

# ALVÁSSZABÁLYOZÁS ÉS HIPNOTIKUMOK: A BENZODIAZEPIN-RECEPTOR AGONISTÁK HATÁSAI

**Bódizs Róbert**

Semmelweis Egyetem Budapest, Magatartástudományi Intézet

Érkezett: 2006. júl. 10. Elfogadva: 2006. szept. 15.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A benzodiazepin-receptorok a  $\gamma$ -aminovajsav A-típusú receptorainak kötőhelyeiként farmakológiai beavatkozást kínálnak a hiperpolarizációs gátlás alloszterikus moduláció általi fokozására. A legtöbb altató benzodiazepin-receptorokhoz kötődő vegyület, amelynek alvásra gyakorolt hatásait többnyire leíró módon jellemzik, az alvásszabályozás alapvető folyamatainak mérlegelése nélkül. Az alábbi áttekintésben az alvás homeosztatis, cirkadián, ultradián és mikrostrukturális szabályozásának ismert mutatói szempontjából elemezzük az altatók hatásait. A benzodiazepinek, elvárható hatásukkal ellentétben csökkenést idéznek elő a homeosztatis alvásszabályozás legtöbb mutatójában. A nem-benzodiazepin szerkezetű ligandok (cyclopyrrolonok, imidazopyridinek, pyrazolopyrimidinek) permisszív vagy stimuláló hatást fejthetnek ki a homeosztatis alvásszabályozásra. Némely benzodiazepinnek markáns kronobiotikus hatása van, míg mások a cirkadián ritmussal interferálhatnak. A nem-benzodiazepin típusú hipnotikumok többnyire mentesek a kronobiotikus hatásoktól, bár a zaleplon fokozhatja a melatoninintermelést. Akut hypothermiás hatásánál fogva valamennyi hipnoszedatívum utánozza a cirkadián elalvás-szignált. Az ultradián alvásszabályozás a hipnotikumok által számottevően nem befolyásolt folyamat. Az alvás mikrostrukturája az ébredési instabilitás formájában a legtöbb hipnotikum hatásának érzékeny mutatója. Az altatók csökkentik az ébredési instabilitást. Mikrostrukturális vonatkozásban a zolpidem rendelkezik a legerőteljesebb hatással.

**KULCSSZAVAK:** lassú hullámú alvás – REM alvás – inszomnia – hipnotikumok – cirkadián ritmus – benzodiazepinek – zolpidem, zaleplon, zopiclone

## SLEEP-MODULATION AND HYPNOTICS: EFFECTS OF BENZODIAZEPINE-RECEPTOR'S AGONISTS

As binding sites of the  $\gamma$ -amino butyric acid receptor complexes benzodiazepine-receptors offer a possibility to enhance hyperpolarization-based inhibition by allosteric modulation. Most of the hypnotic drugs are compounds that bind to benzodiazepine receptors. The effects of these drugs are usually characterized at a descriptive level, without deliberation of the basic processes involved in sleep regulation. This review follows the analysis of hypnotic's effect from a perspective of homeostatic, circadian, ultradian and microstructural regulation of sleep. In contrast to their expected effect benzodiazepines produce a decrease in most of the markers of homeostatic sleep regulation. Ligands with non-benzodiazepine structure (cyclopyrrolones, imidazopyridines, pyrazolopyrimidines) have a permissive or even stimulating effect in some measures of homeostatic sleep regulation. Some benzodiazepines have marked chronobiotic effects, while others interfere with circadian rhythms. The non-benzodiazepine-type hypnotics are mostly free of chronobiotic effects, although zaleplon may increase melatonin release. Given their acute hypothermic effect all hypnosedatives mimic the circadian signal of sleep initiation. Ultradian sleep regulation is largely unaffected by hypnotics. The microstructure of sleep as quantified by arousal instability is a sensitive measure of the effect of most of the hypnotics. Hypnosedatives decrease arousal instability. Zolpidem has the strongest effects in microstructural terms.

**KEYWORDS:** slow-wave sleep – REM sleep – insomnia – hypnotics – circadian rhythm – benzodiazepines – zolpidem, zaleplon, zopiclone

## A benzodiazepin-receptorok

A  $\gamma$ -aminovajsav (GABA) A-típusú receptorai a  $\text{Cl}^-$  ionok áramlását és ezáltal a sejtek hiperpolarizációját szabályozó komplexumok. A GABA molekulák mellett a barbiturátokat, a neuroszteroidokat, a benzodiazepineket, a cyclopyrrolonokat, az imidazopyridineket és a pyrazolopyrimidineket is megkötik. A felsorolt ligandok kötőhelyei különböznek a GABA molekulák kötőhelyétől. Ez a különbség a hatásaikban is megmutatkozik. A jelenkori klinikai gyakorlatban alvásindukció céljából elsősorban a benzodiazepin-típusú kötőhelyek szedatohipnotikus potenciálját kamatoztatják (Gottesmann, 2002). Funkcionális szempontból ide tartoznak a cyclopyrrolonok, az imidazopyridinek és a pyrazolopyrimidinek is. A benzodiazepin-típusú kötőhely ligandjai az alloszterikus moduláció mechanizmusa révén befolyásolják a GABA kötődés hatására bekövetkező ionáramlást: a terápiás céllal használt készítmények pozitív alloszterikus modulációja fokozott  $\text{Cl}^-$  beáramlást eredményez (Wafford, 2005). A benzodiazepin-receptorok – vagy más néven  $\omega$  receptorok – farmakológiai tulajdonságaik alapján legalább 3 kategóriába sorolhatóak, melyek közül kettő centrális egy pedig perifériás lokalizációjú (Kostowski, 1995). A GABA receptorok molekuláris alegységeinek azonosítása nyomán a receptortípusok és kötőhelyek sokféleségére derült fény. Az  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\pi$  és  $\rho$  típusú alegységek különböző al-típusai és azok változatos kombinációi egymástól eltérő és egymással megegyező benzodiazepin-típusú kötőhelyeket határozhatnak meg. Jelenleg 19 alegységet ismerünk ( $\alpha 1$ -6,  $\beta 1$ -3,  $\gamma 1$ -3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\pi$  és  $\rho 1$ -3), melyek az 5 alegységből felépülő  $\text{GABA}_A$  receptortípus 14 azonosított változatát határozzák meg. A leggyakoribb típus emlősökben az  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  kombináció, amiben két  $\alpha 1$ , két  $\beta 2$  és egy  $\gamma 2$  alegység van (Rudolph és mtsai, 2001; Wafford, 2005). Vélhetően ez felel meg a korábbi terminológia szerinti 1-es típusú benzodiazepin ( $\omega 1$ ) receptornak (Kostowski, 1995). Jóllehet a benzodiazepin receptorok szelektív ligandjai elsősorban a  $\text{GABA}_A$  receptor  $\alpha$  alegységének típusa szerint különülnek el, tény hogy a  $\gamma 2$  alegység jelenléte elengedhetetlen feltétele a benzodiazepin-típusú farmakológiai hatások létrejöttének (Rudolph és mtsai, 2001). Ennek valószínű oka, hogy a benzodiazepin kötőhely az  $\alpha$  és a  $\gamma 2$  alegység között található (Araujo és mtsai, 1996; Besnard és mtsai, 1996).

Egybevágó eredmények támogatják azt a hipotézist, miszerint a szedatohipnotikus hatást az  $\alpha 1$  alegységet tartalmazó  $\text{GABA}_A$  receptortípusok benzodiazepin-kötőhelyeinek agonistái váltják ki (McKernan és mtsai, 2000; Johnston, 2005). Például a zolpidem-inszenzitív  $\alpha 1$  alegységet hordozó  $\alpha 1(\text{H101R})$  egértörzsben a potens hipnotikus hatásokkal rendelkező imidazopyridin-szerkezetű zolpidem nem csökkenti a motoros aktivitást (Crestani és mtsai, 2000). Mivel a benzodiazepinek antikonvulzív hatása részben szintén az  $\alpha 1$  alegységet tartalmazó  $\text{GABA}_A$  receptorral kapcsolatos, az  $\alpha 1$  alegységet a központi idegrendszer általános ingerlékenységét meghatározó egyik tényezőjének tekintik (Kralic és mtsai, 2002). Ezzel szemben az anxiolitikus hatásért az  $\alpha 2$  és/vagy  $\alpha 3$  alegységet tartalmazó  $\text{GABA}_A$  receptorkomplexumok felelősek (Rudolph és Möhler, 2006). Az  $\alpha 1$  és  $\alpha 3$  alegységet egyszerre tartalmazó  $\text{GABA}_A$  receptorok 70:30 arányban  $\omega 1$  receptortípusnak megfelelő benzodiazepinek-kötő tulajdonságokat mutatnak (Araujo és mtsai, 1996). A kognitív toxicitás vagy benzodiazepin-indukált anterográdnémia részben szintén az  $\alpha 1$ , másfelől pedig az  $\alpha 5$  alegységgel kapcsolatos hatás (Rudolph és Möhler, 2006).

Az egyes receptortípusok alloszterikus modulációja különbözőképpen befolyásolhatja a terápiás célként kitűzött, adott klinikai kontextusban releváns főhatást. Például az  $\alpha 2$  alegységet tartalmazó  $\text{GABA}_A$  receptorok diazepam általi alloszterikus modulációja a diazepam-indukált alvás alatti EEG módosulásokkal hozható összefüggésbe, míg maga a hipnotikus hatás az  $\alpha 1$  alegységen keresztül érvényesül (Tobler és mtsai, 2001; Kopp és mtsai, 2004).

A különböző receptortípusokhoz való kötődésüket illetően a benzodiazepinek jellegzetesen nem-szelektívek, hiszen az  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$  alegységek valamelyikét, a  $\beta$  alegység valamelyikét és a  $\gamma 2$  alegységet tartalmazó  $\text{GABA}_A$  receptorokon egyaránt váltanak ki hatást (Rudolph és Möhler, 2006). Ezzel szemben az imidazopyridinek csoportjába tartozó zolpidem, valamint a pyrazolopyrimidinek csoportjába tartozó zaleplon és indiplon az  $\alpha 1$  alegységet tartalmazó benzodiazepin-kötőhellyel szembeni preferenciával jellemezhetők (szelektív  $\omega 1$  agonisták) (Besnard és mtsai, 1996; George, 2001; Sanna és mtsai, 2002; Johnston, 2005; Rudolph és Möhler, 2006; Petroski és mtsai, 2006). A zopiclone és az eszopiclone a cyclopyrrolonok csoportjába tartozó nem-

benzodiazepin típusú altatók. A cyclopyrrolonok nem szelektálnak a klasszikus terminológia szerinti 1-es és 2-es típusú benzodiazepin-receptorok között, amelyeken a zopiclone valószínűleg parciális agonistaként viselkedik (Concas és mtsai, 1994).

Az altatóként használt benzodiazepineket sokas még farmakokinetikai sajátosságaik alapján is jellemezni. Hipnotikumként azok a benzodiazepinek válnak be, amelyek bevitelt követő 12-ik órában mért plazmaszintje a maximális plazmaszint 30%-a vagy kisebb (0,3-nál kisebb reziduális frakció) (Amrein és mtsai, 1983). A 0,3 alatti reziduális frakciójú hatóanyagok hosszú és rövid felezési idejük is lehetnek (Bitter és Rihmer, 1989). Ennek a ténynek, valamint az aktív metabolitok kérdésének a mérlegelése a benzodiazepin-típusú altatókat nagyvonalakban a hosszú, a közepes és a rövid hatástartamú hipnotikumok csoportjának valamelyikébe sorolja be (Köves és Halász, 1992).

Vannak azonban olyan kérdések, amelyek nem feltétlenül válaszolhatók meg a farmakológiai szelektivitás vagy a hatástartam keretei között. GABA<sub>A</sub> receptorok a központi idegrendszer szinte bármely pontján fellelhetőek és gyakran az egymással antagonistikus alvásszabályozó rendszerek mindkét oldalán fontos, de egymással ellentétes szerepet játszanak (Lu és mtsai, 2006). Másfelől a mégoly szelektív készítményeket is elsősorban leíró módon, és nem az élettani alvásszabályozás alapvető folyamatainak ismeretében jellemezték. Alapvető szükség van tehát arra, hogy az alvásszabályozás és nem csak az alvásfenomenológia szempontjából (Parrino és Terzano, 1996) jellemezzük az egyes altatókat. Az alábbi szakirodalmi összefoglaló az alvásszabályozás szempontjából nyújt áttekintést az altatók alvászélettani hatásairól, és mint ilyen a releváns adatok előre megfogalmazott és elméletileg megalapozott ismervek szerinti értékelésére törekszik.

### **Az ébren töltött idő és az alvás homeosztázisa**

Nem sokkal az emberi alvás Rechtschaffen és Kales (1968) által kidolgozott kritériumrendszerének ismertetése után közzétették azt a felismerést, amely szerint az alvás 4-es stádiumának időtartama összefüggésben áll az előzetesen ébren töltött idővel (Webb és Agnew, 1971). Az összefüggés exponenciális görbével írható le, és amennyiben a hasonlóan viselkedő 3-as stádiumú alvással egye-

sített adatokat tekintjük (lassú hullámú alvás), az ébren töltött idő és a lassú hullámú alvás ideje közötti kapcsolat egy lassan telítődő exponenciális függvénnyel jellemezhető (Webb, 1989). Az ébrenlét és az alvás között fennálló és homeosztatikus szabályozásra utaló kölcsönös viszony további alátámasztását az alvás-EEG kvantitatív feldolgozása jelentette. A 4-es stádiumú alvást a lassú hullámú EEG aktivitás dominanciája jellemzi. A napközbeni alvások során mért lassú hullámú EEG aktivitás (0,75-4,5 Hz) teljesítménysűrűsége egy lassan telítődő exponenciális függvény formájában tükrözte az előzetesen ébren töltött idő mennyiségét (Borbély és mtsai, 1981; Borbély, 1982). Később kimutatták, hogy az ébrenlét alatti frontális  $\theta$  aktivitás (~4-8 Hz) az ébren töltött idő lineáris függvénye. A frontális  $\theta$  aktivitás alvás-megvonás során való növekedésének üteme pozitívan korrelál az alvás-megvonást követő alvás ideje alatti lassú hullámú aktivitás fokozott szintjével (Finelli és mtsai, 2000). A 4-es stádiumú alvás illetve a lassú hullámú aktivitás a magas ébrenlétű küszöbvel jellemezhető mély, szellemileg és testi-  
leg pihentető alvás sajátjai. Az ébrenlét alatti  $\theta$  aktivitás viszont az álmoság fiziológiai korrelátuma. Az alvás homeosztatikus szabályozása tehát a 4-es stádiumú alvásban, az alvás ideje alatti lassú hullámú EEG aktivitásban illetve az ébrenlét ideje alatti  $\theta$  aktivitásban nyilvánul meg. Az altatók természetes alvásfokozási potenciálja tehát ezekkel a mutatókkal jellemezhető.

### *A benzodiazepin-receptor agonisták hatása a lassú hullámú alvásra*

A benzodiazepinek a legtöbb vizsgálati eredmény szerint csökkentik a 4-es stádiumú alvásban (Monti és mtsai, 1981; Parrino és Terzano, 1996) vagy a lassú hullámú (3+4. stádium) alvásban (Kales és mtsai, 1976; Adam és Oswald, 1984; Saletu és mtsai, 1994; Poyares és mtsai, 2004) töltött időt. Ettől eltérő hatásokat eredményeztek a nem-benzodiazepin szerkezetű benzodiazepin-receptor agonistákkal történő kezelések. Ezeknek a készítményeknek közös jellemzője, hogy kevésbé vagy egyáltalán nem csökkentik a lassú hullámú alvásban (3+4-es stádiumok) töltött időt. Ezt zopiclone (Stutzmann és mtsai, 1992; Hayashida és mtsai, 1993), eszopiclone (Zammit és mtsai, 2004), zolpidem (Blois és mtsai, 1993; Scharf és mtsai, 1994; Roth és mtsai, 1995; Benoit és Goldenberg, 1996; Monti és mtsai, 1996, 2000) és zaleplon (Walsh és mtsai, 2000) kezelés során is leírták.



Sőt, bizonyos megfigyelések szerint ezek a hipnotikumok – elsősorban inszomniásoknál – fokozhatják is a lassú hullámú alvásban töltött időt. A placebohoz képest a lassú hullámú alvás fokozódását figyelték meg zolpidemmel kezelt primer inszomniában, valamint neurotikus tünetekkel és stresszel összefüggő inszomniában (Parrino és mtsai, 1999; Saletu-Zyhlarz és mtsai, 2000). Középkorú inszomniásoknál a zolpidem 10-ről 20 %-osra növelte a lassú hullámú alvás részarányát a kezelés első napján. A hatás később mérséklődött, de a 4 hetes kezelés során mindvégig mérhető volt (Terzano és mtsai, 1997). A zolpidemkezelés a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (ICD-10) szerinti nem-organikus inszomniában szenvedő páciensek esetében szignifikánsan több lassú hullámú alvást eredményezett a benzodiazepin (brotizolam) kezelésnél (Uchimura és mtsai, 2006). Idős személyeknél fiziológiásan csökkent a lassú hullámú alvás összideje (Feinberg, 1989). A zopiclone, szemben a temazepammal fokozta lassú hullámú alvásban töltött időt egészséges idős személyeknél (Hemmeter és mtsai, 2000). Az egészséges, de rossz alvásról panaszokodó önkéntes vizsgálati személyeknél 10 mg zolpidem szignifikánsan fokozta a 4-es stádiumú alvásban töltött időt (Benoit és mtsai, 1994). Más vizsgálatokban zolpidem és zopiclone hatására fiatal önkénteseknél is fokozott lassú hullámú alvásidőt írtak le (Copinschi és mtsai, 1995; Nakajima és mtsai, 2000; Kanno és mtsai, 2000). A zaleplon nappali alvás során fokozta az egészséges önkéntesek lassú hullámú alvásának idejét (Whitmore és mtsai, 2004). Egy összehasonlító vizsgálatban egészséges középkorú vizsgálati személyek zolpidem hatására több időt töltöttek lassú hullámú alvásban, mint zopiclone, lorazepam vagy triazolam kezelés hatására (Parrino és mtsai, 1996). A nem benzodiazepin-szerkezetű benzodiazepin-receptor agonisták lassú hullámú alvást fokozó hatását egyes állatkísérletek is igazolják. A zolpidemmel (Renger és mtsai, 2004), valamint a zaleplonnal és a zopiclone-nal (Noguchi és mtsai, 2004) kapcsolatban is észleltek lassú hullámú alvást serkentő hatásokat patkányokban.

#### *A benzodiazepin-receptor agonisták hatása az alvásfüggő lassú hullámú EEG aktivitásra*

A kvantitatív EEG vizsgálatok eredményei szerint benzodiazepin-kezelés csökkenti az alvás NREM fázisaiban mért lassú hullámú EEG aktivitást (Parrino és Terzano, 1996). Ezt a hatást vala-

mennyi vizsgált benzodiazepin-készítmény vonatkozásában, rövid és hosszú távú kezelés során is leírták embereknél (Tan és mtsai, 1998, 2003; Borbély és Achermann, 1991; Achermann és Borbély, 1987) és patkányokban (Lancel és mtsai, 1996) egyaránt.

Zolpidem és zaleplon hatására is csökken a NREM alvás alatti lassú hullámú aktivitás (Feige és mtsai, 1999), de a hatás a legtöbb zolpidemmel készült vizsgálat eredménye szerint a benzodiazepineknél tapasztalható képest enyhébb (Feinberg és mtsai, 2000), illetve szűkebb frekvenciasávot (1.25-2.5 Hz) érint (Brunner és mtsai, 1991), ami nem minden esetben éri el a statisztikai szignifikancia szintjét (Monti és mtsai, 2000). A lassú hullámú EEG aktivitás legalsó, és nem minden vizsgálatban mért frekvenciakomponense az 1 Hz alatti frekvenciasáv, ami úgy funkcionálisan, mint a kognitív korrelátumok alapján némileg elkülöníthető az 1 Hz fölötti komponensektől, az elektrofiziológiai szakirodalomban lassú oszcillációként ismert (Steriade és mtsai, 1993). Monti és mtsai (2000) eredményei szerint a NREM alvás alatt regisztrált EEG 0,25-1,0 Hz-es frekvenciasávjának teljesítménysűrűsége zolpidem hatására fokozódott. Ez az eredmény a kognitív mellékhatásprofil szempontjából is jelentős lehet, mivel a lassú oszcilláció lokális mutatói pozitív összefüggésben állnak az illető agyi régióhoz kapcsolódó és a megfelelő neuropszichológiai tesztekben nyújtott teljesítménnyel (Bódizs és mtsai, 2002; Anderson és Horne, 2003). Mindazonáltal az alvásmegvonás által előidézett alvásnomás-fokozódás EEG jegyei és a zolpidem-indukált alvás EEG mutatói különbségei a két beavatkozás különböző alvásindító mechanizmusára engednek következtetni (Landolt és mtsai, 2000).

#### *A benzodiazepin-receptor agonisták hatása az ébrenlét alatt mért EEG aktivitásra*

A rendelkezésre álló adatok nem támogatják a benzodiazepin receptor agonisták ébrenlét alatti  $\theta$  aktivitásra gyakorolt serkentő hatását. Öt, benzodiazepinekkal végzett farmako-EEG vizsgálatból kettő fokozott, három csökkent és egy változatlan  $\theta$  aktivitásról számol be (de Visser és mtsai, 2003). Nem észleltek ébrenlét alatti  $\theta$  aktivitásbeli változást flunitrazepam és (Lucchesi és mtsai, 2003) és triazolam (Urata és mtsai, 1996) hatására. Továbbá sem a temazepam, sem pedig a flunitrazepam plazmaszintje nem mutatott összefüggést az ébrenlét alatti  $\theta$  aktivitással (Saletu és

mtsai, 1986). Az ébrenlét alatti EEG  $\theta$  aktivitást a zopiclone sem befolyásolja (Yamadera és mtsai, 1997a,b). Az intravénásan adagolt zolpidem szintén nem befolyásolta az EEG  $\theta$  sávját (Patat és mtsai, 1994). Ugyanígy nem észleltek  $\theta$  aktivitásbeli fokozódást orálisan adagolt zolpidem és zaleplon hatására (Greenblatt és mtsai, 1998). Az itt felsorolt vizsgálatoktól némileg eltérő módszerrel lorazepam hatására fokozott számban találtak lassú  $\theta$  aktivitással jellemezhető periódusokat az EEG felvételekben (Fingelkurts és mtsai, 2004).

Megjegyzendő, hogy a lorazepam, a zolpidem és a zopiclone egyaránt fokozzák az ébrenlét alatti  $\delta$  (1-4 Hz) aktivitást (Fingelkurts és mtsai, 2004; Patat és mtsai, 1994; Yamadera és mtsai, 1997b), sőt az egyik vizsgálatban a zopiclone-indukált  $\delta$ -amplitúdó-fokozódás pozitívan korrelált az éjszakai alvás első két ciklusának lassú hullámú alvásidejében tapasztalható növekedéssel (Yamadera és mtsai, 1997). Mindamellett az alvás megvonás által előidézett fokozott alvásnyomás legmegbízhatóbb ébrenlét alatti EEG markerének emberekben és patkányokban egyaránt a  $\delta$  aktivitás bizonyult (Finelli és mtsai, 2000; Vyazovskiy és Tobler, 2005).

#### *A benzodiazepin-receptor agonisták és a REM alvás homeosztázisa*

Az alvás homeosztázisának másik vonatkozása a REM alvás kapcsán merül föl. A rendelkezésre álló tapasztalatok ugyanis arra engednek következtetni, hogy a REM alvás – erőteljes cirkadián szabályozottsága mellett – önálló homeosztatisz szabályozással is rendelkezik (Ocampo-Garcés és mtsai, 2000). A szelektív REM megvonás REM visszacsapást (rebound-ot) eredményez (Werth és mtsai, 2002), aminek farmakológiai jelentőségét elsősorban a REM alvást csökkentő szerek megvonása utáni REM visszacsapás tüneteiben (zavart, kevésbé pihentető alvás, élénk álmódás, rémálmok, stb.) kereshetjük. A benzodiazepinek – bár nem tartoznak a REM alvást erőteljesen gátló szerek közé – valamelyest csökkentik a REM alvásban töltött időt és főleg a REM alvással összefüggő szemmozgások gyakoriságát (Parrino és Terzano, 1996; Pagel és Barnes, 2001). A szemmozgások a REM szakasz fázisos mutatói, amelyek feltehetően a REM alvás intenzitását jelzik, a NREM alvás ideje alatti lassú hullámú EEG aktivitással analóg módon. A benzodiazepinek REM gátló hatása tehát mindkét vonatkozásban jelentős lehet.

A zopiclone és a temazepam is csökkentik a REM alvás ideje alatti szemmozgások gyakoriságát (Hemmeter és mtsai, 2000). Ugyanezt állapították meg a triazolammal és a lormetazepammal kapcsolatban is (Kubicki és mtsai, 1987). A triazolammal, a flunitrazepammal és a flurazepammal kezelt önkénteseknél gyakran abortív REM fázis figyelhető meg az első alvásciklusban, amit a REM alvásra jellemző poligráfias jegyek inkomplett együttállása jellemez (Borbély és Achermann, 1991). Egészséges önkénteseknél a triazolam csökkenti a REM alvásban töltött időt és elhagyását követően REM visszacsapás jelentkezik. Ugyanez nem jellemző a zolpidemre, aminek REM-csökkentő hatása az éjszaka első 150 percére korlátozódott, majd az ezt követő REM növekedés összességében kompenzálta a korábbi csökkenést (Kanno és mtsai, 2000). Rosszul alvó személyeknél a zolpidem nem befolyásolta a REM alvás időbeli megoszlását (Besset és mtsai, 1995). A zolpidem megvonása általában nem okoz REM visszacsapást (Hoehns és Perry, 1993). Mások a rövid felezési idejű benzodiazepinek csoportjába sorolható triazolammal sem észleltek REM-csökkenést, sem pedig megvonást követő visszacsapást inszomniásoknál (Pregram és mtsai, 1980). Greenblatt és mtsai (1975) ugyanezt jelezték a hosszú felezési idejű flurazepammal kapcsolatban. Inszomniás csoportban az eszopiclone nem csökkentette a REM alvás összidejét (Zammit és mtsai, 2004).

#### *Benzodiazepin-receptor agonisták és homeosztatisz alvásszabályozás: összegzés*

Összegezve a fentieket, elmondhatjuk, hogy a benzodiazepinek és a benzodiazepin receptorokhoz kötődő hipnotikumok alvást keltő hatása elsősorban nem a homeosztatisz alváskészség fokozása formájában nyilvánul meg. Az alvás homeosztázisának három kiemelt mutatója közül egyikkel kapcsolatban sem egyértelmű a hipnotikumok ezen csoportjainak hatása. Sőt, a benzodiazepinek egyenesen ellentétes hatást fejtenek ki: csökkentik a lassú hullámú alvásban töltött időt és a NREM alvás ideje alatti lassú hullámú EEG aktivitást. A nem-benzodiazepin szerkezetű készítmények ilyen irányú megítélése a három mutatóból 1-ben pozitív eredménnyel zárult. Elsősorban a zolpidemmel kapcsolatban van sok arra utaló bizonyíték, hogy alkalmazása nem befolyásolja az alvásszerkezetet vagy fokozza a lassú hullámú alvásban töltött időt. A zolpidemmel kapcsolatban a

NREM alvás alatti lassú hullámú EEG aktivitás gátlása is kedvezőbb képet mutat, hiszen ez a gátlás kevésbé kifejezett és csak bizonytalan, szűk frekvenciatartományokban nyilvánul meg, érintetlenül hagyva vagy egyenesen fokozva a lassú, 1 Hz alatti oszcillációt. A lassú oszcilláció valamennyi NREM alvás ideje alatti ritmikus elektromos aktivitásmintázatot csoportosító és szinkronizáló tényező (Steriade, 2006), ugyanakkor megteremti azt a funkcionális állapotot, amiben lehetőség nyílik az ébrenlét alatti agyi aktivitás hatásainak NREM alvás általi visszafordítására. A lassú (< 1 Hz) oszcilláció ezen permisszív elmélete feltételezi, hogy ez a visszafordítás az 1-4 Hz-es frekvenciájú EEG aktivitás által jelzett folyamatok hatására történik meg (Campbell és mtsai, 2006). A zolpidem-indukált 0,25-1,0 Hz-es EEG aktivitás fokozódásából tehát az következik, hogy egy permisszív hatást kiváltó szerrel van dolgunk, ami lehetőséget teremt az alvási igény kielégítésére, de aktívan nem fokozza azt.

A REM alvás homeosztázisát a benzodiazepinek kedvezőtlenül befolyásolják, mivel egy kielégítetlen REM szükségletet halmoznak föl, ami a gyógyszermegvonást követően visszacsapás formájában okoz REM-többletet és módosult alvásstruktúrát. A nem-benzodiazepin szerkezetű szerek ebben az esetben is jelentősen kedvezőbb képet mutatnak, bár e vonatkozásban még távolról sincs elég adat a kép teljessé tételéhez.

### **A napszak és az alvás cirkadián szabályozása**

A kronobiológiai ismeretek gyarapodásának köszönhetően az 1980-as évekre az alvás és a biológiai ritmusok kapcsolata evidenciaként épült be az alvásszabályozásról vallott nézetekbe és modellekbe (Webb, 1994). A biológiai ritmusok közül a cirkadián ritmusoknak van kiemelkedő szerepe az alvásidőzítésben és az alvásminőségben. Az a felismerés, hogy az alvás egy ritmikus folyamat, ami éjszakáról-éjszakára ismétlődik, kiegészítette a homeosztaticus alvásszabályozás során feltárt összefüggésekre épülő elképzeléseket. Egyik hatékony szintézis az alvásszabályozás két-folyamat modelljében öltött testet, amely szerint az alvás egyszerre függ egy homokóra-mechanizmustól és egy oszcillátortól. Előbbi az időben halmozódó és alvás során kielégítendő alvásszükségletet (homeosztaticus szabályozás), utóbbi pedig az alvás idő-

zítésének illetve a biológiai nappalnak és éjszakának az elkülönítését (cirkadián szabályozás) biztosítja (Borbély, 1982). A homeosztaticus szabályozás hajlékonyságot biztosít az alvás átmeneti felfüggesztése, meghosszabbítása illetve módosítása esetén. A cirkadián szabályozás az állandóságot képviseli, és ezért szükség esetén csak lassan és fokozatosan módosítható az éjszakai alvás preferenciája, illetve az átmeneti alvásidőzítésbeli módosulásokat követően a rendszer visszatér saját korábbi állapotába.

A cirkadián ritmus markerei általában olyan változók, amelyek elsősorban a napszaktól és nem az alvás-ébrenléttől függenek. A cirkadián szabályozással szoros kapcsolatban álló hormonális ritmusok a melatonin és a kortizol napszakfüggő felszabadulási ritmusai, továbbá cirkadián kontroll alatt áll a magtemperatúra napszakos ritmusa, illetve amennyiben alvásra van lehetőség, a REM alvás megoszlásának napszakfüggősége is (Klerman és mtsai, 2002; Dijk és Lockley, 2002). A cirkadián szabályozás a hypothalamusban a nucleus suprachiasmaticus neuronjainak molekuláris biológiai óráiban kódolódik: a feedback szabályozás alatt álló ritmikus génexpresszió (periódus és cryptochrome gének) hozzávátólegesen 24 órás ciklusai által meghatározott (Hirota és Fukada, 2004). Kiemelt jelentősége van a melatoninnak, amelynek felszabadulása cirkadián kontroll alatt áll, de másrészt ezt a külső fény is gátolni képes. A melatonin visszahat a suprachiasmaticus nucleusra a neuronokon található melatoninreceptorok révén, ezáltal a belső biológiai napszak és a külső fizikai (napsütés) vagy társadalmi (mesterséges világítás) napszak közötti közvetítő funkcióval bír (Arendt, 2005).

A cirkadián szabályozás tehát elsősorban, de nem kizárólagosan az alvásidőzítésre vonatkozik. Mint láttuk hatása van az alvásciklusok összetételére is, hiszen a hajnali és reggeli órákban erőteljes REM-nyomást gerjeszt. Továbbá a magtemperatúra cirkadián ritmusa erőteljesen befolyásolja az alvásmélységet és az alvásminőséget is. A magas és az alvás első órájában gyorsan csökkenő magtemperatúra a 4-es stádiumú alvás kedvező feltétele. Ezt részben a cirkadián ritmicitás vezérli, de az életmódbeli tényezőknek (testmozgás, napközbeni passzív melegítés, hálószoba alacsonyabb hőmérséklete) is fontos szerepe lehet az elalvás-környéki hőleadásban (Sewitch, 1987).



### *A benzodiazepin-receptor agonisták hatása a hormonális cirkadián ritmusokra*

A cirkadián ritmus hormonális markerei tekintetében a benzodiazepin receptor agonisták korántsem egyenműek. Egy nyugati irányú repülőutazást szimuláló vizsgálatban az új időzóna szerinti délutáni, majd esti triazolam adagolás segítette a cirkadián ritmus hormonális markerekkel (kortizol) és alvás-ébrenlét ciklusokkal becsült késleltetését (Buxton és mtsai, 2000). Nem észleltek viszont triazolam-indukált melatoninszekréció-változást nyulaknál (Noguchi és mtsai, 2003), ezért feltételezhető, hogy a hatást nem a melatonin közvetíti. Másrészt a szintén benzodiazepin-szerkezetű temazepam nem volt hatással a melatonin-ritmus időzónaváltáshoz való alkalmazkodásának ütemére, tehát nem mutatott kronobiotikus hatásokat (Donaldson és Kennaway, 1991).

Ezzel szemben a flunitrazepam esti adagolása csökkenti az éjszakai melatoninszekréciót, tehát a cirkadián alvásszabályozással interferál (Hajak és mtsai, 1996). Egészséges önkéntes női kísérleti alanyoknál az este adagolt zolpidem nincs hatással a cirkadián ritmicitás hormonális markereire, de enyhe hyperprolaktinémiát okoz (Copinschi és mtsai, 1995). Nyulaknál a zaleplon fokozza, a zopiclone viszont nem befolyásolja a melatoninszekréciót (Noguchi és mtsai, 2003).

### *A benzodiazepin-receptor agonisták hatása a magtemperatúrára*

Kevés adat van a benzodiazepin receptor agonistáknak a magtemperatúra cirkadián ritmusára gyakorolt hatásáról. A diazepamról kimutatták, hogy nem befolyásolja a patkányok magtemperatúrájának cirkadián ritmusát (Djeridane és mtsai, 2005). A zopiclone elősegíti a jet-lag szindrómával való megbirkózást, de ez feltehetőleg a hipnotikus és nem a kronobiotikus hatással kapcsolatos (Daurat és mtsai 2000). Fontos megjegyezni viszont, hogy az altatók a kronobiotikus hatás hiányában is mímelhetik a természetes körülmények között részben cirkadián ritmus által vezérelt (valójában többtényezős) elalváskori magtemperatúra-csökkenést. Az erőteljes kronobiotikus hatással rendelkező, de esetenként hipnotikumként is használt melatonin mellett a benzodiazepin-szerkezetű temazepam (Gilbert és mtsai, 2000), valamint a zopiclone (Holmes és mtsai, 2002) is akut magtemperatúra-csökkenést idéznek elő. A temazepam hipnotikus hatásaival szembeni tolerancia a hypothermiás hatással szembeni toleranciával

párhuzamosan alakult (Gilbert és mtsai, 2000). Állatkísérleti eredmények szerint a benzodiazepinek csoportjába tartozó diazepam, valamint a nem-benzodiazepin szerkezetű zolpidem is hypothermiás hatással jellemezhetőek (Mailliet és mtsai, 2001). Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a szedatohipnotikus hatású vegyületek (ideértve az etanolt és az általános anesztetikumokat is) a cirkadián alvás-szignált utánözva magtemperatúra-csökkenést idéznek elő, ezáltal is elősegítve az elalvást (Holmes és mtsai, 2002).

### *A benzodiazepin-receptor agonisták hatása a ritmikus génexpresszióra: összegzés*

A cirkadián ritmus generálásában szerepet játszó periódus gének expresszióját a triazolam és brotizolam is csökkentik, ami szoros összefüggésben állhat e szerek kronobiotikus hatásaival (Akiyama és mtsai, 1999; Yokota és mtsai, 2000). Utóbbi eredmények arra utalnak, hogy a benzodiazepinek egy egyelőre még nem kellőképpen körülhatárolt csoportjának képviselői markáns kronobiotikus hatásokkal rendelkeznek. Továbbá a zopiclone és a zolpidem feltehetőleg mentes a kronobiotikus hatásoktól. A zaleplon ilyen irányú megítélése még kérdéses, de a melatoninszekréciót serkentő hatásából úgy tűnik, módosítja a cirkadián ritmicitást.

### **Alvásciklusok, alvófázisok és ultradián alvásszabályozás**

Az alvás ultradián szabályozása a NREM-REM ciklusok egymástutániságában nyilvánul meg. Az alvásciklusok hossza fajspecifikus, embernél általában 90 perc. Ezen belül a NREM alvás különböző stádiumainak illetve a REM fázisnak a részaránya egyéb tényezők függvényében (életkor, nappali aktivitás, homeosztatisz szabályozás, cirkadián hatások) változó. A NREM és a REM alvás ciklikus váltakozását a REM alvást bekapcsoló (REM-on) és a REM alvást kikapcsoló (REM-off) neuronok alternáló és egymást kölcsönösen gátló tüzelési mintázata idézi elő. Mindkét rendszer agytörzsi, a REM-on vélhetően cholinerg, a REM-off pedig aminerg sejtcsoportokból áll. A GABA mindkét rendszer működését befolyásolja, hiszen a REM-off és a REM-on rendszerek egyaránt kapnak GABAerg afferenciákat (Pace-Schott és Hobson, 2002). Újabban fölmerült, hogy az ultradián alvásciklusok valójában két GABAerg rendszer alternáló működése által generáltak (Lu és

mtsai, 2006). A NREM-REM ciklusok dinamikáját a homeosztatisz alvásszabályozás keretében már ismertett lassú hullámú EEG aktivitás szinuszoid lefutása jellemzi, aminek a homeosztatisz szabályozás csillapított amplitúdót kölcsönöz (ciklusról-ciklusra alacsonyabb amplitúdójú lassú hullámú aktivitás). Az ultradián alvásszabályozás dinamikája nyomon követhető a lassú hullámú EEG aktivitás alvás közbeni lefutásában illetve a NREM és a REM alvófázisok egymásutánosságának szabályszerűségében.

### *A benzodiazepin-receptor agonisták hatása az ultradián ritmusokra*

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a benzodiazepinek és a nem benzodiazepin-szerkezetű hipnotikumok nem módosítják jelentősen az alvásszabályozás ultradián komponensét. A midazolam, a triazolam, a flunitrazepam és a flurazepam egészséges önkénteseknél nem módosítják számottevően a lassú hullámú EEG aktivitás lefutásának ciklikus dinamikáját (Borbély és Achermann, 1991; Aeschbach és mtsai, 1994). Bár a legtöbb tanulmány expliciten nem tér ki erre, megemlítendő, hogy az ultradián alvásszabályozási komponens módosulására utaló adat (ciklusok meghosszabbodása, megrövidülése, szétterjedettsége, megfordulása) általában nem lelhető fel a hipnotikumok szóban forgó csoportjait polyszomnográfiai módszerrel vizsgáló tanulmányokban. A zolpidemre és a zopiclonera ugyanez vonatkozik (Aeschbach és mtsai, 1994; Besset és mtsai, 1995). A  $\delta$  alvás regularitási indexe a lassú hullámú EEG aktivitás csillapított szinuszoid oszcillációjának mutatója és az alvásszabályozás ultradián komponensét számszerűsíti. Egészséges önkénteseknél zolpidem hatására a  $\delta$  alvás regularitási indexe nem változik a placeboval kezelt csoportéhoz képest (Ferrilo és mtsai, 1992).

### **A ciklikusan váltakozó mintázat és az alvás mikrostruktúrája**

Az alvás mikrostrukturális szerkezete kiemelt figyelmet érdemel, hiszen számos bizonyíték támogatja azt a felismerést, hogy a makrostrukturális változások (alvásstádiumok és alvófázisok összideje, illetve megoszlása és arányai) a mikrostrukturális változásokon keresztül érvényesülnek, vagyis a makrostrukturálisan megzavart alvás csak a mikrostrukturális szabályozás által biztosított alkalmazkodóképesség zavarát követően észlelhető.

A nem kielégítő és nem pihentető alvás sokkal pontosabban jellemezhető a mikroébredések különböző típusainak megoszlásával és gyakoriságával, mint az alvásstádiumokkal. Sőt nagyon gyakran az alvásminőségre vonatkozó szubjektív panasz egyáltalán nem ragadható meg makrostrukturális terminusokban (Halász és mtsai, 2004). Megjegyzendő ugyanakkor, hogy az alvási EEG kvantitatív elemzése legtöbbször a mikrostrukturális fluktuáció kiátlagolt képét adja, ilyen szempontból tehát szintén információvesztéssel járhat.

Az alvásszabályozás mikrostrukturális szintjének egyik alapvető jellegzetessége az EEG-képben ciklikusan váltakozó mintázat (cyclic alternating pattern = CAP). A CAP az alvás instabilitásának mutatója, hiszen a ciklikusan visszatérő és különböző formájú és fokozatú mikroébredésekben ölt testet. A mikroébredések ciklikus visszatérése általában 5-60 másodpercenként történik. Két mikroébredés között az alapállapotnak megfelelő háttértevékenység figyelhető meg az EEG-ben. A mikroébredéseket a CAP A fázisainak, a közöttük lévő alapállapotokat a B-fázisoknak nevezik. A jelenség ciklikus, ingadozó és ébredési instabilitást jellemző voltára utal az a megfigyelés is, miszerint az ingerek gyakran nem csak egy mikroébredést, hanem egy hosszan tartó A és B fázisok váltakozásából álló CAP szekvenciát váltanak ki. Továbbá a B fázis alatti ingerlés kiválthat A fázist, de ennek fordítottja sohasem következik be. A mikroébredések különböző fokozatai az A1 típusú (teljességgel alvás-szerű, szinkronizációs típusú, reaktív lassú EEG elemeket tartalmazó jelenségek) az A2 típuson át (lassú szinkronizációval társuló, gyors elemeket is tartalmazó jelenségek) az A3 típusig (teljességgel gyors, ébredésszerű EEG elemeket tartalmazó jelenségek) terjednek. A CAP típusú alvászakaszok bizonyos fokig a fiziológiás alvás részei, egy ponton túl azonban már a zavart alvást jelzik, a makrostrukturális mutatóknál pontosabban. A zaj, a stimulánsok fogyasztása, illetve az inszomnia fokozott CAP arányú alvással járnak (Terzano és Parrino, 2000).

Amennyiben az inszomnia neurofiziológiai zavar, úgy annak egyik legjobban megragadható jellemzője éppen a magas CAP-arányú alvás (Parrino és mtsai, 2004). Kiemelt figyelmet érdemel tehát az a kérdés, hogy a hipnotikumok milyen mértékben képesek normalizálni a CAP arányt inszomniában?



### *A benzodiazepin-receptor agonisták hatása az alvás mikrostruktúrájára*

Az inszomnia egyik kísérleti modelljében egészséges önkéntesek alvásának ideje alatt fehér zajt alkalmaznak az alvás megzavarása céljából. Ez a beavatkozás szignifikánsan fokozza a CAP arányt, amit úgy a zolpidemkezelés (Terzano és mtsai, 1988), mint a benzodiazepinekkal végzett brotizolam- illetve triazolam-kezelés (Terzano és mtsai, 1995) hatékonyan képesek gátolni. Később kimutatták, hogy a zolpidem-, a zopiclone-, a lorazepam- és a triazolam-kezelések egyaránt szignifikánsan gátolják a fehér zaj által keltett és CAP arányban testet öltő ébredési instabilitást. A felsorolt hipnotikumok egyben a hangingerlés körülményei közötti alvás szubjektív megítélését is jelentősen javítják. Hangingerlés hiányában a zolpidem-kezelés járt együtt a legalacsonyabb CAP aránnyal (Parrino és mtsai, 1996). Ugyanezen a mintán az alvás vizuális analóg skálával mért szubjektív megítélése összefüggött a CAP aránnyal és más mikrostrukturális alvásmutatókkal. Továbbá a mikrostrukturális alvásparáméterek többváltozós statisztikai elemzése nyomán elkülönültek a benzodiazepinek (lorazepam, triazolam) a nem-benzodiazepin típusú hipnotikumoktól (zolpidem, zopiclone), illetve a zopiclone a zolpidemtől, utóbbi kedvezőbb hatását mutatva (Parrino és mtsai, 1997).

Inszomniás páciensek zolpidemkezelése szignifikánsan csökkenti a CAP arányt és az A2 illetve A3 típusú mikroébredések számát (Terzano és Parrino, 1992; Parrino és mtsai, 1999). Zopiclone hatására is csökkent a CAP arány, de az A2 és A3 típusú mikroébredések számbeli csökkenése nem volt szignifikáns. Ez arra utal, hogy a zolpidem mikrostrukturális hatásai erőteljesebbek a zopiclone ilyen hatásainál (Parrino és mtsai, 1999). Középkorú inszomniások négy hetes zolpidemkezelése során mindvégig szignifikánsan csökkent (normalizálódó) CAP arányt találtak a kezelés előtti éjszakához képest, ráadásul a hatás tartósnak bizonyult, hiszen a megvonást követően is szignifikáns volt, vagyis nem szűnt meg a kezelés befejezésekor (Terzano és mtsai, 1997).

Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy az inszomnia objektív megítélését az alvás alatti mikroébredések fluktuációjából objektívebben meg lehet ítélni, mint a hagyományos mutatókból, amely utóbbiak alapján az álmatlanság panaszát, akár orvosilag megmagyarázhatatlannak is titulálhatják (Parrino és mtsai, 2004).

### **Az alvásszabályozás és az altatók: összegzés**

A GABA receptorok a központi idegrendszer számos pontján, szinte valamennyi funkcionális hálózatban jelen vannak és befolyásolják illetve szabályozzák a rendszerek megfelelő működését. Ebből az is következik, hogy a GABAerg gátlást fokozó benzodiazepin receptorok alvásra gyakorolt hatásait rendszer-szinten is jellemezni kell, hiszen egy soktényezős folyamat jellege nem határozható meg az egyes összetevők (jelen esetben GABA receptor alegységek regionális eloszlása) kizárólagos megítélése alapján. A benzodiazepin receptorokhoz kötődő hipnotikumok klasszikus, nem-szelektív típusai (a benzodiazepin altatók) az alvás homeosztatisz szabályozásának 4 alapvető mutatója közül 3-ban (lassú hullámú alvás időtartama, lassú hullámú EEG aktivitás, REM alvás ideje illetve intenzitása) csökkenést idéznek elő, tehát az elvárttal ellentétben gátolják az alvásnyomást. A nem-benzodiazepin típusú altatók, ezek közül is elsősorban az imidazopyridin-szerkezetű zolpidem permisszívek, azaz lehetőséget teremtenek az alvásnyomás alvás ideje alatti kifejeződésére (lassú hullámú alvás időtartama, lassú hullámú EEG aktivitás, REM alvás).

A cirkadián ritmicitás befolyásolása a benzodiazepinek egy egyelőre nem eléggé körülhatárolt csoportjának jellegzetessége (pl. triazolam, brotizolam, flunitrazepam), ami lehet nemkívánatos is a megőrzött cirkadián szabályozás megváltoztatása miatt, vagy kedvező, amennyiben szükség esetén, megfelelő időpontban alkalmazva elősegítheti a cirkadián reszinkronizációt vagy új időzónához való alkalmazkodást. Azt is meg kell azonban jegyezni, hogy még a kronobiotikus hatásokkal rendelkező benzodiazepinek sem egyneműek, hiszen a melatonin-szintet érintetlenül hagyó (triazolam), illetve azt csökkentő (flunitrazepam) altatókat is ismerünk. Továbbá a cirkadián ritmus esetleges benzodiazepin-indukált módosulása a hipnotikumokkal és anxiolitikumokkal végzett terápiák nem kellően mérlegelt aspektusa. A nem-benzodiazepin típusú szerek közül a zopiclone és a zolpidem nem befolyásolják a cirkadián ritmicitást, az ezekkel a készítményekkel végzett terápiák esetében tehát nem kell tartani a nem várt kronobiotikus hatásoktól. A zaleplonnal kapcsolatos egyik állatkísérletben melatoninszintet fokozó hatást jeleztek, aminek a jelentősége egyelőre nem kellően tisztázott. Függetlenül attól, hogy valamely altató rendelkezik-e kronobiotikus hatásokkal, valamennyi készítmény hatása utánozza a

cirkadián elalvás-szignált, ami a magtemperatúra csökkentésének formájában jelentkező akut effektus.

A benzodiazepin-receptor agonisták nem módosítják számottevően az ultradián ritmitást, e tekintetben talán egyedül a némely esetben a benzodiazepinekkel kapcsolatban megfigyelt abortív első alvásciklusbeli REM fázis érdemel említést.

Az alvás mikrostrukturális képe egy állandóan változó, hullámzó lefolyású ébredési készség formájában jellemzi az ébredési instabilitást. Vala-

mennyi e tekintetben vizsgált benzodiazepin-receptor agonista csökkenti a kísérletileg előidézett vagy inszomnia formájában fennálló krónikus ébredési instabilitást, de a legmarkánsabb stabilizáló hatást a nem-benzodiazepin típusú zolpidemmel kapcsolatban figyelték meg.

*Levelezés:*

*Dr. Bódizs Róbert*

*Semmelweis Egyetem Magatartástud. Intézet  
Budapest, VIII. Nagyváradi tér 4.*

#### IRODALOM

- Achermann P, Borbély AA (1987). Dynamics of EEG slow wave activity during physiological sleep and after administration of benzodiazepine hypnotics. *Hum Neurobiol* 6(3): 203-10.
- Adam K, Oswald I (1984). Effects of lormetazepam and of flurazepam on sleep. *Br J Clin Pharmacol* 17(5): 531-8.
- Aeschbach D, Dijk DJ, Trachsel L, Brunner DP, Borbély AA (1994). Dynamics of slow-wave activity and spindle frequency activity in the human sleep EEG: effect of midazolam and zopiclone. *Neuropsychopharmacology* 11(4):237-44.
- Akiyama M, Kirihara T, Takahashi S, Minami Y, Yoshinobu Y, Moriya T, Shibata S (1999). Modulation of mPer1 gene expression by anxiolytic drugs in mouse cerebellum. *Br J Pharmacol* 128(7):1616-22.
- Amrein R, Eckert M, Haefeli H, Leishman B (1983). Pharmacokinetic and clinical considerations in the choice of a hypnotic. *Br J Clin Pharmacol* 16 (Suppl 1):5S-10S.
- Anderson C, Horne JA (2003). Prefrontal cortex: links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. *Psychophysiology* 40(3):349-57.
- Araujo F, Tan S, Ruano D, Schoemaker H, Benavides J, Vitorica J (1996). Molecular and pharmacological characterization of native cortical gamma-aminobutyric acidA receptors containing both alpha1 and alpha3 subunits. *J Biol Chem* 271(44):27902-11.
- Arendt J (2005). Melatonin: characteristics, concerns and prospects. *J Biol Rhythms* 20(4):291-303.
- Benoit O, Bouard G, Payan C, Bordes P, Prado J (1994). Effect of a single dose (10 mg) of zolpidem on visual and spectral analysis of sleep in young poor sleepers. *Psychopharmacology (Berl)* 116(3):297-303.
- Benoit O, Goldenberg F (1996). Polysomnographic studies of the effects of zolpidem in healthy volunteers. In: H Freeman, AJ Puech, T Roth (Eds): *Zolpidem: an update of its pharmacological properties and therapeutic place in the management of insomnia*. Amsterdam: Elsevier, p. 87-98.
- Besnard F, Avenet P, Itier V, Granger P, Partisetti M, Depoortere H, Graham D, Langer SZ (1996). GABAA receptor subtypes and the mechanism of action of zolpidem. In: H Freeman, AJ Puech, T Roth (Eds): *Zolpidem: an update of its pharmacological properties and therapeutic place in the management of insomnia*. Amsterdam: Elsevier, p. 21-32.
- Besset A, Tafti M, Villemin E, Bordes P, Billiard M (1995). Effects of zolpidem on the architecture and cyclical structure of sleep in poor sleepers. *Drugs Exp Clin Res* 21(4):161-9.
- Bitter I, Rihmer Z (1989). *Gyakorlati pszichofarmakológia*. Budapest: Medicina.
- Blois R, Gaillard JM, Attali P, Coquelin JP (1993). Effect of zolpidem on sleep in healthy subjects: a placebo-controlled trial with polysomnographic recordings. *Clin Ther* 15(5):797-809.
- Bódizs R, Békésy M, Szűcs A, Barsi P, Halász P (2002). Sleep-dependent hippocampal slow activity correlates with waking memory performance in humans. *Neurobiol Learn Mem* 78(2):441-57.
- Borbély AA (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1(3):195-204.
- Borbély AA, Achermann P (1991). Ultradian dynamics of sleep after a single dose of benzodiazepine hypnotics. *Eur J Pharmacol* 195(1):11-8.
- Borbély AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D (1981). Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 51(5):483-95.
- Brunner DP, Dijk DJ, Munch M, Borbély AA (1991). Effect of zolpidem on sleep and sleep EEG spectra in healthy young men. *Psychopharmacology (Berl)* 104(1):1-5.
- Buxton OM, Copinschi G, Van Onderbergen A, Karrison TG, Van Cauter E (2000). A benzodiazepine hypnotic facilitates adaptation of circadian rhythms and sleep-wake homeostasis to an eight hour delay shift simulating westward jet lag. *Sleep* 23(7):915-27.
- Campbell IG, Higgins LM, Darchia N, Feinberg I (2006). Homeostatic behavior of fast fourier transform power in very low frequency non-rapid eye movement human electroencephalogram. *Neuroscience* 140(4):1395-9.
- Concas A, Serra M, Santoro G, Macciocco E, Cuccheddu T, Biggio G (1994). The effect of cyclopyrrolones on GABAA receptor function is different from that of benzodiazepines. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 350(3):294-300.
- Copinschi G, Akseki E, Moreno-Reyes R, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Caufriez A, Vertongen F, Van Cauter E (1995). Effects of bedtime administration of zolpidem on circadian and sleep-related hormonal profiles in normal women. *Sleep* 18(6): 417-24.
- Crestani F, Martin JR, Mohler H, Rudolph U (2000). Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. *Br J Pharmacol* 131(7):1251-4.
- Daurat A, Benoit O, Buguet A (2000). Effects of zopiclone on the rest/activity rhythm after a westward flight across five time zones. *Psychopharmacology (Berl)* 149(3):241-5.
- de Visser SJ, van der Post JP, de Waal PP, Cornet F, Cohen AF, van Gerven JM (2003). Biomarkers for the effects

- of benzodiazepines in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 55(1): 39-50.
- Dijk DJ, Lockley SW (2002). Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol* 92(2):852-62.
- Djeridane Y, Lemmer B, Touitou Y (2005). Diazepam affects both level and amplitude of rat locomotor activity rhythm but has no effect on core body temperature. *Chronobiol Int* 22(6):975-85.
- Donaldson E, Kennaway DJ (1991). Effects of temazepam on sleep, performance, and rhythmic 6-sulphatoxy-melatonin and cortisol excretion after transmeridian travel. *Aviat Space Environ Med* 62(7):654-60.
- Feige B, Voderholzer U, Riemann D, Hohagen F, Berger M (1999). Independent sleep EEG slow-wave and spindle band dynamics associated with 4 weeks of continuous application of short-half-life hypnotics in healthy subjects. *Clin Neurophysiol* 110(11):1965-74.
- Feinberg I (1989). Effects of maturation and aging on slow wave sleep in man: implications for neurobiology. In: A Wauquier, C Dugovic, M Radulovacki (Eds): *Slow wave sleep: physiological, pathophysiological and functional aspects*. New York: Raven Press. p. 31-48.
- Feinberg I, Maloney T, Campbell IG (2000). Effects of hypnotics on the sleep EEG of healthy young adults: new data and psychopharmacologic implications. *J Psychiatr Res* 34(6):423-38.
- Ferrillo F, Balestra V, de Carli F et al (1992). Effects of administration of zolpidem and triazolam on the dynamics of EEG slow waves during sleep. *J Sleep Res* 1(Suppl 1): 72.
- Finelli LA, Baumann H, Borbély AA, Achermann P (2000). Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience* 101(3):523-9.
- Finelli LA, Baumann H, Borbély AA, Achermann P (2000). Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience* 101(3):523-9.
- Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Kivisaari R, Pekkonen E, Ilmoniemi RJ, Kahkonen S (2004). The interplay of lorazepam-induced brain oscillations: microstructural electromagnetic study. *Clin Neurophysiol* 115(3): 674-90.
- George CF (2001). Pyrazolopyrimidines. *Lancet* 358(9293):1623-6.
- Gilbert SS, Burgess HJ, Kennaway DJ, Dawson D (2000). Attenuation of sleep propensity, core hypothermia, and peripheral heat loss after temazepam tolerance. 279(6):R1980-7.
- Gottesmann C (2002). GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience* 111(2): 231-9.
- Greenblatt DJ, Shader RI, Koch-Weser J (1975). Flurazepam hydrochloride, a benzodiazepine hypnotic. 83(2): 237-41.
- Hajak G, Rodenbeck A, Bandelow B, Friedrichs S, Huether G, Ruther E (1996). Nocturnal plasma melatonin levels after flunitrazepam administration in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 6(2):149-53.
- Halász P, Terzano M, Parrino L, Bódizs R (2004). The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res* 13(1):1-23.
- Hayashida N, Nakazawa Y, Sakamoto T, Uchimura N, Kuroda K, Hashizume Y, Tsuchiya S, Tsutsumi Y (1993). Effects of zopiclone on slow wave sleep and spontaneous K-complexes for normal healthy young adults. *Jpn J Psychiatry Neurol* 47(4):893-9.
- Hemmeter U, Muller M, Bischof R, Annen B, Holsboer-Trachslers E (2000). Effect of zopiclone and temazepam on sleep EEG parameters, psychomotor and memory functions in healthy elderly volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 147(4):384-96.
- Hirota T, Fukada Y (2004). Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. *Zool Sci* 21:359-68.
- Hoehns JD, Perry PJ (1993). Zolpidem: a nonbenzodiazepine hypnotic for treatment of insomnia. 12(11): 814-28. Erratum in: *Clin Pharm* 1993 12(12):881.
- Johnston GA (2005). GABA(A) receptor channel pharmacology. *Curr Pharm Des* 11(15):1867-85.
- Kales A, Kales JD, Bixler EO, Scharf MB, Russek E (1976). Hypnotic efficacy of triazolam: sleep laboratory evaluation of intermediate-term effectiveness. *J Clin Pharmacol* 16(8-9): 399-406.
- Kanno O, Sasaki T, Watanabe H, Takazawa S, Nakagome K, Nakajima T, Ichikawa I, Akaho R, Suzuki M (2000). Comparison of the effects of zolpidem and triazolam on nocturnal sleep and sleep latency in the morning: a cross-over study in healthy young volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 24(6): 897-910.
- Klerman EB, Gershengorn HB, Duffy JF, Kronauer RE (2002). Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *J Biol Rhythms* 17(2):181-93.
- Kopp C, Rudolph U, Low K, Tobler I (2004). Modulation of rhythmic brain activity by diazepam: GABA(A) receptor subtype and state specificity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(10): 3674-9.
- Kostowski W (1995). Recent development in the pharmacology of the hypnotic drugs: the role of the GABA/benzodiazepine receptor complex. In: W Szelenberger and A Kukwa (Eds): *Sleep – physiology and pathology*. Warszawa: Elma Books. p.151-9.
- Köves P, Halász P (1992). A benzodiazepin altatók alkalmazásának farmakokinetikai és klinikofarmakológiai szempontjai. *Gyógyszereink* 42:242-51.
- Kralic JE, Korpi ER, O'Buckley TK, Homanics GE, Morrow AL (2002). Molecular and pharmacological characterization of GABA(A) receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 302(3):1037-45.
- Kubicki S, Herrmann WM, Holler L, Haag C (1987). On the distribution of REM and NREM sleep under two benzodiazepines with comparable receptor affinity but different kinetic properties. *Pharmacopsychiatry* 20(6):270-7.
- Lancel M, Cronlein TA, Faulhaber J (1996). Role of GABA<sub>A</sub> receptors in sleep regulation. Differential effects of muscimol and midazolam on sleep in rats. *Neuropsychopharmacology* 15(1):63-74.
- Landolt HP, Finelli LA, Roth C, Buck A, Achermann P, Borbély AA (2000). Zolpidem and sleep deprivation: different effect on EEG power spectra. *J Sleep Res* 9(2):175-83.
- Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB (2006). A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 441(7093):589-94.
- Lucchesi LM, Pompeia S, Manzano GM, Kohn AF, Galduroz JC, Bueno OF, Tufik S (2003). Flunitrazepam-induced changes in neurophysiological, behavioural, and subjective measures used to assess sedation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27(3):525-33.



- Mailliet F, Galloux P, Poisson D (2001). Comparative effects of melatonin, zolpidem and diazepam on sleep, body temperature, blood pressure and heart rate measured by radio-telemetry in Wistar rats. *Sleep* 24(4):417-26.
- McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, Sur C, Wafford KA, Atack JR, Farrar S, Myers J, Cook G, Ferris P, Garrett L, Bristow L, Marshall G, Macaulay A, Brown N, Howell O, Moore KW, Carling RW, Street LJ, Castro JL, Ragan CI, Dawson GR, Whiting PJ (2000). Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype. *Nat Neurosci* 3(6):587-92.
- Monti JM (1981). Sleep laboratory and clinical studies of the effects of triazolam, flunitrazepam and flurazepam in insomniac patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 3(5):303-26.
- Monti JM, Alvarino F, Monti D (2000). Conventional and power spectrum analysis of the effects of zolpidem on sleep EEG in patients with chronic primary insomnia. *Sleep* 23(8):1075-84.
- Monti JM, Monti D, Estevez F, Giusti M (1996). Sleep in patients with chronic primary insomnia during long-term zolpidem administration and after its withdrawal. *Int Clin Psychopharmacol* 11(4):255-63.
- Nakajima T, Sasaki T, Nakagome K, Takazawa S, Ikebuchi E, Ito Y, Miyazawa Y, Tanaka M, Kanno O (2000). Comparison of the effects of zolpidem and zopiclone on nocturnal sleep and sleep latency in the morning: a crossover study in healthy young volunteers. *Life Sci* 67(1):81-90.
- Noguchi H, Kitazumi K, Mori M, Shiba T (2004). Electroencephalographic properties of zaleplon, a non-benzodiazepine sedative/hypnotic, in rats. *J Pharmacol Sci* 94(3):246-51.
- Noguchi H, Kitazumi K, Mori M, Shiohara Y, Shiba T (2003). Effect of zaleplon, a non-benzodiazepine hypnotic, on melatonin secretion in rabbits. *J Pharmacol Sci* 93(2):204-9.
- Ocampo-Garcés A, Molina E, Rodríguez A, Vivaldi EA (2000). Homeostasis of REM sleep after total and selective sleep deprivation in the rat. *Sleep* 23(5):2699-702.
- Pace-Schott EF, Hobson JA (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 3:591-605.
- Pagel JF, Parnes BL (2001). Medications for the treatment of sleep disorders: an overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 3(3):118-125.
- Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG (1997). Multidrug comparison (lorazepam, triazolam, zolpidem, and zopiclone) in situational insomnia: polysomnographic analysis by means of the cyclic alternating pattern. *Clin Neuropharmacol* 20(3):253-63.
- Parrino L, Ferrillo F, Smerieri A, Spaggiari MC, Palomba V, Rossi M, Terzano MG (2004). Is insomnia a neurophysiological disorder? The role of sleep EEG microstructure. *Brain Res Bull* 63(5):377-83.
- Parrino L, Fioriti G, Terzano MG (1996). Cyclic alternating pattern (CAP) rate in the polygraphic investigation of classic and novel hypnotic drugs. *Eur Psychiatry* 11(Suppl 1):15s-19s.
- Parrino L, Smerieri A, Spaggiari MC, Terzano MG (1999). Modification of sleep structure in insomniac patients treated with zolpidem and zopiclone. *Sleep Res Online* 2(Suppl 1):158.
- Parrino L, Terzano MG (1996). Polysomnographic effects of hypnotic drugs. A review. *Psychopharmacology (Berl)* 126(1):1-16.
- Pegram V, Hyde P, Linton P (1980). Chronic use of triazolam: the effects on the sleep patterns of insomniacs. *Sleep* 3(3):224-31.
- Petroski RE, Pomeroy JE, Das R, Bowman H, Yang W, Chen AP, Foster AC (2006). Indiplon is a high-affinity positive allosteric modulator with selectivity for alpha1 subunit-containing GABA<sub>A</sub> receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 317(1):369-77.
- Poyares D, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S (2004). Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients. *J Psychiatr Res* 38(3):327-34.
- Rechtschaffen A, Kales A (Eds.) (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: UCLA, Brain Information Service.
- Renger JJ, Dunn SL, Motzel SL, Johnson C, Koblan KS (2004). Subchronic administration of zolpidem affects modifications to rat sleep architecture. *Brain Res* 1010(1-2):45-54.
- Roth T, Roehrs T, Vogel G (1995). Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. *Sleep* 18(4):246-51.
- Rudolph U, Crestani F, Mohler H (2001). GABA(A) receptor subtypes: dissecting their pharmacological functions. *Trends Pharmacol Sci* 22(4):188-94.
- Rudolph U, Mohler H (2006). GABA-based therapeutic approaches: GABA<sub>A</sub> receptor subtype functions. *Curr Opin Pharmacol* 6(1):18-23.
- Saletu B, Anderer P, Brandstatter N, Frey R, Grunberger J, Klosch G, Mandl M, Wetter T, Zeitlhofer J (1994). Insomnia in generalized anxiety disorder: polysomnographic, psychometric and clinical investigations before, during and after therapy with a long- versus a short-half-life benzodiazepine (quazepam versus triazolam). *Neuropsychobiology* 29(2):69-90.
- Saletu B, Grunberger J, Sieghart W (1986). Pharmacology, behavioural methods and blood levels in the comparison of temazepam and flunitrazepam. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 332:67-94.
- Saletu-Zyhlarz G, Anderer P, Brandstatter N, Dantendorfer K, Gruber G, Mandl M, Ritter K, Zoghliani A, Saletu B (2000). Placebo-controlled sleep laboratory studies on the acute effects of zolpidem on objective and subjective sleep and awakening quality in nonorganic insomnia related to neurotic and stress-related disorder. *Neuropsychobiology* 41(3):139-48.
- Sanna E, Busonero F, Talani G, Carta M, Massa F, Peis M, Maciocco E, Biggio G (2002). Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam at various GABA(A) receptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 451(2):103-10.
- Scharf MB, Roth T, Vogel GW, Walsh JK (1994). A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry* 55(5):192-9.
- Science 174(16):1354-6.
- Sewitch DE (1987). Slow wave sleep deficiency insomnia: a problem in thermo-downregulation at sleep onset. *Psychophysiology* 24(2):200-15.
- Steriade M (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 137(4):1087-106.
- Steriade M, Nunez A, Amzica F (1993). A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci* 13(8):3252-65.

- Stutzmann JM, Piot O, Reibaud M, Doble A, Blanchard JC (1992). Pharmacological properties and mechanism of action of the cyclopyrrolones. *Encephale* 18(4):393-400.
- Tan X, Uchida S, Matsuura M, Nishihara K, Iguchi Y, Kojima T (1998). Benzodiazepine effects on human sleep EEG spectra: a comparison of triazolam and flunitrazepam. *Life Sci* 63(8):675-84.
- Tan X, Uchida S, Matsuura M, Nishihara K, Kojima T (2003). Long-, intermediate- and short-acting benzodiazepine effects on human sleep EEG spectra. *Psychiatry Clin Neurosci* 57(1):97-104.
- Terzano MG, Parrino L (1992). Evaluation of EEG cyclic alternating pattern during sleep in insomniacs and controls under placebo and acute treatment with zolpidem. *Sleep* 15(1):64-70.
- Terzano MG, Parrino L (2000). Origin and significance of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep Med Rev* 4(1):101-23.
- Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Dell'Orso S, Moroni M, Spaggiari MC (1995). Changes of cyclic alternating pattern (CAP) parameters in situational insomnia under brotizolam and triazolam. *Psychopharmacology (Berl)* 120(3):237-43.
- Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Smerieri A (1997). Sensitivity of cyclic alternating pattern to prolonged pharmacotherapy: a 5-week study evaluating zolpidem in insomniac patients. *Clin Neuropharmacol* 20(5):447-54.
- Terzano MG, Parrino L, Fioriti G, Spaggiari MC, Anelli S, Arcelloni T, Orofianna B, Farolfi A (1988). The cyclic alternating pattern rate: a sleep variable sensitive to environmental modifications. A controlled study using white noise and zolpidem. In: JP Sauvanet, SZ Langer, PL Morselli (Eds). *Imidazopyridines in sleep disorders*. New York: Raven Press. p. 219-30.
- Tobler I, Kopp C, Deboer T, Rudolph U (2001). Diazepam-induced changes in sleep: role of the alpha 1 GABA(A) receptor subtype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(11):6464-9.
- Uchimura N, Nakajima T, Hayash K, Nose I, Hashizume Y, Ohyama T, Habukawa M, Kotorii N, Kuwahara H, Maeda H (2006). Effect of zolpidem on sleep architecture and its next-morning residual effect in insomniac patients: a randomized crossover comparative study with brotizolam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30(1):22-9.
- Urata J, Uchiyama M, Iyo M, Enomoto T, Hayakawa T, Tomiyama M, Nakajima T, Sasaki H, Shirakawa S, Wada K, Fukui S, Yamadera H, Okawa M (1996). Effects of a small dose of triazolam on P300 and resting EEG. *Psychopharmacology (Berl)* 125(2):179-84.
- Vyazovskiy VV, Tobler I (2005). Theta activity in the waking EEG is a marker of sleep propensity in the rat. *Sleep* 28(1):64-71.
- Wafford KA (2005). GABAA receptor subtypes: any clues to the mechanism of benzodiazepine dependence? *Curr Opin Pharmacol* 5(1):47-52.
- Walsh JK, Vogel GW, Scharf M, Erman M, William Erwin C, Schweitzer PK, Mangano RM, Roth T (2000). A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Med* 1(1):41-49.
- Webb WB (1989). Slow wave sleep and prior wakefulness, sleep time, and stability across time. In: A Wauquier, C Dugovic, M Radulovacki (Eds): *Slow wave sleep: physiological, pathophysiological and functional aspects*. New York: Raven Press. p. 119-30.
- Webb WB (1994). Sleep as a biological rhythm: a historical review. *Sleep* 17(2):188-94.
- Webb WB, Agnew HW Jr (1971). Stage 4 sleep: influence of time course variables.
- Werth E, Cote KA, Gallmann E, Borbély AA, Achermann P (2002). Selective REM sleep deprivation during daytime I. Time course of interventions and recovery sleep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283(2):R521-6.
- Whitmore JN, Fischer JR Jr, Storm WF (2004). Hypnotic efficacy of zaleplon for daytime sleep in rested individuals. *Sleep* 27(5):895-8.
- Yamadera H, Kato M, Tsukahara Y, Brandeis D, Okuma T (1997a). Zopiclone versus diazepam effects on EEG power maps in healthy volunteers. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 57(2):151-5.
- Yamadera H, Kato M, Tsukahara Y, Kajimura N, Okuma T (1997b). Relationship between the effects of a hypnotic drug, zopiclone, on polysomnography and on daytime EEGs. *Neuropsychobiology* 35(3):152-5.
- Yokota SI, Horikawa K, Akiyama M, Moriya T, Ebihara S, Komuro G, Ohta T, Shibata S (2000). Inhibitory action of brotizolam on circadian and light-induced per1 and per2 expression in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Br J Pharmacol* 131(8):1739-47.
- Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T (2004). Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin* 20(12):1979-91.