stroke. Stroke 1988; 19: 637-9.
9. Autret A, Lucas B, Henry-Lebras F, Toffol B. Symptomatic narcolepsies. Sleep 1994; 17: 521-24.
10. Bach JR, Wang, TG. : Pulmonary function and sleep disordered breathing in patients with traumatic tetraplegia: a longiutudinal study. Arch. Phys. Med Rehabil 1994; 75(3): 279-84.

11. Balthazart J, Absil P, Gerard M, Appeltants D, Ball GF. Appetitive and consummatory male sexual behavior in Japanese quail are differentially regulated by subregions of the preoptic medial nucleus. Neurosci 1998; 18(16): 6512-27.
12. Basile AS, Hanus L, Mendelson WB. Characterization of the hypnotic properties of oleamide. Neuroreport 1999; 10(5): 947-51.
13. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnoea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. Sleep 1999; 22: 217-23.
14. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnoea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. Neurology 1996; 47: 1167-73.
15. Bassetti C, Aldrich MS, Quint D Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes. A prospective study of 39 patients. Stroke 1997; 28: 1765-72.
16. Bassetti C, Mathis J, Gugger M, Lovblad KO, Hess CW. Parasomnia following paramedian thalamic stroke: a report of 12 patients. Ann Neurol 1996; 39(4): 471-480.
17. Berkowitz RG, Sun QJ, Chalmers J, Pilowsky PM.Respiratory activity of the rat posterior cricoarytenoid muscle. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997;106(11): 897- 901.
18. Besset A, Villemin E, Tafti M, Billiard M. Homeostatic process and sleep spindles in patients with sleep-maintenance insomnia: effect of partial (21 h) sleep deprivation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 107(2): 122-32.
19. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 144-8.
20. Bódizs R. Alvás, álom, bioritmusok. Medicina 2000.
21. Borbé1y AA, Tobler I. Endogenous Sleep-Promoting Substances and Sleep Regulation. Physiol Rev 1989; 69(2): 605-670.
22. Borbély AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1981; 51(5): 483-95.
23. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnea. Epidemiol Rev 1994; 16: 210-27.

24. Buijs, R. M. & Kalsbeek, A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. Nature Rev Neurosci 2001;2: 521-526.
25. Bulau P. Fuger J. Horn H. Validating rehabilitation after stroke. Nervenarzt 1994; 65(12): 836-40.
26. Butera RJ. Rinzel JR, Smith JC. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Bötzinger complex: I. Bursting pacemaker neurons. J Neurophysiol 1999; 82: 382-397.
27. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd , Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, Kales A, Vgontzas A, Stepanski E, Roth T. Clinical Diagnosis in 216 insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSM-IV Field Trial. Sleep 1994;17(7): 630-637.
28. Bye PT, Ellis ER, Issa FG, Donelly PM, Sullivan CE. Respiratory failure and sleep in neuromuscular disease. Thorax 1990; 45: 241-47.
29. Calvet U. Painful nocturnal erection. Sleep Medicine Reviews 1999;3: 47- 57.
30. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulabon. Cell 1999; 98: 437- 51.
31. Culebras A. Neuroanatomic and neurologic correlates of sleep disturbances. Neurology 1992; 42 (suppl 6): 19- 27.
32. Czeisler CA, Klerman EB. Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. Recent Prog Horm Res 1999; 54: 97-130.
33. Declerck AC, Arends J, Wauquier A. Phasic Events and clinical practice. Clin Neurol Nerosurg 1987; 89(2):152- 154.
34. Dexter JD. Relationship Between Sleep and Headache Syndromes. In: Handbook of Sleep Disorders. Ed.: Thorpy, M. J. Marcel Dekker Inc. 1990.
35. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. J Neurosci 1995; 15(5 Pt 1):3526- 38.
36. Driver C. The circadian clock in old Drosophila melanogaster. Biogerontology 2000;1(2):157- 62.

37. Droste DW, Ludemann P, Anders F, Kemeny V, Thomas M, Krauss JK, Ringelstein EB. Middle cerebral artery blood flow velocity, end-tidal pCO2 and blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and in healthy subjects during continuous positive airway pressure breathing. Neurol Res 1999; 21: 737- 41.
38. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, Blaschke TF. Vascular reactivity in obstructive sleep apnoea syndrome. Am J Resp Crit Care Med 2000; 161: 187-91.
39. Dunlap JC. Molecular Bases of Circadian Clocks. Cell 1999; 96: 271- 90.
40. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman, B. Investigating the Relationship Between Stroke and Obstructive Sleep Apnoea. Stroke 1996; 27: 401-7.
41. Economo C. Sleep as a problem of localization. J Nerv Ment Dis 1930; 71: 249-259.
42. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S, Korbett K, Byrne A, McAuley A, Palabrica. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. Neurology 1998; 51: 188-95.
43. Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE, Haas HL. Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. J Neurosci 2001; 21(23): 9273-9.
44. Esnaola S, Durán J, Infante RC, Rubio R, Fernández A. Diagnostic accuracy of a portable recording device (MESAM IV) in suspected obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 1996; 9: 2597- 605.
45. Ferini-Strambi L, Oldani A, Zucconi M. Sleep-related painful erections: clinical and polysomnographic features. J Sleep Res 1996; 5: 195-7
46. Feroah TR, Forster HV, Pan L, Wenninger J, Martino P, Rice T. Effect of slow wave and REM sleep on thyropharyngeus and stylopharyngeus activity during induced central apneas. Respir Physiol. 2001; 124(2): 129- 40.
47. Ferrara M, Gennaro Ld, Bertini M. Selective Slow-Wave Sleep (SWS) Deprivation and SWS Rebound: Do We Need a Fixed SWS Amount per Night? Sleep Research Online 1999; 2(1): 5-19. http://www.sro.org/1999/ferrara/l5/.
48. Fischer C, Gross J, Zilch J. A cycle of penile erections synchronous with dreaming (REM) sleep. Arch Gen Psychiat 1965; 12: 29- 45.

49. Fish DR, Sawyers Diane, Allen PJ, Blackie JD, Lees AJ, Marsden CD. The Effect of Sleep in the Dyskinetic Movements of Parkinson's Disease, Gilles de la Tourette Syndrome, Huntington's Disease and Torsion Dystonia. Arch Neurol 1991; 48: 210-214.
50. Flavell H, Marshall R, Thornton AT, Clements PL, Antic R, McEvoy RD. Hypoxia episodes during sleep in high tetraplegia. Arch Phys Med Rehabil 1992; 73(7): 623-7.
51. Fletcher EC, Goodnight White S, Munafo D, Miller CC, Luckett R, Qian W. Rate of oxyhemoglobin desaturation in obstructive versus nonobstructive apnea. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 657- 60.
52. Fletcher EC. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular morbidity. Monaldi Arch Chest Dis 1996; 51: 77- 80.
53. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. Am J Med 1995; 98: 118- 28.
54. Foulkes NS, Cermakian N, Whitmore D, Sassone-Corsi P. Rhythmic transcription: the molecular basis of oscillatory melatonin synthesis. Novartis Foundation Symposium 2000; 227: 5- 14.
55. Friedlander AH, Friedlander IK, Yueh R, Littner MR. The prevalence of carotid atheromas seen on panoramic radiographs of patients with obstructive sleep apnoea and their relation to risk factors for atherosclerosis. J Oral Maxillofac Surg 1999; 57: 516- 21.
56. Galasko D, Kwo On Yuen PF, Thal L. Intracranial mass lesions associated with late-onset pychosis and depression. Psychiatr Clin North Am 1988; 11(1): 151- 66.
57. Giuliano F, Allard J. Dopamine and sexual function. Int J Impot Res 2001; 13(Suppl 3): S18- 28.
58. Giuliano F, Rampin O. Central neural regulation of penile erection. Neurosci Biobehav Rev 2000; 24(5): 517- 33.
59. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. Arch Neurol 1989; 46(6): 660- 2.
60. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J Verhulst S. Sleep-Disordered Breathing and Poor Functional Outcome After Stroke. Stroke 1996; 27: 252- 259.

61. Gordo MA, Recio J, Sánchez-Barceló EJ. Decreased sleep quality in patients suffering from retinitis pigmentosa. J Sleep Res 2001; 10(2): 159.
62. Gottesmann, C. The neurophysiology of sleep and waking: intracerebral connections, functioning and ascending influences of the medulla oblongata. Prog Neurobiol 1999; 59(1): 1-54.
63. Gritti I, Marioni M, Mancia M. GABAergic and cholinergic basal forebrain and preoptic anterior hypothalamic projections to the mediodorsal nucleus of the thalamus in the cat. Neuroscience 1998; 85 (1): 149-178.
64. Guilleminault C, Stoohs R, Quera-Salva MA. Sleep-related obstructive and nonobstructive apneas and neurologic disorders. Neurology 1992; 42(7 Suppl 6): 53-60.
65. Halász P, Janszky J. Alvászavarok In: A Pszichiátria magyar kézikönyve Szerk.: Füredi J. Medicina 1998; p 63.
66. Halász P, Ujszászi J. Spectral features of evoked micro-arousals. In: Terzano MG, Halász P, Declerck AC (eds). Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep. New York: Raven Press 1991; 85- 100.
67. Halász P. Hierarchy of Micro-Arousals and the Microstructure of Slow Wave Sleep. Clinical Neurophysiology 1998; 28: 461- 75.
68. Hedner J, Calson J, Rangenmark C, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in patients with sleep apnoea. J Sleep Res 1994; 3 (Suppl l): 101.
69. Heywood P, Murphy K, Corfield DR, Morrell MJ, Howard RS, Guz A: Control of breathing in man; insights from the ’locked in’ syndrome. Respir Physiol 1996; 106(l):13- 0.
70. Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. Science 1975; 189(4196): 55-8.
71. Honda K, Komoda Y, Nishida S, Nagasaki H, Higashi A, Uchizono K, Inoue I. Uridine as an active component of sleep-promoting substance: its effects on nocturnal sleep in rats. Neurosci Res 1984; 1(4): 234-52.
72. Honda K, KomodaY, Inoue S. Oxidized glutathione regulatea physiological sleep in unrestrained rats. Brain Res 1994; 632 (2): 253- 58.

73. Honda Y, Asaka A, Tanaka Y, Juji T. Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. Sleep Res 1983; 12: 54.
74. Hudgel DW, Devadatta P, Quadri M, Sioson ER, Hamilton H. Mechanism of sleep-induced periodic breathing in convalescing stroke patients and healthy elderly subjects. Chest 1993; 104:1503- 10.
75. Hui SH, Wing YK, Poon W, Chan YL, Buckley TA. Alveolar hypoventilation syndrome in brainstem glioma with improvement after surgical resection. Chest 2000;118(1): 266- 8.
76. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. Arch Neurol 199 ; 49(4): 401-6.
77. Inamorato E, Minatti-Hannuch S NN, Zukerman E. The role of sleep in migraine attacks. Arq Neuropsiquiatr 1993; 51(4): 429- 32.
78. Ito K, Murofushi T, Mizuno M, Semba T. Pediatric brain stem gliomas with the predominant symptom of sleep apnea. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1996;37(1): 53-64.
79. Ivanchenko, M., Stanewsky, R. and Giebultowicz, J. Circadian photoreception in Drosophila: Functions of cryptochrome in peripheral and central clocks. J Biol Rhythms 2001; 16: 205- 215.
80. Janszky J , Szűcs A, Halász P, Borbély CS, Holló A, Barsi P, Mirnics Z. Orgasmic aura originates from the right hemisphere. Neurology 2002; 58(2): 302- 4.
81. Janszky J. Az obstruktív alvási apnoe és a hypertónia. In: Köves P szerk: Az obstruktív alvási apnoe szindróma. Springer Budapest 1997.
82. John J, Ming-Fung Wu, Siegel JM. Systemic Administration of Hypocretin-1 Reduces Cataplexy and Normalizes Sleep and waking Durations in Narcoleptic Dogs. Sleep Research Online 2000; 3(1): 23- 28. Http://www.sro.org/2000/John/23/
83. Jones BE. The organization of central cholinergic systems and their functional importance in sleep-waking states. Prog Brain Res 1993; 98: 61-71.
84. Juan G, Ramon M, Ciscar MA, Garcia B, Lloret T, Cervello MA, Marin J.Acute respiratory insufficiency as initial manifestation of brain stem lesions. Arch Bronconeumol 1999;35(11): 560-3.
85. Jouvet M. Paradoxical sleep mechanisms. Sleep 1994; 17(BSuppl): 577-83.

86. Karacan I, Hursch CJ, William RI, Thornby JI. Some characteristic of nocturnal penile tumescence in young adults. Arch Gen Psych 197 ; 26: 351- 56.
87. Kilduff TS, Peyron C. The hypocretinl-orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. Trends Neurosci 2000; 23(8): 359- 65.
88. Kiss I. Az obstruktív alvási apnoe szerepe és jelentősége belgyógyászati betegségekben. In: Köves P szerk: Az obstruktív alvási apnoe szindróma. 1997; Springer Budapest.
89. Klingelhöfer J, Hajak G, Sander D, Schulz Varszegi M, Rüther E, Conrad B. Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnoea syndrome. Stroke 1992; 23: 1427- 33.
90. Kohyama J, Tachibana N, Taniguchi M. Development of REM sleep atonia. Acta Neurol Scand 1999; 99(6):368-73 .
91. Koyama Y, Hayaishi O. Firing of neurons in the preoptic/anterior hypothalamic areas in rat: its possible involvement in slow wave sleep and paradoxical sleep. Neurosci Res 1994; 19(1): 31-38.
92. Köves P. Alvás-ébrenléti viszonyok vizsgálata többműszakos munkakörökben. Kandidátusi értekezés 1993.
93. Köves P, Szakács Z. Prevalence of OSAS in 3500 men in Hungary: the real need for CPAP treatment. Sleep Research Online suppl 1999; 1(2): 388.
94. Köves P. Az obsrtuktiv alvási apnoe alvásfiziológiai alapjai. In:Az obstruktiv alvási apnoe szindroma. Szerk: Köves P. 1997; Springer Budapest.
95. Köves P.: Az obstruktív alvási apnoe szindróma klinikuma. In: Az obstruktiv alvási apnoe szindroma. Szerk: Köves P. Springer Budapest 1997.
96. Köves P: Az alvás- és ébrenléti zavarok epidemiológiája. in: Novak M: Az alvás- és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája (pp 15-41) 2000; Okker, Budapest.
97. Krueger JM, Obál F Jr, Johannsen L, Cady AB, Tóth L. Endogenous Slow-Wave Sleep Substances: A Review. In: Waquier, A., Dugovic, A., Radulovacki, M. (eds.). Slow-Wave Sleep: Physiological, Pharmacological and Functional Aspects. 1989; Raven Press, New York, 75-90.
98. Kryger MH. Snoring: a public health hazard? Chest 1993; 104(1): 2- 3.
99. Kubicki S; Herrmann WM. The future of computer-assisted investigation of the polysomnogram: sleep microstructure. J Clin Neurophysiol 1996; 13(4): 285- 294.

100. Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, Mohr A, Stöter C, Wolf KJ, Herrmann WM. A new concept for melatonin deficit: on pineai calcification and melatonin excretion. Neuropsychopharmacology 1999; 21(6): 765- 72.

101. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. BMJ (Clinical Research Ed.) 2000; 320(7233): 479- 82.

102. Lavie P, Pratt H, Scharf B, Peled R, Brown J. Localized pontine lesion: nearly total absence of REM sleep. Neurology 1984; 34(1): 118- 120.

103. Lee DK, Wahl GW, Swinburne AJ, Fedullo AJ. Recurrent acoustic neuroma presenting as central alveolar hypoventilation. Chest 1994; 105(3): 949- 50.

104. Lerner RA, Siuzdak G, Prospero-Garcia O, Henriksen SJ, Boger DL, Cravatt BF. Cerebrodiene: a brain lipid isolated from sleep-deprived cats. Proc Natl Acad Sci 1994; 91(20): 9505- 8.

105. Li Y, Kaneko T, Mizuno N. Collateral projections of nucleus raphe dorsalis neurones to the caudate-putamen and region around the nucleus raphe magnus and nucleus reticularis gigantocellularis pars a in the rat. Neuroscience Letters 2001; 299: 33- 36.

106. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X-Y, Qiu XH, de Jong PJ, Nishino S, Mignot E. The REM sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor gene. Cell 1999; 98: 365- 76.

107. Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuize J, Hofman MA, Swaab DF. Decreased melatonin level in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon 4/4 genotype. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(1): 323-7.

108. Lopez HH, Ettenberg A. Dopamine antagonism attenuates the unconditioned incentive value of estrous female cues. Pharmacol Biochem Behav 2001; 68(3): 411- 6.

109. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. Stroke 1994; 25(11): 2220- 6.

110. Manni R, Piccolo G, Sartori I, Castelnovo G, Raiola E, Lombardi M, Cerveri I, Fanfulla F, Tartara A. Breathing during sleep in myasthenia gravis. Ital J Neurol Sci 1995; 16(9): 589-94.

111. Mariotti M, Gritti I, Mancia M. Basal forebrain-thalamic regulation of synchronizing processes: Anatomo-Functional correlation. J Sleep Res 1994; 3(Suppl. 1):159.

112. McGinty DJ, Sterman MB. Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. Science 1968; 160(833): 1253- 1255.

113. McGranaghan P, Piggins H. Orexin A-like immunoreactivity in the hypothalamus and thalamus of the Syrian hamster (Mesocricetus auratus) and Siberian hamster (Phodopus sungorus), with special reference to circadian structures. Brain Res 2001; 904(2): 234- 44.

114. McKenna KE. Some proposals regarding the organization of the central nervous system control of penile erection. Neurosci Biobehav Rev 2000; 24(5): 535- 40.

115. Mechler F. A Duchenne típusú izomdystrophia pathogenezisének néhány kérdése. Doktori értekezés 1989. p 22- 23.

116. Meston CM, Penny F, Frohlich MA. The Neurobiology of Sexual Function. Arch Gen Psych 2000; 57: 1012- 30.

117. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. Neurology 1998; 50(2 Suppl 1): S16- 22.

118. Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1995; 76 (1): 71- 6.

119. Monti JM, Cardinali DP. A Critical Assessment of the Melatonin Effect on Sleep in Humans. Biol Signals Recept 2000; 9(6): 328- 39.

120. Montplaisir J. Petit D, Decary A, Masson H, Bedard MA, Panisset M, Remillard G, Gauthier S. Sleep and quantitative EEG in patients with progressive supranuclear palsy. 1997; Neurology 49(4): 999- 1003.

121. Moore RY., Silver R. Suprachiasmatic nucleus organization. Chronobiol Internat 1998; 15(5): 475-87.

122. Nauta WJH, Feirtag M. Fundamental Neuroanatomy. 1986; Freeman and Company, New York.

123. Nauta WJH. Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. J Neurophysiol 1946; 9: 285-316.

124. Neau JP, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. Acta Neurol Scand 1995; 92: 63- 8.

125. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. Stroke 1998; 29(1): 87- 93.

126. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers G, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. Lancet. 2000; 355(9197): 39- 40.

127. Nobili L, Schiavi G, Bozano E, de Carli F, Ferrillo F, Nobili F. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnoea syndrome. Clin Hemorheol Microcirc 2000; 22: 21-7.

128. Obál F Jr, Benedek G, Réti G, Obál F. Tonic hypnogenic effect of the olfactory tubercle. Exp Neurol 1980; 69: 202-208.

129. Ono S, Takahashi K. Jinnai K, Kanda F, Fukuoka Y, Kurisaki H, Mitake S, Inagaki T, Yamao T, Nagao K. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy: a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia. Neurology 1998; 50(2): 535- 8.

130. Oksenberg A, Arons E, Sazbon L, Mizrahi A, Radwan H. Sleep-Related Erections in Vegetative state Patients. Sleep 2000; 23: 953- 58

131. Paiva T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guilleminault C. Chronic headaches and sleep disorders. Arch Intern Med 1997; 157(15): 1701- 5.

132. Paiva T, Rosa A. The K-Complex Variability in Normal Subjects. In: Terzano MG, Halász P, Declerck AC, eds. Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep. New York: Raven Press 1991; 167- 184.

133. Palomäki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. Stroke 1991; 22: 1021- 5.

134. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnoea patients. Chest 1990; 97: 27- 32.

135. Partinen M, Telakivi T: Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 1992; 15(6 Suppl):S1- 4.

136. Partinen M. Cerebrovascular disorders and sleep. In: Handbook of Sleep Disorders. Ed.: Thorpy MJ. 1990; Marcel Dekker, Inc.

137. Peyron C, Tighe D, Van Den Pol A, De Lecea L, Heller H, Sutcliffe J, Kilduff T. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. J Neurosci 1998; 18: 9996-10015.

138. Philip P, Dealberto MJ, Dartigues JF, Guilleminault C, Bioulac B. Prevalence and correlates of nocturnal desaturations in a sample of elderly people. J Sleep Res 1997; 6: 264- 71.

139. Placidi F, Diomedi M, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Impairment of daytime cerebrovascular reactivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. J Sleep Res 1998; 7: 288- 92.

140. Pol AN, Minireview Narcolepsy: A Neurodegenerative Disease of the Hypocretin System? Neuron 2000; 27: 415– 418.

141. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Greene RW, McCarley W. Adenosine: A mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. Science 1997; 276(23): 1265.

142. Pressman MR, Schetman WR, Figueroa WG, Van Uitert B, Caplan HJ, Peterson DD. Transient ischemic attacks and minor stroke during sleep. Relationship to obstructive sleep apnoea syndrome. Stroke 1995; 26: 2361- 5.

143. Puvanendran K, Goh KL. From Snoring to Sleep Apnoea in a Singapore Population. Sleep Research Online http://www.sro.org/1999/Puvanendran. 1999; 2(1):11- 14.

144. Quera-Salva MA, Guilleminault C, Chevret S, Troche G, Fromageot C, Crowe McCann C, Stoos R, de Lattre J, Raphael JC, Gajdos P. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. Ann Neurol 1992; 31(1): 86- 92.

145. Qureshi AI, Christopher Winter W, Bliwise DL. Sleep fragmentation and morning cerebrovasomotor reactivity to hypercapnia. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1244-7.

146. Rakshi JS, Uema T, Ito K, Bailey DL, Morrish PK, Ashburner J, Dagher A, Jenkins IH, Friston KJ, Brooks DJ. Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease A 3D [18F]dopa-PET study. Brain 1999; 122(9): 1637- 1650.

147. Rauscher H, Popp W, Zwick H. Quantification of sleep disordered breathing by computerized analysis of oxymetry, heart rate and snoring. Eur Respir J 1991; 4: 655-59.

148. Raynal D, Montplaisir J, Dement WC: K-alpha events in hypersomniacs and normals. Sleep Res 1974; 3: 144-53.

149. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. National Institutes of Health Publication 204 US Government Printing Office Washington DC 1968.

150. Redline S, Young T. Epidemiology and natural history of obstructive sleep apnea. Ear Nose Throat J 1993; 72: 20-1.

151. Reese NB. Garda-Rill E, Skinner RD. The pedunculopontine nucleus-auditory input, arousal and pathophysiology. In Progress in Neurobiology 1995; 42: 105-133. Elsevier Science Ltd.

152. Reick M, Garcia JA, Dudley C, McKnight SL. NPAS2: An Analog of Clock Operative in the Mammalian Forebrain Science 2001; 193(5529): 506-9.

153. Reinke H, Wild JM. Identification and connections of inspiratory premotor neurons in songbirds and budgerigar. J Comp Neurol 1998; 391(2): 147-63.

154. Rensing L, Meyer-Grahle U, Ruoff P: Biological Timing and the Clock Metaphor: Oscillatory and Hourglass Mechanisms. Chronobiology International 2001; 18: 329- 369.

155. Richard I, PereonY, Guiheneu P, Noghues B, Perrouin-Vedrbe B, Mathe JF. Persistence of distal motor control in the locked in syndrome. Review of 11 patients. Paraplegia 1995; 33(11): 640- 6.

156. Rihs F, Mathis J, Gugger M, Hess CD. Screening für Schlafapnoe: klinische anwendung von Mesam IV und Apnoe-Check. Schweiz Med Wochenschr 1995; 995-1002.

157. Rosa AC, Parrino L, Terzano MG. Automatic detection of cyclic alternating pattern (CAP) sequences in sleep: preliminary results. Clin Neurophysiol 1999; 110(4): 585- 592.

158. Rubin P, Holm S, Friberg L, Videbech P, Andersen HS, Bendsen BB, Stromso N, Larsen JK, Lassen NA, Hemmingsen R. Altered modulation of prefrontal and subcortical brain activity in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform

disorder. A regional cerebral blood flow study. Arch Gen Psychiatry 1991; 48(11): 987-95.

159. Rye DB. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. Sleep 1997; 20(9): 757- 88.

160. Sachs, BD. Clark JT, Molloy AG, Bitran D, Holmes GM. Relation of grooming to sexual behavior in male rats. Physiol Behav 1988; 43: 637- 643.

161. Sachs BD. Contextual approaches to the physiology and classification of erectile function, erectile dysfunction, and sexual arousal. Neurosci Biobehav Rev 2000; 24(5): 541- 60.

162. Sahota PK, Dexter JD. Sleep and headache syndromes: a clinical review. Headache 1990; 30(2): 80- 4.

163. Sakurai T, Amemiya A, Ishü M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Tercett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexin and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell 1998; 92: 573- 85.

164. Sandyk R. AC pulsed electromagnetic fields-induced sexual arousal and penile erections in Parkinson's disease. Int J Neurosci 1999; 99(1-4): 139-49.

165. Scammell TE, Nishino S, Mignot E, Saper CB. Narcolepsy and low CSF orexin (hypocretin) concentration after a diencephalic stroke. Neurology 2001; 56: 1751-1753.

166. Schäfer H, Ewig S, Hasper E, Lüderitz B. Predictive diagnostic value of clinical assessment and nonlaboratory monitoring system recordings in patients with symptoms suggestive of obstructive sleep apnea syndrome. Respiration 1997; 64: 194-9.

167. Schmidt MH, Valatx JL, Sakai K, Fort P, Jouvet M. Role of the lateral preoptic area in sleep-related erectile mechanisms and sleep generation in the rat. J Neurosci 2000; 1;20(17): 6640- 7.

168. Semba K. Aminergic and cholinergic afferents to REM sleep induction regions of the pontine reticular formation in the rat. J Comp Neurol 1993; 330(4): 543- 56.

169. Shepard JW Jr: Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnoea. Clin Chest Med 1992; 13: 437- 58.

170. Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. J Neurosci 1998; 18 (12): 4705- 21.

171. Shweiki D. The physical imperative in circadian rhythm: a cytoskeleton-related physically resettable clock mechanism hypothesis. Med Hypoth 1999; 53(5): 413-20.

172. Siebler M, Nachtmann A. Cerebral hemodynamics in obstructive sleep apnoea. Chest 1993; 103: 1118-9.

173. Siegel J, Wang RY. Electroencephalographic, behavioral, and single-unit effects produced by stimulation of forebrain inhibitory structures in cats. Exp Neurol 1974; 42(1): 28-50.

174. Siegel JM. Narcolepsy: a key role for hypocretins (orexins). Cell 1999; 98(4): 409- 12.

175. Silver R, LeSauter J, Tresco PA, Lehman MN.A diffusable coupling signal from the transplanted suprasciasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. Nature 1996; 382: 810- 813.

176. Sleep syllabus. http://www.sleephomepages.org/sleepsyllabus/

177. Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 1991; 254(5032): 726-9.

178. Steininger TL, Stevens DR, Haas HL, McGinty DJ, Szymusiak R. Preoptic area inhibition of histaminergic tuberomammillary neurons in vitro. Sleep Res 1997; 26: 45.

179. Stepansky R, Weber G, Zeitlhofer J. Sleep apnea and cognitive dysfunction in myasthenia gravis. Acta Med Austriaca 1997; 24(3): 128- 31.

180. Steriade M, Deschenes M. The thalamus as a neuronal oscillator. Brain Res Rev 1999; 8: 1- 63.

181. Steriade M. Brain activation, then /1949/ and now: coherent fast rhytms in corticothalamic networks. Arch Ital Biol 1995; 134(1): 5- 20.

182. Sterman MB, Clemente CD. Forebrain inhibitory mechanisms: Cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. Exp Neurol 1962; 6: 91-102.

183. Sterman MB, Clemente CD. Forebrain inhibitory mechanisms: Sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. Exp Neurol 1962; 6: 103- 117.

184. Stoohs R, Guilleminault C. MESAM 4: an ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). Chest 1992; 101: 1221- 7.

185. Szakács Z. A humán alvás vizsgálatának módszertana. In: Novák M: Az alvás- és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája (pp 411- 436) Okker 000. Budapest.

186. Szobor A. Myasthenia gravis. (pp.103-108) Akadémia 1990. Budapest.

187. Szobor A. Myasthenia gravis. (pp.120-147) Akadémia 1990. Budapest.

188. Szűcs A. Időskori alvás és zavarai. In: Novák M: Az alvás- és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája (pp 357 - 366) Okker 2000. Budapest.

189. Szymusiak R, McGinty D. Sleep suppression following kainic acid-induced lesions of the basal forebrain. Exp Neurol 1986; 94(3): 598- 614.

190. Szymusiak R, McGinty D. Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats. Brain Res 1986; 370(1): 82- 92.

191. Szymusiak R, McGinty D. Sleep-waking discharge of basal forebrain projection neurons in cats. Brain Res Bull 1989; 22(2): 423- 430.

192. Szymusiak R. Magnocellular nuclei of the basal forebrain: substrates of sleep and arousal regulation. Sleep 1995; 18(6): 478- 500.

193. Terao A, Matsumura H, Saito M. Interleukin-1 induces slow-wave sleep at the prostaglandin D2-sensitive sleep-promoting zone in the rat brain. J Neurosci 1998; 18(16): 6599- 6607.

194. Terzano MG, Mancia D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. Sleep 1985; 8(2): 137- 145.

195. Thakkar MM, Ramesh V, Cape EG, Winston S, Strecker RE, Mccarley RW. REM Sleep Enhancement and Behavioral Cataplexy Following Orexin

(Hypocretin)-II Receptor Antisense Perfusion in the Pontine Reticular Formation. Sleep Research Online 1999; 2(4):113- 120. http://www.sro.org/1999/Thakkar/113/.

196. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM. Reduced Number of Hypocretin Clinical Study. Neuron 2000; 27(3): 469- 74.

197. Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D2 and sleep regulation. Biochim Biophys Acta 1999; 1436(3): 606- 15.

198. Usui S. Gradual changes in environmental light intensity and entrainment of circadian rhythms. Brain Dev 2000; 22 (Suppl 1): S61- 4.

199. Várdi-Visy K. Légzészavarok alvás alatt. Medicina 1996.

200. Várdi-Visy K. Szerk.: Novák Márta; Okker, Budapest, 2000.

201. Verse T, Pirsig W, Junge-Hülsing B, Kroker B. Validierung einer 7kanaligen ambulanten Polygraphieeinheit Teil 2: Simultane Polysomnographie HNO 1999; 47: 256- 61.

202. Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. Stroke 1993; 24: 26- 30.

203. Vingerhoets F, Bogousslavsky J: Respiration dysfunction in stroke. Clin Chest Med 1994; 15(4): 729- 37.

204. Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, Leuenberger UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnoea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1333- 8.

205. Ware JC, Hirshkowitz M, Thornby J, Salis P, Karacan I. Sleep-related erections: absence of change following presleep sexual arousal. J Psychosom Res 1997; 42: 547- 53.

206. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular Morbidity in Obstructive Sleep apnoea. Progr Cardiovasc Dis 1999; 41: 367- 376.

207. Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, Ringler J, Sparrow D, Parker JA. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnoea. Sleep 1996; 19: 388- 97.

208. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. J Neurol 2000; 247: 41-7.

209. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Sorgenfrei U, Thilmann AF, Obstruktives Schlafapnoesyndrom Wahrscheinliche Ursache einer therapieresistenten Hypertonie bei intrazerebraler Blutung. Nervenarzt 1999; 70: 927- 30.

210. Whitmore D, Foulkes NS, Strähle U, Sassone-Corsi P. Zebrafish Clock rhythmic expression reveals independent peripheral circadian oscillators. Nature Neurosci 1998; 1: 701- 7.

211. Wityk RJ. Pessin MS. Kaplan RF. Caplan LR. Serial assessment of acute stroke using the NIH Stroke Scale. Stroke 1994; 25(2): 362- 5.

212. Working Group on OSA and Hypertension. Obstructive sleep apnoea and blood pressure elevation: what is the relationship? Blood Press 1993; 2: 166- 82.

213. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. Arch Intern Med 1997; 157: 1746- 52.

214. Zhang L, Ma W, Barker JL, Rubinow DR. Sex differences in expression of serotonin receptors (subtypes 1A and 2A) in rat brain: a possible role of testosterone. Neuroscience 1999; 94(1): 251- 9.

215. Zwillich CW. Obstructive sleep apnoea causes transient and sustained systemic hypertension. Int J Clin Pract 1999; 53: 301- 5.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

A Ph. D. munka alapjául szolgáltak:

1. **Szűcs A**, Gyódi É, Takács K, Migléczi Gy. Human Leukocyta Antigen (szerológiai és DNS) vizsgálatok narcolepsia gyanúja esetében. Ideggyógyászati Szemle 1991; 44: 32- 37.
2. **Szűcs A,** Migléczi Gy, Szobor A. Sleep apnoea screening in myasthenia gravis with bulbar symptoms. Poster. Third European Conference on Myasthenia Gravis (Euro-myasthenia III.). Oxford 1991.
3. **Szűcs A,** Migléczi Gy, Szobor A. Obstructive sleep apneas in myasthenia gravis. 1992. Előadás a 25. Neurológiai Duna Szimpoziumon.
4. **Szűcs A,** Migléczi Gy. Obstructive sleep apnea in acute stroke and in myasthenia gravis l995. Poszter az EFNS I. Kongresszusán Marseillesben.
5. **Szűcs A**, Bódizs R, Halász P. Organic insomnia with frequent awakenings induced by K-alpha complexes in a case of frontobasal tumor. Sleep Research Online 1999; 2(Supplement 1): 510.
6. **Szűcs A**, Bódizs R, Barsi P, Halász P. Insomnia and Fronto-Basal Tumor: A Case Report. Eur Neurol 2001; 46: 54- 56.
7. **Szűcs A**, Janszky J, Bódizs R, Migléczi Gy, Halász P. Az alvászavarok kórélettanáról egyes neurológiai betegségek tükrében. Ideggyógyászati Szemle (Clinical Neuroscience) 2001; 54(5-6): 132- 141.
8. **Szűcs A**, Vitrai J, Bódizs R, Janszky J, Migléczi Gy, Halász P, Nagy Z. Obstructive Sleep apnoea is permanent after acute ischaemic stroke and improves after haemorrhagic stroke. 2002; Eur Neurol 2002; 47(1): 15- 9.
9. **Szűcs A**, Janszky J, Barsi P, Erdei E, Clemens Zs, Migléczi Gy, Bódizs R, Halász P. Sleep-related painful erection is associated with neurovascular compression of basal forebrain. J Neurol 2002; 249(4): 286- 288.

Egyéb cikkek:

1. Simon G, Lengyel A, **Szűcs A**. Erythrocyte acetylcholinesterase activity is not affected by adenovirus-induced haemagglutination. Haematologia 1977; 11(3- 4): 265- 8.
2. Lohner Zs, **Szűcs A,** Begovics Cs. Halálhoz vezető septum pellucidum cysta esete. Orvosi Hetilap l989. 13(3): 1581- 1636.
3. Janszky J, Rásonyi G, **Szűcs A**, Halász P, Békés J. Subacute postictal agressions. Neurology 1999; 52(1): 221.
4. Janszky J, Rásonyi Gy, Halász P, Olajos S, Perényi J, **Szűcs A**, Debreczeni J. Disabling Erratic Myoclonus during Lamotrigine Therapy with High Serum Level - Report of Two Cases. Clin Neuropharm 2000; 23(2): 86- 89.
5. **Szücs A**, Janszky J. A túlzott nappali aluszékonysággal járó állapotok. Hippokratész 2001; 3(5): 288- 298.
6. Bódizs R., Kántor S, Szabó G, Erőss L, **Szűcs A**, Halász P. Rhytmic Hippocampal Slow Oscillation Characterizes REM Sleep in Humans. Hippocampus 2001; 11: 747- 753.
7. Bódizs R, **Szűcs A**, Halász P. Does hippocampal theta exists in the human brain? Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle 2001; 1(2): 102- 105.
8. Janszky J, **Szűcs A**, Halász P, Borbély Cs, Holló A, Barsi P, Mirnics Zs. Orgasmic aura originates from the right hemisphere. Neurology 2002; 58: 302- 304.
9. **Szűcs A**, Janszky J, Bódizs R, Migléczi Gy, Halász P, Nagy Z. Az alvási apnoe állandó marad acut ischaemiás stroke után, és javul vérzéses stroke után. Agyérbetegségek 2002; 8: 2- 5.
10. Janszky J. **Szűcs A**. Parasomniák: alvajárás, holdkórosság, fogcsikorgatás. Hippokratész 2001; 3: 288- 293.
11. Bódizs R, Békésy M, **Szûcs A,** Barsi P, Halász P. Sleep-dependent hippocampal slow oscillations correlate with waking memory performance in humans. Neurobiology of Learning and Memory (in press).

Könyv, könyvfejezezetek:

1. **Szűcs A.** Narcolepsia (ablak az alvásra). in press (Akadémia Könyvkiadó).
2. **Szűcs A.** Az időskori alvás és zavarai. In: Az alvás- és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája Szerk.: Novák Márta; 42- 66. Okker, Budapest, 2000.
3. **Szűcs A,** Filakovszky J. Neurológiai betegségeket kisérő alvászavarok In: Az alvás- és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája Szerk.: Novák Márta; 193- 116. Okker, Budapest, 2000.

Előadások, poszterek

1. **Szűcs A**, Migléczi Gy. Az időskori myasthenia gravis. l984. előadás a Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának Kongresszusán. (Budapest)
2. **Szűcs A,** Migléczi Gy. Sclerosis multiplex és myasthenia gravis társulása. l984. Poster a Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának Kongresszusán. (Budapest)
3. **Szűcs A,** Migléczi Gy. Sclerosis multiplex és symptomás narcolepsia? 1988. előadás a Neurológiai Szakcsoport Ülésen. (Budapest)
4. Migléczi Gy, **Szűcs A.** HLA vizsgálatok sclerosis multiplex és myasthenia gravis társulása esetében. l989. Poszter a Magyar Ideg- és Elmeorvosok társasága XXXI. Nagygyűlésén. (Budapest)
5. **Szűcs A**, Migléczi Gy, Gyódi É, Takács K. DNS vizsgálatok narcolepsiában. 1989. előadás A Magyar Ideg- és Elmeorvosok társasága XXXI. Nagygyűlésén. (Budapest)
6. **Szűcs A,** Migléczi Gy. A Polymerase Chain Reaction (PCR) technika jelentősége a sclerosis multiplex kutatásában, irodalmi adatok alapján. 1990. előadás a Magyar Immunológusok Társasága Nemzeti Kongresszusán. (Székesfehérvár)
7. **Szűcs A,** Migléczi Gy. Obstructive Sleep apnoea in Systemic Hypertension and Stroke 1995. poster a Brit-Magyar Neurológiai Szimpoziumon. (Budapest)
8. Klein V, Migléczi Gy, **Szűcs A.** A látókéreg károsodásának syndromái. l996. poszter a Fiatal Neurológusok Fórumán. (Lillafüred)
9. Klein V, **Szűcs A.** Visualis agnosia corpus callosum károsodás esetében. l996. Előadás a Nemzeti Szemészeti Kongresszuson (Kecskemét).
10. **Szűcs A.** Migléczi Gy, Nagy Z. Alvás és stroke rizikó. 1996. poszter a III. Magyar Stroke Kongresszuson. (Budapest)
11. **Szűcs A**. Migléczi Gy. Obstructive sleep apnea in myasthenia gravis and Stroke. l997. Poszter az V. Alvási Apnoe Világgongresszuson (Marburg).
12. **Szűcs A.** Migléczi Gy. MESAM IV vizsgálatok értékelése és helye az alvás alatti légzészavarok diagnosztikájában. l998. Poszter a Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság 38. Kongresszusán (Kecskemét).

13. **Szűcs A,** Migléczi Gy. Tüneti hypersomnia, tüneti narcolepsia. l998. Poszter a Magyar Alvástársaság I. Kongresszusán. (Budapest)
14. **Szűcs A**, Migléczi Gy, Halász P. Narcolepsy and psychosis. l998. Poszter a III. Európai Alváskongresszuson (Madrid).
15. **Szűcs A,** Migléczi Gy, Nagy Z. Stroke and Sleep Apnoea. l998. Poszter az Európai Stroke Kongresszuson (Velence).
16. **Szűcs A.** Migléczi Gy, Nagy Z. Obstructive Sleep apnoea in TIA patients. l999. Poszter. Conference of the Central and Eastern European Stroke Society (Budapest.)
17. **Szűcs A,** Rásonyi Gy, Erőss L, Halász P. Negative outcome of Surgery. l999. Poszter - International Epilepsy Congress, September 12- 17, 1999. (Prága)
18. Janszky J, Rasonyi Gy, Halasz P, Olajos S, **Szucs A.** Continuous myoclonus during lamotrigin therapy with high serum level. International Epilepsy Congress, September 12-17, 1999. (Prága) **Abstract**: Epilepsia, 1999; 40(suppl 2): 282.
19. **Szűcs A,** Bódizs R, Halász P. Organic insomnia with frequent awakenings induced by K-alpha complexes in a case of frontobasal tumor. Poster az Európai Alvástársaság Kongresszusán (Drezda). **Abstract**: Sleep Research Online 1999;2(Supplement 1): 510.
20. **Szűcs A,** Migléczi Gy. Somogyi E. Narcolepsia és psychosis. 1999. Előadás a Magyar Pszichiátriai Társaság Vándorgyűlésén (Debrecen).
21. **Szűcs A.** A hypersomnia differenciáldiagnosztikája. 2000. Előadás a Neurológiai Szakcsoportülésen, MIÉT. (Budapest)
22. **Szűcs A,** Janszky J, Migléczi Gy, Halász P, Nagy Z. Az alvási apnoe követése acut stroke után. 2000. Előadás a MIÉT Nemzeti Naggyűlésén. (Budapest)
23. Janszky J, **Szűcs A**. Orgasm and epilepsy. 12th International Bethel-Cleveland Clinic Epilepsy Symposium 2001. (Bielefeld)
24. **Szűcs A,** Janszky J, Migléczi Gy, Nagy Z, Halász P. Az alvási apnoe követése acut stroke után, gondolatok a légzésszabályozásról. 2001. Előadás a Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság Naggyűlésén (Nyíregyháza).

ÖSSZEFOGLALÓ

Célom, hogy az alvászavarok és egyes neurológiai betegségek összefüggését, kölcsönös egymásra hatását vizsgáljam, hogy ezzel a klinikai gyakorlatban is hasznosítható adatokat szolgáltassak.

Az elméleti részben az alvás élettanának egyes szempontjait áttekintve az alvásszabályozás és neurológiai megbetegedések összefüggéseire keresek példákat. Kiindulásként foglalkozom az alvás-ébrenlét circadián és homeostaticus szabályozásával, az ún. biológiai órákkal, a REM alvás rendszerével, a basalis előagyi hypnogén - és arousal régióval, a peniserectio alvással kapcsolatos egyes sajátosságaival, végül az alvás alatti légzés szabályozásával. Ezek alapján elemezhetem az organikus insomnia és a ritka parasomnia, az alvásfüggő fájdalmas erectio mechanizmusának egyes szempontjait; a stroke és az alvási apnoe szindróma kapcsolatát, valamint az alvás feltételezhető hatását a myasthenia gravis által érintett légzésre.

Saját vizsgálataimban, a klinikai vizsgálóeljárások mellett, módszerül a polysomnographiát, a MESAM IV polygraphiát és a phallographia egy módszerét; az alvás mikrostrukturális elemzését; végül - neuro-radiológus segítségével - az agyi képalkotó eljárásokat használtam. Agyi vascularis- és myastheniás betegeink klinikai állapotának követésére a NIH stroke skálát alkalmaztam.

Az acut cerebro-vascularis inzultus mindkét alaptípusában (vérzés/ischaemia) a kb. 2/3-ánál kóros alvási apnoe gyakoriságot találtam. Az ischaemiás csoportban, 3 hónapos követés alatt, az alvási apnoe paraméterek lényegében változatlanokvoltak, míg agyvérzések után az apnoeszám és - súlyosság javuló tendenciát mutatott. Myasthenia gravisban, nappali légzészavar panaszát vagy klinikai jelét nem mutató férfiak többségénél, különösen a bulbáris myastheniásoknál, az alvási apnoék előfordulási gyakorisága kóros volt; a kóros számú alvási apnoét mutatók aránya magasabb volt, mint a speciális- obstruktív alvási apnoe szindróma klinikai gyanúját keltő - kontrollcsoportban. Eseteimben az alvási rendellenesség vélt mechanizmusa és

a háttérben álló agyi ártalom kapcsolatát elemeztem: súlyos insomnia hátterében basalis előagyi, alvásszabályozó központokat érintő tumort mutattam ki; az ismeretlen eredetű parasomnia, az alvásfüggő fájdalmas erectio okát a hypothalamus lateralis praeopticus áreáját érintő neuro-vascularis compressióban véltem megtalálni.

SUMMARY

My aim is to examine the relation between some sleep disorders and neurological diseases; to analyse their mutual interactions in order to achieve new practical data for clinical use.

In the theoretical part I summarise some main points of sleep physiology concentrating on the associations of sleep regulation and neurologic diseases. I pay special attention to circadian and homeostatic regulation of sleep and wakefulness, to biological clocks, to the system of REM sleep, to hypnogenic and arousal network of the basal forebrain area, to sleep related aspects of penile erection and to the regulation of respiration during sleep. I review the data on the mechanism of organic insomnia and of the rare parasomnia, sleep related painful erection; as well as on the relationship of stroke and sleep apnoea and the effect of sleep on respiration in neuro-muscular disease.

In my examinations, besides clinical methods, the most important tools used are sleep analyses performed by polysomnography and MESAM IV as well as brain imaging methods. To assess clinical state of our stroke patients I utilised the NIH Stroke Scale.

I found pathological sleep apnoea frequency in more than half of the patients in any type (bleeding/infarction) of acute stroke. In a prospective study, sleep apnoea parameters remained permanent during 3 months in the ischaemic group; on the other hand, sleep apnoea improved during follow up after brain haemorrhages. I found pathological sleep apnoea frequency in myasthenia gravis among male patients without complaint or clinical symptom of daytime respiration abnormality.

I looked for the link between the mechanism of the sleep disorder and the underlying organic lesion in two cases. In this analyses I took into account the function of the affected structure in sleep regulation. I foun a basal forebrain tumour, affecting sleep regulating centres underlying severe insomnia; I suggested a neuro-vascular compression of the lateral preoptic area of the

hypothalamus being the reason of sleep related painful erection, a parasomnia of unknown origin.