

Szegedi Orvostudományi Egyetem

Élettani Intézete

Igazgató: Dr. Obál Ferenc egyetemi  
tanár.

Biológiai ritmusok vizsgálata



Doktori disszertáció

Készítette: Bari Ferenc

1982

b 509



E 2.173

## Tartalomjegyzék

Bevezetés	1.
A biológiai ritmusok feldolgozásának, analízisének módszerei	8.
A ritmikus működés általános leírása	12.
Az alvás-ébrenléti aktivitás jellemzésében használt fogalmak	16.
Munkánk célkitűzései	17.
Kísérleti módszerek	
Deszenzibilizálás	18.
A kísérleti állatok előkészítése	19.
Regisztrálás	20.
A regisztrátumok értékelése	23.
Az állatok testhőmérsékletének mérése	26.
Eredmények	
Kontroll patkányok alvás-ébrenléti aktivitására jellemző paraméterek meghatározása	27.
Bőr alá adott capsaicin hatása az alvás-ébrenléti aktivitásra, a testhőmérsékletre	37.
Az anterior hypothalamus/praeoptikus regio területére juttatott capsaicin hatása	40.
Kontroll és deszenzibilizált állatok alvás-ébrenléti aktivitása és testhőmérséklete 22 <sup>o</sup> C és 32 <sup>o</sup> C környezeti hőmérsékleten	44.
Megbeszélés	49.
Összefoglalás	60.
Irodalomjegyzék	62.
Köszönetnyilvánítás	

## Bevezetés

A mozgás az anyag létezési módja, az anyagi világ meghatározó, elválaszthatatlan tulajdonsága. A megismerés egyik feltétele, hogy az anyag mozgásai időben periódikus mintákat mutassanak, hiszen a megismételhető megfigyelések vezethetnek el az anyagi világ teljesebb megismeréséhez.

Időben periódikusan változó mozgásokat végeznek az elemi részecskék, ugyanezen jelenség figyelhető meg a makrovilág, a Föld, a Nap és a csillagok mozgásában is.

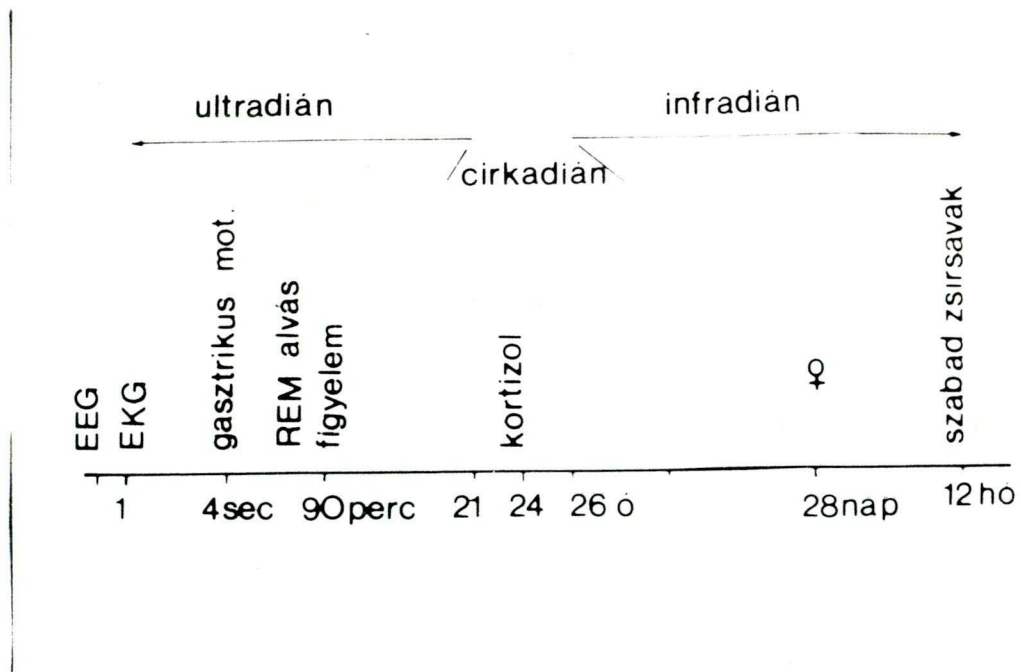
Az élő anyagra szintén jellemző a ritmikus működés (Strumwasser). A biológiai rendszerek - a molekuláris szinttől a legmagasabban fejlett élőlényekig - aktiv kölcsönhatásban állnak környezetükkel, mozgásaik, a bennük lejátszódó változások szintén jellemezhetők periódikus mozgásmintákkal.

A periódikusan ismétlődő funkciók, életjelenségek az élővilágban is igen széles időskálát fognak át. Amennyiben időskálánk alapegységeként a 24 órás napot tekintjük, akkor ezen ismétlődő mozgásformák ennek  $-4$  hatványától ( $0,01$  sec) a  $+4$ . hatványig (100 év) terjedően nagyon széles határok között változó periódusidőkkel rendelkeznek. Ezeket az ismétlődő biológiai mozgásokat nevezzük biológiai ritmusoknak.

Ezen ritmusok kutatása az elmúlt 20 esztendőben számottevően fejlődött, melyben nagy szerepet játszott a számítástechnika, a mérési adatfeldolgozás és a szabályozáselmélet széleskörű elterjedése és alkalmazása. Kialakult a biológiai ritmusok kutatásában használatos terminológia, mely a különböző szakterületeken dolgozó kutatások közös munkájához elengedhetetlenül szükséges.

Az 1. ábrán a leggyakrabban vizsgált biológiai ritmusokat tüntettük fel. A kialakult terminológia szerint itt is a 24 órás napot tekintjük alapegységnek, az ilyen periodusú, vagy az ezt megközelítő periódussal (22-26 óra) rendelkező ritmusokat Halberg által javasolt (1980) terminológiával cirkadián ritmusoknak nevezzük. Az ennél rövidebb periódusú ritmusokat ultradián, így az ennél hosszabb periódusidővel rendelkezőket infradián ritmusoknak nevezzük. Az ábrán feltüntetett fiziológiai paraméterek időbeli változásaira jellemzőek a fenti kategóriákba sorolható periódus idők.

Példáinkból kitűnik, hogy az egyes fiziológiai paraméterek vizsgálata szakmák szerint is elkülönül/het.



1. ábra. A leggyakrabban vizsgált biológiai ritmusok és periódusidejük viszonyai.

A biológiai ritmusok periódusa számos esetben köthető a környezet ciklus változásaihoz, melyek közül a Föld tengelye körüli, Nap körüli forgása, valamint a Hold Föld körüli keringése, a 28 napos hónap bír különös jelentőséggel. A környezet változását figyelve jutunk el ahhoz a kérdéshez, hogy milyen mechanizmusok játszanak szerepet a biológiai ritmusok exogén szabályozásában, illetve, létezik-e ezen ritmusok endogén, a környezettől függetlenül működő szabályozási rendszere.

A 24 órás ritmusok - Aschoff (1964) szavaival élve - "tükrözik a külső világ változásait az élő rendszerben, ezzel felkészítik a szervezetet a környezet változásaira". A külső paraméterek olyan mozgásokat, változásokat indítanak tehát be, melyek az alkalmazkodás, a túlélés szempontjából célszerű magatartásmintákat eredményeznek. Nem nevezzük azonban biológiai ritmusoknak a környezet egyszeri változására bekövetkező reflexiókat.

Egysejtűekben, szövettenyészetekben is megfigyelhetjük a rendszert leíró paraméterek periódikus változását. Ez ellene szól annak az elképzelésnek, hogy a biológiai ritmusokat erre a célra specializálódott időszerv irányítaná. Elképzelhető azonban a funkcionális specializációnak olyan foka, amelynek elérése után ezeket a ritmusokat külön struktúra (strukturák) irányítaná. Amennyiben több, funkcionálisan elkülöníthető idő-adó centrum létezik, akkor van-e olyan rendszer, amely összehangolja ezen biológiai órák működését.

A fiziológiai paraméterek napi követése során kiderült, hogy léteznek ezek olyan, napi ingadozásai, melyek között szoros összefüggés tapasztalható. A minnesotai egyetem kronobiológiai laboratóriumában nyert megfigyelések szerint, ezen paraméterek

napi ingadozásai, egymáshoz való viszonyuk lehetőséget nyújt az emberek egészségi állapotának az eddiginél pontosabb megítélésére, a megfelelő és optimális terápia kialakítására. Mivel a fiziológiai paraméterek együttesen alkotnak rendszert, úgy ezek egymáshoz viszonyított időbeli változásai teljesebb felvilágosítást adnak a rendszer együttes működéséről. Ezek alapján fejlődött ki a humán kronobiológia és kronopatológia tudománya, melyről az első összefoglaló tanulmány az elmúlt évben jelent meg Hazánkban (Moussong-Kovács).

Az elmúlt évtizedekben a biológiai ritmusok kutatása a cirkadián ritmusok kutatására irányult. Eredményeként nagy számban jelentek meg közlemények, melyek között néhány igen átfogó összefoglaló munka is megtalálható (Rusak, 1979., Hartman). Ezek megállapításai alapján a cirkadián ritmusokkal foglalkozó kutatócsoportok a következő fő irányokkal foglalkoznak:

- a cirkadián időadók (pacemakerek) anatómiai lokalizációja, biokémiai karakterének meghatározása,
- azon központi mechanizmusok felderítése és leírása, melyek összekötik ezeket az időadókat az endokrin rendszer és a vázizomzat folyamataival,
- azon idegpályák feltárása, melyek biztosítják a külső környezethez való szinkronizáció lehetőségét, valamint ezen pályák kémiai feltérképezése, a transzmitter mechanizmusok tisztázása.

A külvilágból származó hatások amennyiben periodikusan érik az élőlényeket, ezek az élőlények életfolyamatait befolyásolhatják, az életfolyamatok periódusa szinkronizálódhat a külső hatásokhoz. Egyik ilyen szinkronizáló tényező lehet a fény-sötét periodikus változása, melyhez igazodnak bizonyos korlátozó feltételek teljesülése esetén a cirkadián ritmusok (Kramm).

Ugyancsak synchronizáló tényező lehet a környezeti hőmérséklet periódikus változása is. Az ilyen körülmények között lévő ritmusokat fenntartott, vagy synchronizált ritmusoknak nevezzük. Ha ezek a külvilágból érkező periódikus hatások elmaradnak, akkor meghatározott idő elteltével az eddig synchronizált ritmusok nem szűnnek meg, és - bár periódus idejük eltérhet a korábbitól, tovább léteznek. Ezeket a ritmusokat synchronizálatlan, szabadonfutó ritmusoknak nevezzük.

A cirkadián, napi ritmusok mellett léteznek rövidebb időközönként ismétlődő periódikus életfolyamatok is, melyek kölcsönhatásban állnak ugyan a napi ritmusokkal, de tőlük függetlenül is léteznek (Rusak, 1979).

Ezek a rövidebb (ultradián) ritmusok tekinthetők a hosszabb ritmusok építőelemeinek.

Az egyed és törzsfajlás során megfigyelhető ezen ultradián ritmusok periodus idejének változása (Suda, Hartman), azaz ugyanazon mozgásformák ismétlődési gyakorisága függ a species életkorától, illetve a törzsfajlásban elfoglalt helyétől is.

Az emlősök periódikusan ismétlődő nyugalmi és aktív magatartásai már régóta a biológiai ritmusok kutatásának középpontjában állnak. Az élő szervezetek működésére jellemző, hogy aktív magatartási periódusai ciklikusan nyugalmi periódusokkal váltódnak fel. Az ily módon kialakuló nyugalmi-aktivitási ritmusok egyik speciális megjelenési formája az alvási és ébrenléti periódusok specifikus váltakozása, az ugynevezett alvás-ébrenléti ritmus. Az alvás, a ciklikusan visszatérő élettani eszméletlenség állapota, mely az ön- és fajfenntartó magatartások felfüggesztésével és meghatározott magatartási, EEG és szomatikus tünetekkel jár. Pontos élettani szerepét még nem ismerjük - az erre irá-



nyuló számtalan elképzelés és kísérletes megközelítés ellenére. Az viszont biztosnak látszik, hogy az alvást nem lehet homogén folyamatnak tekinteni, két egymástól jól elválasztható alvásformát, a lassu hullámu alvást és a paradox alvást lehet egymástól elkülöníteni.

A lassu hullámu alvásra a klasszikus értelemben vett nyugalmi funkció jellemző; testi és vegetatív elernyedés mellett a központi idegrendszer túlnyomó többségének aktivitása csökken ebben az állapotban. Az elektrokortikogramban jellegzetes 12-14 Hz-es alvás orsókat (felületes lassu hullámu alvás), vagy lassu, nagy amplitudóju hullámokat és orsókat (mély lassu hullámu alvás) lehet elérni. Keletkezésében az agytörzsben elhelyezkedő raphe magoknak tulajdonítanak szerepet, ugyanis ezen magok roncsolása a lassu hullámu alvás kiiktatásához, a magok ingerlése pedig lassu hullámu alváshoz vezet. A raphe rendszer neuronjai szerotonint tartalmaznak, a lassu hullámu alvás együttjár az előagy szerotonin szint megemelkedésével. A szerotonin szintézis gátlása a lassu hullámu alvás megszűnéséhez vezet, a szintézis visszaállításával ez normalizálódik. Ilymódon a lassu hullámu alvás keletkezésében a szerotoninnak tulajdonítanak elsődleges szerepet ( Monnier, 1980).

A paradox alvásra teljes testi elernyedés mellett a központi idegrendszer igen magas aktivitási szintje jellemző.

Előidőzésében a hidban elhelyezkedő magcsoportoknak, a nucleus pontis oralisnak és a locus coeruleusnak tulajdonítanak szerepet. A mediátor anyagok közül ez az alvásforma elsősorban a noradrenalin megjelenésével állhat elsődlegesen kapcsolatban.

A kétféle alvás mediálásában elsődleges szerepet betöltő agytörzsi struktúrák mellett szerepet kell tulajdonítanunk az

előagyi strukturáknak is az alvás-ébrenléti aktivitás szervezésében. Azok a tények, melyek az alvásnak a külső környezettel (külső hőmérséklettel, fényviszonyokkal, zajszinttel), a belső környezettel (pl. a vér hormonszintjével) valamint nem utolsósorban emocionális és kognitív tényezőktől való függését mutatják, szükségessé teszik olyan alvás-szabályozó strukturák feltételezését, melyek szoros összeköttetésben állnak az előagyi szabályozó mechanizmusokkal. Az előagyi alvásszabályozásra vonatkozó morfológiai és élettani bizonyítékok ismertek (Kleitman). Nem tudjuk azonban, hogy milyen mértékben fedik át egymást pl. az alvás- és hőmérsékletszabályozás központjai, illetve milyen kölcsönhatások révén fejtik ki funkciójukat. A fent vázolt, az alvás keletkezésében és szabályozásában résztvevő agyi központok mellett vannak a központi idegrendszernek olyan részei, melyek az ébrenlét keletkezésében és fenntartásában töltenek be fontos szerepet. Kiemelkedő ezek közül a *formatio reticularis*, a végig húzódó hálózatos struktúra szerepe. Az alvás-ébrenléti aktivitás szerveződése során ezek a rendszerek úgy egymásra, mint a kérgi-thalamikus rendszerre aktiváló és gátló jelleggel hatnak, mely eredményeként jön létre az alvás-ébrenléti ciklus váltakozása.

Az alvás lényegének megértéséhez elengedhetetlenül szükséges az ébrenlét lényegének, létrejöttének, mechanizmusainak tisztázása és megértése is. Az alvás-ébrenléti aktivitás egészét kell vizsgálni ahhoz, hogy a részeiről felvilágosítást kapjunk. Említettük, hogy az alvás-ébrenléti aktivitás szerveződéséért felelősek az előagyi strukturák is. Ugyanezen agyterülethez hőszabályozási funkciók is köthetők. Számos megfigyelés bizonyítja, hogy ezek az előagyi strukturák egymást részben átfedik, kölcsönhatásaik az alvás-ébrenléti aktivitás és a hő-

szabályozás kölcsönhatásaiban nyilvánulnak meg.

Mivel a hőszabályozási mechanizmusokra éppugy jellemző a ritmikus működés, mint az alvás-ébrenléti aktivitásra, ezen ritmikus működés törvényszerűségeinek, kölcsönhatásainak leírása és feltárása a rendszer viselkedésének megértését nagymértékben elősegíti. Ismertetésre kerülő kísérleteinkben az alvás-ébrenléti aktivitás ritmikus paramétereinek meghatározása mellett az alvási és hőszabályozási mechanizmusok kölcsönös viszonyainak leírásával foglalkoztunk. Módszereinkben felhasználtuk az alvás-ébrenléti aktivitás leírásában használt terminológiát, valamint az általános oszcillátor viselkedés vizsgálati és leíró módszereit.

Kísérleteink részletes ismertetése előtt röviden összefoglaljuk az általunk használt fogalomkör elemeit.

Ismerjük a biológiai ritmusok vizsgálatának legelterjedtebb és általunk is használt matematikai módszereit, ezen ritmusok analízise során megjelenő adatgyűjtési és feldolgozási feladatokat.

#### A biológiai ritmusok feldolgozásának, analízisének módszerei

Az időben periódikusan jelentkező események leírása matematikailag a következő alakban fogalmazható meg:  $F(t) = F(k+kT)$  ( $k=0,1,2$ ), ahol  $T$ -vel az esemény periódus idejét jelöljük. A periódikusan ismétlődő jelenségeket tekinthetjük determinisztikusnak, mely során az előző függvénykapcsolat állandó hozzárendeltséget tartalmaz, ill. sztochasztikusnak, mely során a periodikus hatás véletlen jelenségeken keresztül érvényesül. A mérési adatok feldolgozása általában valószínűségi változók analízise, bár néhány speciális esetben a helyzet determinisztikus vagy az adott körülmények között determinisztikusnak nevezett kapcsolatok meghatározása a feladat.

A biológiai ritmusok analizisében az említett lehetőségek a következő módon fogalmazódnak meg:

1. Ismerjük egy jelenség ismétlődésének periódus idejét. Ezen periódus idő ismeretében meg akarjuk határozni egy fiziológiai paraméter időfüggvényét. Ismerve, hogy minden periodikus jel véges, vagy végtelen sok periodikus jel összegeként előállítható, az adott esetben feladatunk úgy fogalmazódik meg, hogy az adott periodikusan ismétlődő jel időfüggvényének ismeretében a sorfejtést el tudjuk végezni.

Általános alakban tehát a függvény Fourier sorát a következő alakban írhatjuk fel:

$$F(t) = \sum_{i=0}^{\infty} a_i \sin(i\omega t + \varphi_i)$$

Ezen sorfejtés paramétereinek ismeretében az időfüggvények valószínűleg visszaállíthatók. A feladatnak, ill. a feladat megoldásának abban az esetben van értelme, ha a periodikus folyamat kevés, de jellemző paraméterek segítségével tudjuk jellemezni.

A legegyszerűbb az az eset, ha a mért adatok egyetlen periodikus komponensű görbével jól leírhatók. Ilyen görbe pl. a cosinus vagy a sinus függvény. A biológiai ritmusok feldolgozásának ilyen módszerével először Halberg (1980) munkáiban találkoztunk, aki a fiziológiai paraméterek mért értékeit a legjobban illeszkedő cosinus görbe paramétereivel jellemezte. Meghatározta a

$A(t) = A_0 \cos(\omega t + \varphi) + C$  függvényben  $A_0, \varphi, C$  értékét, így az adott paraméterekkel, összesen hárommal tudta jellemezni a folyamatot. A  $T=24$  órás feltételezés a cirkadián ritmusok definíciójából adódott.

2. Az egykomponensű ritmusok mellett vannak azonban olyanok is, melyek periódus idejére vonatkozóan nem rendelkezünk információval.

Ezekben az esetekben a valószínűségelméletet; a sztochasztikus folyamatok analízisének elméletét kell a gyakorlatban alkalmazni. Ezen elmélet egy kísérletet, egy mért adatsort egy valószínűségi folyamat egy reprezentációjának tekint. Az időfüggvény analízisével a folyamatra kíván következtetéseket levonni.

Az említett problémát a következő példával szemléltetjük:

Egy adott pillanatban szeretnénk tudni a patkányok testhőmérsékletét. A kérdésre akkor válaszolhatnánk pontosan, ha ismernénk az összes létező állat testhőmérsékletét az adott pillanatban. Mivel a feladat megoldhatatlan, így egy reális állatszámmal dolgozva, ezek átlagos testhőmérsékletével adhatunk becslést az állatok testhőmérsékletére vonatkozóan az adott pillanatban.

Mérésünket különböző időpontokban megismételve meghatározzuk az állatok testhőmérséklet-idő függvényének diszkrét időpontokban vett  $N$ -rendű becsléseit. Ezen diszkrét időpontokban mért testhőmérséklet értékek alapján becslést adhatnánk arra vonatkozóan, hogy hogyan változik az állatok testhőmérséklete az idő függvényében. Amennyiben azt találnánk, hogy az állatok átlagos testhőmérséklete független az időtől (természetesen erre vonatkozóan is csak valószínűségi állítást tehetünk), így gyakorlati mérés technikai szempontból az állatok testhőmérsékletét,  $T_{\text{patkány}}$  gyengén stacionárius folyamatként kezelhetjük. Hasonló lehetőségeket teremt az állatok testhőmérsékletének becslésére stacionárius folyamatok esetében, hogy egy vagy több állat testhőmérsékletét folyamatosan regisztrálva, annak időátlagát tekintjük az állat hőmérsékletére jellemző értéknek. Amennyiben az időátlagból, valamint az  $N$ -rendű becslésből nyert statisztikailag megegyeznek egymással, abban az esetben a test-

hőmérséklet változásait leíró folyamatot ergodikusnak nevezzük. Fel kell hívni arra a figyelmet, hogy csak stacionárius folyamat lehet ergodikus.

Mivel a legjobban kidolgozott számítástechnikai módszerek a stacionárius és az ergodikus folyamatok analizisére állnak rendelkezésünkre - ezért ezen módszerek alkalmazása terjedt el leginkább a biológiai mérési adatfeldolgozásban is. Természetesen, az alapfeltevések önkényesek, s csak akkor győződhetünk meg az alkalmazott feltételezés valótlanágáról, ha alkalmazott módszereink nyilvánvaló ellentmondáshoz vezetnek. Ilyen ellentmondás az, hogy - példánknál maradva, - az állatok testhőmérséklete függ az időtől. Ebben az esetben az ergodikus folyamatok analizisében használt módszerek nem használhatók.

Mint a korábbiakban már említettük, az időfüggvények analizisében elterjedt módszer, hogy azokat periodikus függvények súlyozott összegeként állítjuk elő. Ezen periodikus függvényekre igaznak kell lenni, hogy függetlenek egymástól, azaz egyikük sem állítható elő a többi függvény kombinációjából. A hálózat-analizis, a szabályozás-elmélet gyakorlatában a legelterjedtebben alkalmazott eljárás a Fourier analizis. A transzformáció (frekvencia felbontás) felhasználásával kialakított spektrum-analizáló eljárások az időfüggvényt sinus függvények összegeként állítják elő. A különböző harmonikusok súlya jelenik meg a frekvencia spektrumban.

Hangsúlyozni kell azonban, hogy a különböző spektrum-analizáló eljárások a jel eredetétől, generátorának viselkedéséről nem közöl, és nem is közölhet semmiféle információt, hiszen ugyanazon jel képe más és más transzformációs eljárás után más és



más lehet.

A Fourier transzformációs eljárás a jelanalízis széles körében elterjedt. A biológiai ritmusok kutatásában szintén az egyik legrégebben alkalmazott eljárás.

A definícióknak megfelelő algoritmusok még nagysebességű számítógépek használata mellett is sok időt, számítási területet igényelnek. Ezen problémák megkönnyítésére több gyors, közelítő eljárást dolgoztak ki, melyek közül mi analíziseinkben a Cooley és Tukey által bevezetett Fast Fourier transzformációs eljárást alkalmaztuk eredményeink feldolgozásakor.

A számítástechnika fejlődésével lehetőség nyílt a Fourier transzformációnál gyorsabb, számítógépre könnyebben adaptálható felbontásokra is, melyek közül a Walsh transzformáció a leg-egyszerűbb. Ezen új eljárások széleskörű elterjedését az akadályozza, hogy a sinus függvények használatával meghonosodott terminológia nehezen változtatható meg.

#### A ritmikus működés általános leírása

Oscillátoroknak azokat a rendszereket nevezzük, melyek meghatározott frekvenciájú és amplitudójú jeleket szolgáltatnak. Az oszcilláció létrejöttének feltételével a szabályozás technika elmélete foglalkozik, s a részletek taglalása nélkül állíthatjuk, hogy az oszcilláció feltétele, hogy a rendszerben ne kizárólag lineáris elemek legyenek. Ilyen szempontból a biológiai rendszerek megfelelnek az oszcilláció létrehozása feltételeinek. Ezen feltétel teljesülésének vizsgálata mellett fontos annak ismerete, hogy a kialakult oszcilláció stabil-e, azaz a környezet hatásai mennyire befolyásolják az egyes jellegzetes paraméterek változásait. A stabil oszcillátorok jellemzője,

hogy olyan visszacsatolási mechanizmusok érvényesülnek bennük, melyek biztosítják, hogy jellegzetes paramétereik állandóak legyenek, függetlenül a környezet hatásaitól.

Megkülönböztetünk autonóm és csatolt oszcillátorokat. Az autonóm oszcillátorok frekvenciája, amplitudója a rendszer elemei, strukturája alapján meghatározható. Csatolt oszcillátorok esetében ezen paraméterek bizonyos külső, vezérlő mechanizmusok által befolyásolhatók. A csatoló, vezérlő mechanizmusok lehetnek olyanok, hogy itt is működik visszajelzés, azaz a rendszer visszahat az öt vezérlő mechanizmusokra.

Ezen rendszerek analízisében tehát az általános, az oszcillációt leíró paraméterek meghatározása mellett fontos kutatási terület a bizonyos környezeti hatások oszcillációra gyakorolt hatásának leírása, a stabilitást jelentő visszacsatolások strukturájának meghatározása is.

Az élő anyagra jellemző periodikus jelenségek vizsgálatában a csatolt, környezetével aktív kapcsolatot fenntartó, tehát a legáltalánosabban megfogalmazható oszcillátorok működését keressük. Módszereinkben azonban a legegyszerűbb mérési, vizsgálati lehetőségektől elindulva jutunk el az egyre összetettebb mechanizmusok jellemzéséig. A kronobiologiai kutatásokban a jelenségek leírása, az élő anyag és környezete kölcsönhatásainak feltárása mellett az oszcillációt biztosító strukturák feltárása is egyidőben folyik.

Kísérleti eredményeink feldolgozásában a bináris autokorrelációs módszer valószínűségi értelmezését vettük a sztochasztikus analízisben használt eljárások közül. A módszer a következő módon fogalmazható meg:



Legyen D véletlen esemény, ezen esemény valószínűségét jelöljük  $pr\{D\}$ -vel. Hasonlóan  $pr\{C\}$  legyen a C esemény valószínűsége. A definícióból  $pr\{D\}$  és  $pr\{C\} > 0$ .

$pr\{C|D\}$  jelölje a C esemény feltételes valószínűségét D-re vonatkozóan. A továbbiakban keressük a következő feltételes valószínűséget

$$T_{A,B}(\tau) = pr\{h(t+\tau)=B|h(t)=A\} = pr\{h(t+\tau)=B, h(t)=A / pr\{h(t)=A\}$$

ahol  $h(t)$  jelöli a hipnogramot, míg az A, B állapotok jelölik a W, SWS vagy a PS állapotok egyikét, míg a t értékei 0, 1, 2, ... min. Analízisünkben az alvást stacionárius folyamatnak tekintettük, mely azt jelenti, hogy a fenti függvények t-től, a megfigyelés kezdetétől függetlenek. Ha  $h_A(t)$  az A állapot karakterisztikus függvénye, vagyis  $h_A(t) = \begin{cases} 1, & \text{ha } h(t)=A \\ 0 & \text{egyébként} \end{cases}$

valamint az X valószínűségi változó várható értéke  $E X$  jelöli, akkor  $T_{A,B}(\tau) = \frac{E h_B(t+\tau) h_A(t)}{pr\{h_A(t)=1\}}$

A fenti összefüggésben a számláló a két bináris véletlen folyamat kereszt-korrelációs függvénye. Esetünkben a feltételes valószínűségeket a relatív gyakorisággal becsüljük. Ha N mintapontunk van, esetünkben, N az aktuális alvási folyamat hossza, a becslőt a következők szerint írhatjuk fel:

$$T_{A,B}^{(N)}(\tau) = \frac{\sum_{i=0}^{N-\tau} h_B(i+\tau) h_A(i)}{\sum_{i=0}^{N-\tau} h_A(i)}$$

A nagyszámok erős törvénye értelmében a fenti becslő konvergál a megfelelő  $T_{A,B}(\tau)$  értékhez, ha  $N \rightarrow \infty$

A fenti eljárásra számítógépes programot készítettünk, és a 12 órás periódusokat statikailag egynemű paraméterekkel jellemezhetőnek tekintve kiszámítottuk a feltételes valószínűségeket becslő görbéket. Eljárásunk lényege, hogy ha ismerjük a t=0 idő-

ben, hogy az állat az alvás-ébrenléti aktivitás mely fázisában tartózkodik, akkor egy adott idő elteltével milyen lesz az egyes állapotokban tartózkodás valószínűsége. Három alvás-ébrenléti fázist elkülönítve, minden kiindulási állapotra három ilyen görbe számítható ki, melyek közül kettő értéke meghatározza a harmadikat. Eljárásunk alapjául Globus (1970) módszere szolgált, a fent ismertetett eljárás az általa leírtak általánosítása, valamint valószínűségi értelmezése. Az alvási folyamatok leírására, a folyamatra jellemző paraméterek meghatározására jól alkalmazhatók az ún. kummulálódó görbék, melyekben az ordinátán a futó idő, míg az abszcisszán az adott időpontig az adott alvás-ébrenléti fázisban töltött időt ábrázoljuk.

Az így nyert alvás-mennyiség-idő diagramok torzítatlanul tartalmaznak minden, a folyamatra vonatkozó információt. Gaillard (1979) munkáiban ezen kummulatív görbék analízisét használta fel az alvás-ébrenléti aktivitás ritmikus paramétereinek meghatározására.

A görbékhez illesztett egyenes az egyes alvás fázisokban az adott fázis napi trendjét határozza meg. Az aktuális görbepontnak ezen egyeneshez való viszonya felvilágosítást ad az adott állapot várható változásának irányáról.

Magasabb foku polinom illesztésével az egyes rövid periódus idejű ritmikus paraméterek is meghatározhatók, ezzel az alvás belső szerveződése követhető. Az eljárást az korlátozza, hogy az egyre finomodó eljárások egyre magasabb foku görbék illesztését kívánják, ami hosszadalmas munka még számítógép használatával is.

Az említett frekvencia-analizáló eljárások alapvetően az analóg, folytonos jelű rendszerek analíziséből erednek. A digitális számítástechnika, a digitális szűrő algoritmusok fejlődése

a biológiai ritmusok analizisében is új módszereket tesz lehetővé. Az elmúlt években egyre több, digitális szűrésen alapuló modell jelent meg (Linkens, 1979).

Az autoregresszív modellekkel kiküszöbölhetőek azok a zavaró hatások, melyek a Fourier transzformáció frekvenciafelbontási korlátaiból adódnak, illetve szükségtelenekké válnak az utólagos korrelációk. A digitális szűrő, autoregresszív modelleket elterjedten alkalmazzák mind a rövid idejű biológiai ritmusok (pl. EEG) mind a hosszú periódusidejű ritmusok (motoros aktivitás-nyugalom) analizisében.

#### Az alvás-ébredési aktivitás jellemzésében használt fogalmak ismertetése (Czeisler)

Alvás-ébredési stádiumnak nevezzük azt a rövid ideig (kísérleteinkben 1 percig) tartó állapotot, melyet az állapotra jellemző EEG és motoros aktivitás túlsúlya alapján az ébredés (W), lassu hullámu alvás (SWS) és a paradox alvás (PS) valamelyikéhez rendelünk.

Hipnogramnak nevezzük az alvás-ébredési aktivitás egymást követő stádiumainak grafikus ábrázolását. A továbbiakban az ébredéshez a 0-t, az SWS-hez az L-et, a PS-hez a 2 egységnyi magasságot rendeljük hozzá.

Alvás-ébredési epizódnak nevezzük az ugyanazon állapotok egymást követő folytonos sorát. Epizód hossza az adott stádium kezdetétől annak végéig tart. Alvás-ébredési ciklusnak nevezzük az ugyanazon állapot kezdetétől az ugyanazon állapot ismételt megjelenéséig eltelt időt.

PS-PS ciklusnak így a paradox alvási epizód kezdetétől az újabb paradox epizód kezdetéig eltelt időt nevezzük.

PS latenciának az első SWS stádium megjelenése és az első PS stádium megjelenése közötti időt nevezzük.

### Munkánk célkitűzései

Kísérleteinkben meg akartuk határozni a patkányok alvás-ébrenléti aktivitása időbeli szerveződésének statisztikailag jellemző törvényszerűségeit. Az ismert cirkadián tulajdonságon túl a rövidebb periódusidejű, ultradián ritmusok analízise, ezen ritmusok belső törvényszerűségeinek feltárása volt feladatunk.

Megbízható becslést kívántunk tenni arra vonatkozóan, hogy a patkányok alvás-ébrenléti aktivitását milyen mennyiségi jellemzőkkel lehet leírni az egyes napszakokban, illetve a nap egyes óráiban.

Kísérleteket végeztünk a patkányok környezeti hőmérséklete, testhőmérséklete és alvás-ébrenléti aktivitása közötti kölcsönhatások leírására.

A hőszabályozási rendszer akut befolyásolását követően megfigyeléseket végeztünk a patkányok testhőmérséklete és alvás-ébrenléti aktivitásának leírására.

A hőszabályozási rendszer szelektív károsítását követően összehasonlító kísérleteket végeztünk a patkányok alvás-ébrenléti aktivitása és napi testhőmérséklete közötti összefüggések leírására 22 és 32<sup>o</sup>C környezeti hőmérsékleten.

Kísérleteinkhez megbízható mérési, regisztrálási technikát dolgoztunk ki, mely segítségével megvalósítottuk az állatok EEG tevékenységének, motoros aktivitásának és testhőmérsékletének folyamatos követését.

Mérési adataink feldolgozására matematikai eljárásokat dolgoztunk ki, illetve adaptáltunk.

Kísérleti módszerek: Deszenzibilizálás

Jancsó ( 1965 ) megfigyelései szerint a kisadag (1-20 mg/kg) capsaicin egyszeri bőr alá, illetve area preoptica-ba történő injectálása után az állatok testhőmérséklete a dózistól függő mértékben csökken. A capsaicin injekciókat egymást követő napokon megismételve a testhőmérséklet csökkenésének mértéke egyre kisebb lesz, végül az állatok nem reagálnak a capsaicin injekcióra. Ezt a mechanizmust deszenzibilizációnak, az így kezelt állatokat deszenzibilizáltaknak nevezzük. A fenti eljárás az állatok hőszabályozási képességének irreverzibilis károsítását eredményezi. Ugyanakkor kémiai anyagok fájdalom és gyulladáskeltő hatása is megszűnik.

A hászabályozásukban károsodott állatok meleg környezetben mérsékelten, vagy alig mutatják a hőleadási mechanizmusokra jellemző magatartási mintákat (Obál,1979., Obál,1979.,Obál,1982). Az állatok testhőmérséklete 40-42<sup>o</sup>C-ra emelkedik, majd az állatok elpusztulnak. Az ismertetett jelenségek, Szolcsányi (1971) megfigyelései szerint a perifériás és centrális termoreceptorok ultrastrukturális károsodásával, valamint a kémiai fájdalomérzés kiesésével magyarázhatók.

Kísérleteinkben 1000 mg/kg összdózisú capsaicin beadásával deszenzibilizáltuk az állatokat. Egymást követő napokon a beadott capsaicin mennyisége a következőképpen alakult: 10 mg/kg, 20 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg, 200 mg/kg, 200 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg. A capsaicint alkohol és Tween 80 keverékében oldottuk fel (50 mg/kg dóziséig), Jancsó módszere szerint, míg a töményebb oldatok készítéséhez dimetilszulfoxidot (DMSO) használtunk.

Az állatokat az utolsó injekciót követően 2 héttel teszteltük. Megnéztük, hogyan reagálnak csipős anyag (1%-os Zingeron oldat) szembe csepegtetésére. Amennyiben nem reagáltak erre az ingerre, úgy az állatokat deszenzibilizáltak tekintettük.

#### A kísérleti állatok előkészítése

Kísérleteinkben him, felnőtt CFY patkányokat használtunk. A csoportban az állatok testsulya 330-450 gram között váltakozott. Az EEG és az agyfelszín hőmérsékletének regisztrálásához elektródokat és hőmérőt építettünk be az állatok koponyájába. A műtéteket pentobarbital (Nembutal, Abott, 35 mg/kg) intraperitoneális injekcióját követően, narkotizált állatokon végeztük. Az állatok fejét stereotaxikus készülékbe fogtuk. A fejbőr megnyitása után lyukakat fúrtunk a koponyacsontba és rozsdamentes acélötvözetből készült elektródokat helyeztünk a kemény agyhártya fölé. (Két elektródot a frontális, két elektródot a parietális lebeny fölé, míg egyet az orbitába. Elektródot ültettünk be a dorsalis hippocampusba is: A: -2,5., L:2,5., V:-2,5 koordináták szerint, Pellegrino-Cushman).

A hőmérséklet regisztrálására kisméretű (4 mm hosszú, 2 mm átmérőjű henger alakú) diódát helyeztünk a kemény agyhártyára. A behelyezett elektródokat és a hőmérséklet mérésére alkalmazott diódát fogászati akriláttal (Duracryl, Spofa) rögzítettük a koponyacsont-hoz. Az állat koponyájának tetején Duracryl halmot képeztünk, melyen az elektromos elvezetésekkel miniatűr kapcsoló-aljzatot képeztünk ki. A sebszéleket lokális antibiotikus (Penicillin) kezelés után egy-egy öltéssel összevarrtuk.

Az állatokat külön-külön egy-egy lakóketrecbe helyeztük, ahol élelem és víz szükségleteik szerint állt rendelkezésükre. A mű-

téteket követő napokon az állatokkal rendszeresen foglalkoztunk (kézbe vettük őket, simogattuk), hogy egyrészt az önálló elhelyezésből adódó magatartási zavaraikon enyhítsünk, másrészt hozzá szokjanak a majdani regisztrálási körülményekhez. A műtéteket követő 3-4. napon eltávolítottuk a varratokat.

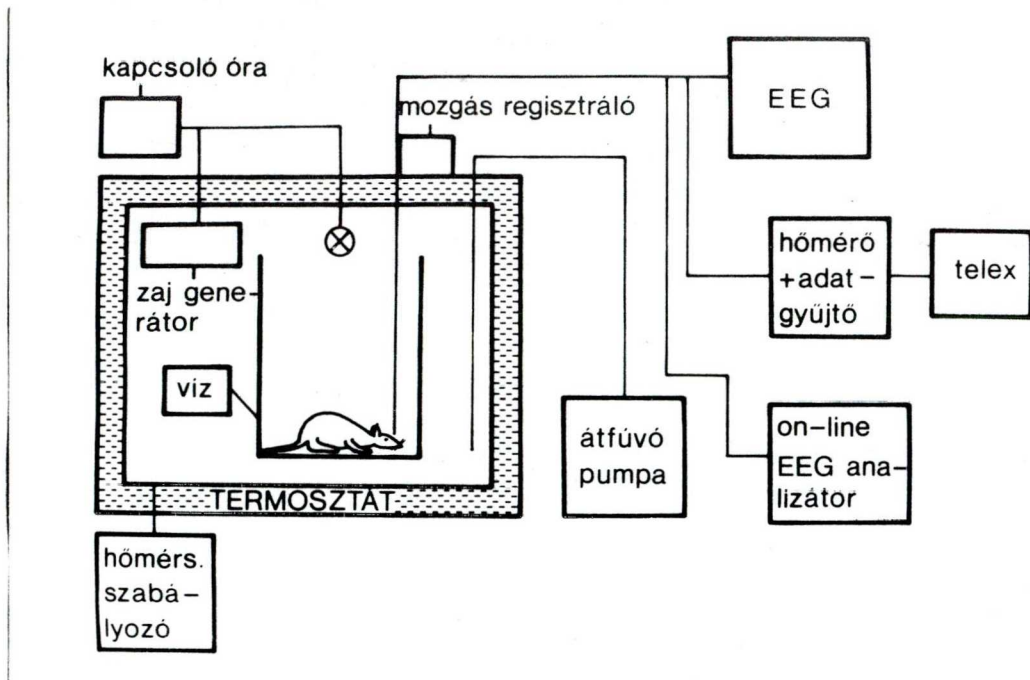
A műtéteket követő 6-8. napon az állatokat végleges lakóketreceikben termosztátba helyeztük, ahol a regisztrálás történt. Ezen végleges lakóketrec méretei 220x220x350 mm volt. A termosztátokban a hőmérsékletet állandó szinten tartottuk, a regisztrálás körülményeit a 2. ábrán tüntettük fel.

A termosztátba elhelyezett zajgenerátor semleges, egynemű háttérzajt szolgáltatott, így a környezetből származó hangok nem befolyásolták az állatokat. A világos és sötét periódusokat a termosztátba helyezett óraszerkezettel vezérelt lámpa biztosította. A hét minden napján 12 órás megvilágítást és 12 órás sötét periódust biztosítottunk. A levegőpumpa folyamatosan levegőt fűjt a termosztátba, ennek hőmérséklete megegyezett a benti hőmérséklettel.

### Regisztrálás

A regisztrálást a műtéteket követő 10-14. napon kezdtük meg. Az állatokat korábban hozzá szoktattuk az elvezetést biztosító kábelhez, melynek súlya 10-12 gramm volt. A felvételeknek megfelelő mérési összeállítás szintén a 2. ábrán látható. Az EEG felvételekhez 4 elvezetés-kombinációt használtunk: bifrontális, jobb ill. bal fronto-parietális és hipocampo-parietális viszonyban. Egy EEG csatornán az állatok mozgását regisztráltuk. Ennek jelet az állatok fejéhez a jelek elvezetését biztosító kábel lemozdulása szolgáltatta. A kábel mozgásával arányos jelet egy érzékeny gene-

rátor segítségével nyertük. Az állatok hőmérsékletét egy adatgyűjtő berendezés és egy ehhez rögzített telex-rendszer segítségével regisztráltuk. Az adatgyűjtő berendezésen a hőmérsékletmérés mintavételezési idejét tetszőlegesen tudtuk beállítani.

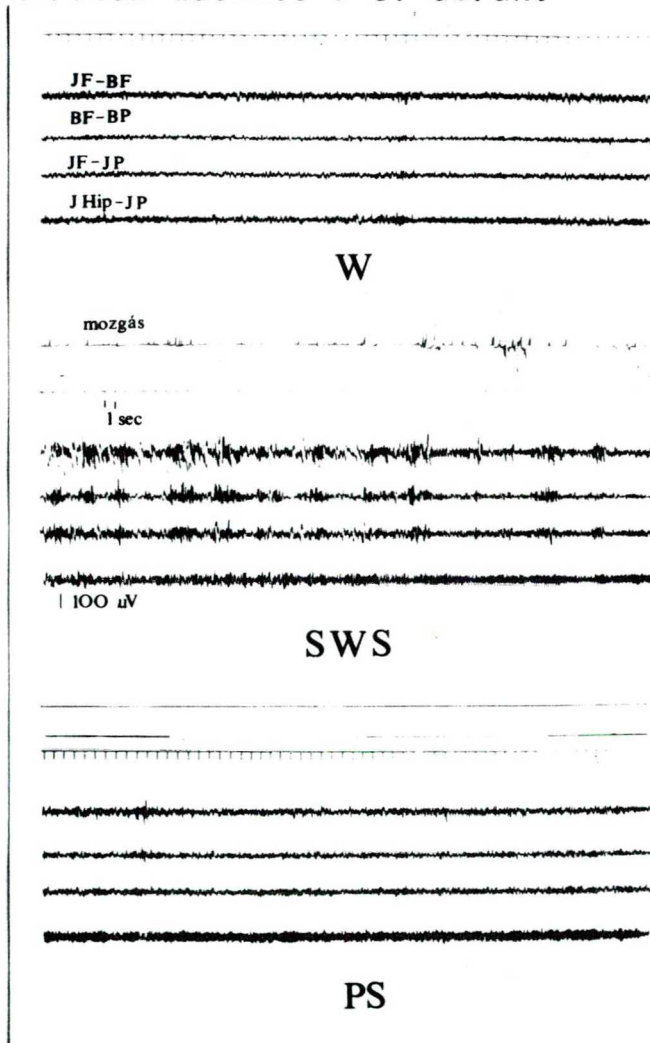


2. ábra, Az alvás-ébrenléti aktivitás valamint a hőmérséklet hosszidejű regisztrálását biztosító mérési és adatgyűjtő rendszer összeállítása.

A felvételeket 16 csatornás MEDICOR ill. 8 csatornás Galileo gyármányu EEG készülékeken végeztük 5mm/sec papir sebesség mellett. Az így nyert regisztrátumot percenként értékeltük. Három stádiumot: ébrenlét, lassu hullámu alvás és paradox alvát különböztettünk meg. Az ébrenlét, az angol szakirodalomban használatos Waking után (W)-nek desynchronizált, alacsony amplitúdóju hullámok felelnek meg minden elvezetésben, melyet mozgás is kísérhet. Mozgások esetén a hippocampális és a hosszanti elvezetésekben néhány másodperces theta-aktivitás is megfigyelhető.



A lassu hullámu alvásra, az angol irodalomban használatos Slow wave sleep után (SWS) a bifrontális és a frontoparietális elvezetésekben az alvási orsók megjelenése majd lassu hullámok, magas amplitudóval a jellemzők. Ez az állapot mozgásoktól mentes. Paradox alvásban, az angol szakirodalomban használatos Paradox sleep után (PS) az alvási orsók eltűnnek, a frontális EEG aktivitás deszinkronizálódik és a hosszanti valamint a hippocampális elvezetésekben percekig tartó, szabályos theta-aktivitás regisztrálható. Az állatok ebben a stádiumban megmozdulhatnak, apró izomrángásokat regisztrálhatunk. Az említett három állapotnak megfelelő regisztrátum látható a 3. ábrán.

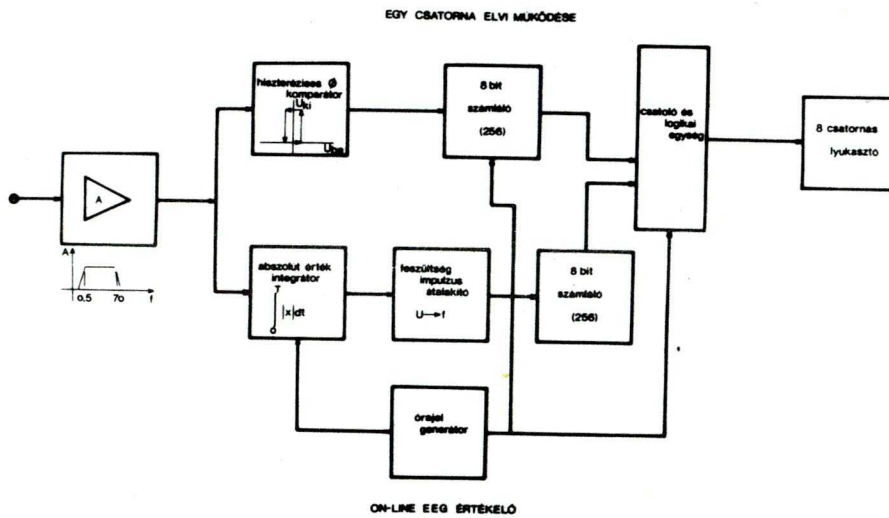


3. ábra. A patkányok alvás-ébrenléti aktivitására jellemző stádiumoknak megfelelő EEG és motoros aktivitás 1-1 perces regisztrátumai.

### A regisztrátumok értékelése

Az említett szempontok szerinti osztályba sorolás felvetette automatikus rendszer megépítésének lehetőségét. Ezt a berendezést meg is valósítottuk. Berendezésünk segítségével az említett osztályozási eljáráshoz szükséges lényeges paramétereket közvetlen kapcsolatban (on-line) és a regisztrálással egyidőben (real time) nyerhetjük. Így az EEG készülékre csak beállításkor van szükségünk.

Az általunk készített berendezés egy csatornájának elvi működését a 4. ábrán követhetjük nyomon.

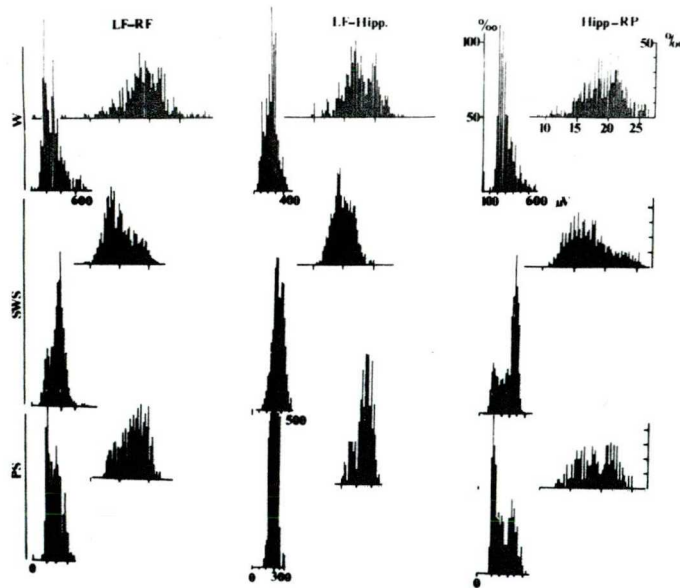


4. ábra. Az on-line EEG értékelő berendezés egy csatornájának elvi működése.

Az EEG paraméterek közül az alaphfrekvencia (hullámszám) értékét a hiszterézisess o komparátor jele szolgáltatja, mely segítségével a jel nulla metszeteinek számát tudjuk jellemezni. Az EEG jel intenzitására, a jel amplitudójára jellemző a jel abszolút

értékének integrálja, mellyel arányos jelet állít elő berendezésünk. Ezek segítségével tudjuk jellemezni egy-egy elvezetésben az EEG-aktivitást. Azt, hogy milyen hosszú szakaszokat jellemezzünk egy-egy értékkel, folyamatosan tudjuk beállítani. Így lehetőség van arra, hogy 4 sec-től 64 sec hosszúságig állítsuk be berendezésünk időfelbontását.

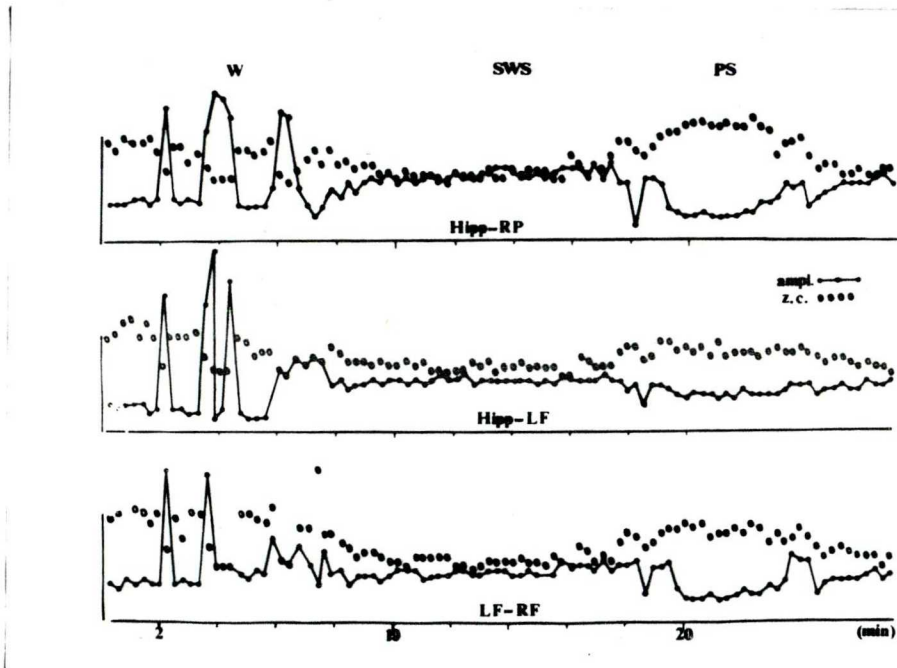
A fenti adatok ismeretén alapul Neuhaus és msai által (1978) közölt osztályozási algoritmus, mely segítségével az egyes alvás-ébrenléti fázisokat egymástól számítógéppel különíthetjük el. A különböző alvás-ébrenléti fázisokra elkülönülő nullátmenet és amplitudó-értékek a jellemzők. Egy, vizuálisan értékelt EEG és a berendezés által szolgáltatott paraméterek összevetéséből készült az 5. ábra.



5. ábra. Az egyes alvás-ébrenléti aktivitási stádiumokra jellemző integrált amplitudó és nullátmenetek gyakorisága 3 EEG elvezetés vizuálisan osztályokba sorolt 8 órás regisztrátumából.

Látjuk, hogy ébrenlétben a zérus-metszetek száma magas, melyhez alacsony amplitudó értékek párosulnak. Lassu hullámu alvásban mindhárom elvezetésben megnő az amplitudóérték, de csökken a nullametszetek száma. Paradox alvásra az ébrenléthez hasonló értékek a jellemzőek, de a gyakorisági értékek sokkal szűkebb határok között változnak.

Az egyes paramétereket, melyeket 8 sec felbontással nyertünk, az alvás-ébrenléti aktivitás egy ciklusában mutatjuk be a 6. ábránkon.



6. ábra. Az on-line EEG analizáló által szolgáltatott paraméterek egy 30 perces EEG regisztrátumból. (A folytonos vonal az amplitudó integrálókat, a pontozott görbe a nullátmeneteket jelöli, 8 sec felbontásban.)

A 30 perces regisztrátumban az ébrenléti szakaszra alacsony amplitudó-értékek jellemzőek, melyeket mozgási műtermékek is befolyásolnak. Az SWS-be való átmenetkor a nullátmenetek száma csökken, ezzel egyidőben nő az amplitudóra jellemző integrál érték. Az ébrenlétre jellemző értékek jelentkeznek paradox alvásban is, de a változások sávja sokkal szűkebb ebben az esetben.

A berendezés által szolgáltatott értékek további feldolgozására, azaz a megfelelő stádiumba sorolásra feldolgozó algoritmust készítettünk. Az algoritmus alapjául itt szemléltetett sajátosságok szolgálnak.

Az egyedi különbségek kiküszöbölését úgy végezzük, hogy minden állat esetében egy 2 órás regisztrátum vizuális értékelésével megtanítjuk a programunkat az adott állatra jellemző paraméterekre. 3 csatorna és a mozgásra jellemző, - a motoros aktivitással arányos jellel kiegészítve paramétereinket - osztályozási algoritmusunk a vizuális értékeléssel egybevetve 90%-os egyezőséget mutat. Az állatok testhőmérsékletének mérésére a szennyezett félvezetők pn átmenetének hőmérsékletfüggő áramfeszültség karakterisztikáján alapuló félvezető érzékelővel rendelkező hőmérőt készítettünk (Estes). Ha az egyszerű dióda egyenletet tekintjük

$$i_0 = k_1 e^{-k_2 u_d / T}$$

melyben a  $k_1$ ,  $k_2$  konstans értékek;  $u_d$  a diódán mérhető feszültség,  $T$  az abszolút hőmérséklet és  $i_0$  a dióda nyitó árama. Amennyiben  $i_0$  -t konstansul tartjuk áramgenerátoros táplálás mellett, úgy az  $u_d$ , vagyis a diódán mérhető feszültség csak az abszolút hőmérséklet függvénye lesz.

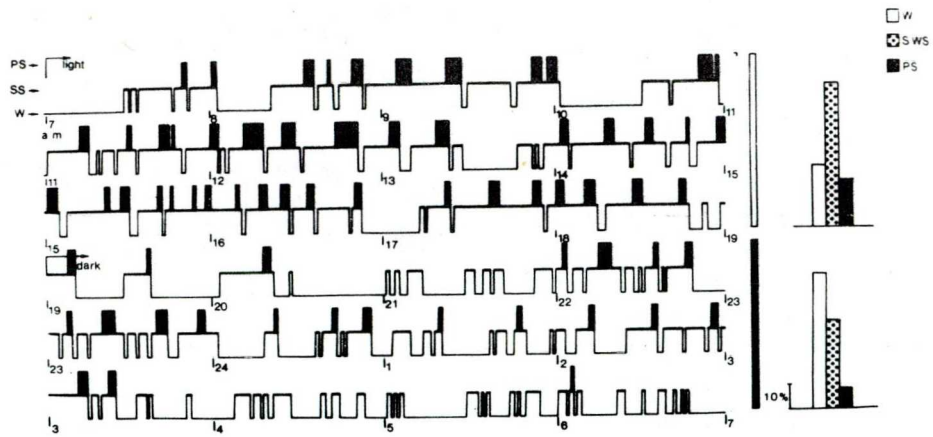
Ezt felhasználva készítettük el a hőmérőt. Mivel a  $k_1$ ,  $k_2$  konstansokat a gyártástechnológia, a szennyezés módja befolyásolja, valamint a dióda karakterisztikája nem pontosan követi a fenti összefüggést, az egyes érzékelőket külön-külön kalibrálni kell. A karakterisztika pontatlansága határozza meg az elérhető mérési pontosságot, mely esetünkben  $0.2^{\circ}\text{C}$  volt. Ez, mint abszolút hiba az összehasonlító mérések esetén nem meghatározó, hiszen a változások abszolút értelemben tükröződnek a leolvasott értékeken.

### Eredmények

#### Kontroll patkányok alvás-ébrenléti aktivitására jellemző paraméterek meghatározása:

Kísérletünkben 7 db hím, felnőtt patkány alvás-ébrenléti aktivitását regisztráltuk egyenként 120 órán keresztül. Az ismertetett osztályozási kritériumok alapján készült hipnogram látható a 7. ábrán, mely egy állat 24 órás regisztrátuma. Az ábra jobb oldalán világos és sötét oszlopok jelölik a nappali, illetve az éjszakai periódusokat. Az ábrán látható összegzett alvás-ébrenléti mennyiségek azt mutatják, hogy az állat ezen a napon a nappali periódus 28%-át ébren, 52,5%-át lassu hullámu alvásban, míg 19,5%-át paradox alvásban töltötte. Ezen értékek a sötét (éjszakai) periódusban a következő képpen alakultak: 60%, 33% és 7%, mutatva azt az általánosan is igazolt tényt, hogy a patkányok tulnyomóan a világos periódusban alszanak.

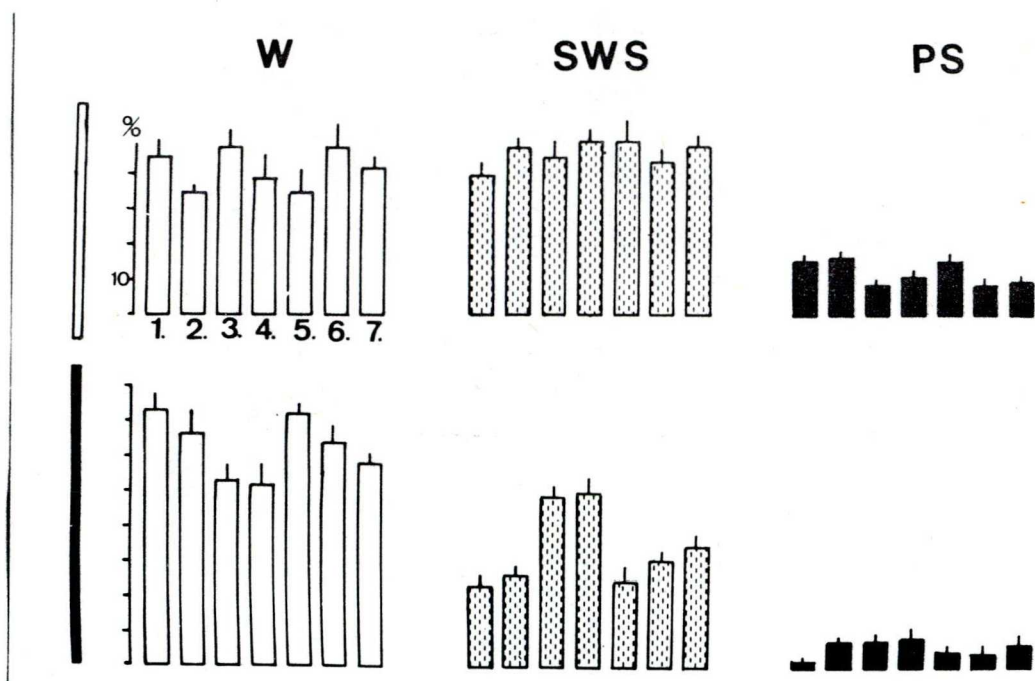
Ezen cirkadián tulajdonságon túl leolvasható az ábráról, hogy az egyes alvás-ébrenléti fázisok belső dinamikával is rendelkeznek, mely paramétereinek meghatározásaira a későbbiekben térünk ki, Az egymást követő napokon az egyes fázisokban töltött idők közel azonosak voltak, mely bizonyítja az alvás-ébrenléti



7. ábra. Egy patkány 24 órás alvás-ébredési aktivitását leíró hipnogram. (A jobboldali oszlopdiagram az egyes félnapokon az egyes fázisok mennyiségének százalékos megoszlását mutatja. A világítás 07-19. h-ig volt bekapcsolva.)

aktivitás pontos szabályozottságát. Ezek a mennyiségi viszonyok láthatók a 8. sz. ábrán. Az egymást követő napokon az egyedek szórása lényegesen kisebb, mint az állatok egymás között tapasztalható eltérése.

A mennyiségi viszonyok kicsiny variabilitása mellett felmerül, hogy a napi alvás-ébredési aktivitás dinamikája mennyire mutatja ezt a stabilitást.

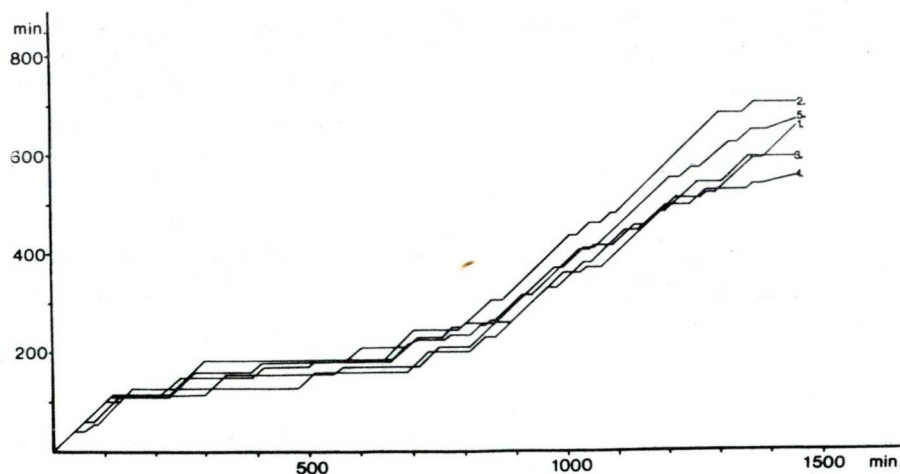


8. ábra. Az egyes állatok alvás-ébredési fázisai átlagai az 5 napos regisztrátum alapján külön a világos, külön a sötét fél napra.

Amint a 9. ábrából, mely ugyanazon állat egymást követő napjain az óraidő függvényében mutatja az ébredésben töltött összes időt (kumulatív ábrázolási mód) leolvashatjuk, kísérleti körülményeink között az ébredés dinamikája is ismétlődött. Az ábrán látható, hogy az ébredésben töltött idő mennyisége az első 12 órában lassan növekedett, míg az éjszaka során ennél lényegesen meredekebb a görbe. Az ábrán a vízszintes szakaszok az alvási periódusokat jelölik, melyek hasonlóképpen fedik egymást.

Ezek alapján végeztük el számításainkat az alvás-ébredés dinamikus viszonyainak, ezek jellegzetes paramétereinek meghatározására, Minden 12 órás regisztrátumból kiszámítottuk a már is-

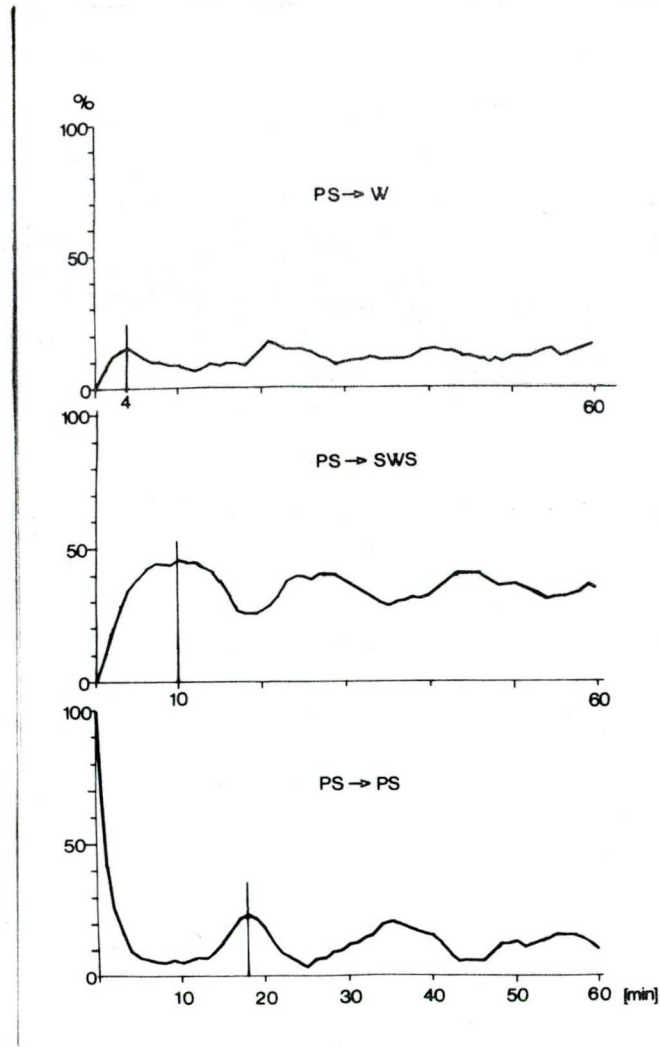




9. ábra. Ugyanazon állat egymást követő napjain az ébrenlétben töltött idő alakulása a regisztrálási idő függvényében. (24 órás regisztrátumok, a sorszámok a regisztrálási nap sorszámát jelölik. Az abszcissza 0 értéke 07 órának felel meg, a világos 12 óra 0-720 min, (19 ó), míg a sötét 720 min - 1440 min-ig (19-07-ig) terjed.)

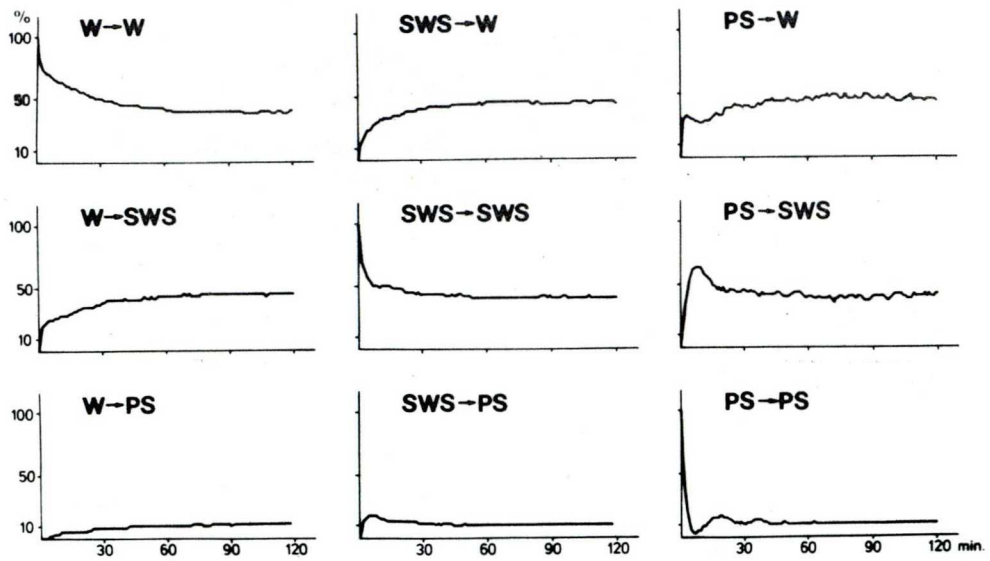
merttetett átmeneti valószínűségi függvény becslőjét. A 10. ábrán a bemutatott hipnogram nappali 12 órájából készült, az állapot-átmenet valószínűségét becslő görbék láthatók úgy, hogy kiindulási állapotul a paradox fázist választottuk. Az ábráról leolvasható, hogy ezen alvás állapot bekövetkezése után 4 perc elteltével ébred fel a legnagyobb valószínűséggel az állat (15%), ezt követően az ébrenlét gyakoriságának valószínűsége csökkent. Ennek megfelelően 10 perc elteltével a lassu hullámu alvás gya-



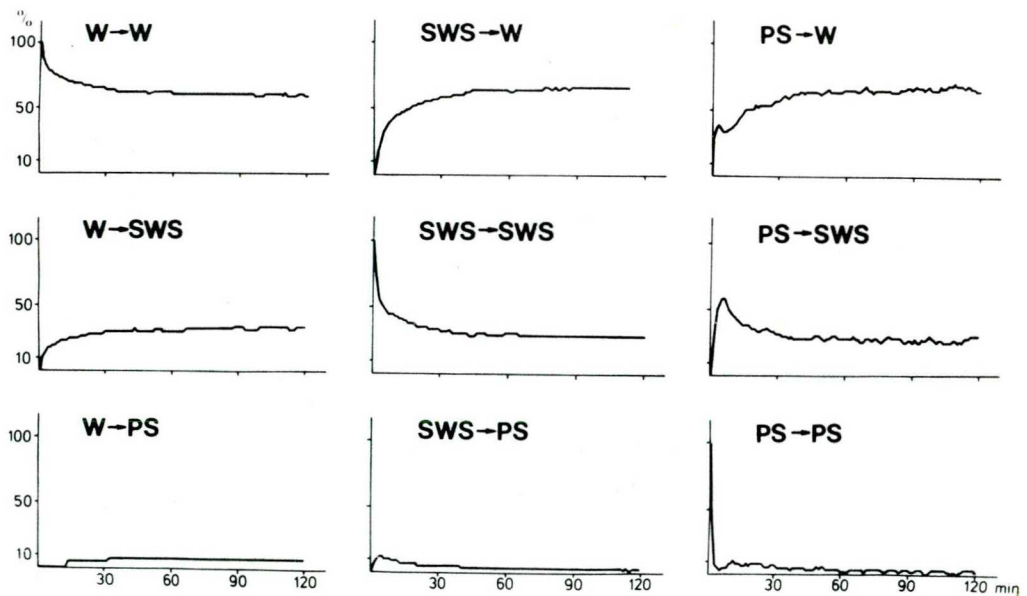


10. ábra. Alvás-ébrenléti állapot átmeneti valószínűségét becsülő gyakoriság-görbék 12 órás regisztrátum alapján. A kiindulási stádium a paradox alvás volt.

korisága 45 % volt, mely ezután csökkenni kezdett úgy, hogy a felébredés gyakorisága még nem növekedett. Ezt mutatja az a tény is, hogy a paradox alvás gyakoriságának maximuma erre az időre, 18 percre esett (25%). Miután kiszámítottuk a valószínűségi görbék becslőit mind a 35 nappali, mind a 35 éjszakai 12 órára, az így kapott görbékéből számított átlagokkal becsülhetjük az alvás-ébrenléti aktivitás dinamikus paramétereit. Ezen eredményeink olvashatók le a 11. és a 12. ábrákról, melyek a nappali illetve az éjszakai állapot-átmeneti valószínűségeket közelítik meg. Az ábrák alapján a dinamika jellegzetességeit a következőkben foglalhatjuk össze:



11. ábra. Az állapot átmeneti görbék 35 nappali 12 órás felvétel összesítése alapján, minden lehetséges átmenetre kiszámítva.



12. ábra. Az állapot átmeneti görbék az éjszakai felvételek összesítése alapján.

- Ha az állatok ébren vannak, az idő haladtával az ébren maradás valószínűsége csökkenő tendenciát mutat, kb. 60 perc elteltével értéke stabilizálódik. Ez az érték, mely a már ismertetett elméleti megfontolások szerint az adott állapot előfordulási gyakorisága, a patkányok esetében a világos napszakban 40%, míg az éjszaka 60%-os értékűnek adódott.

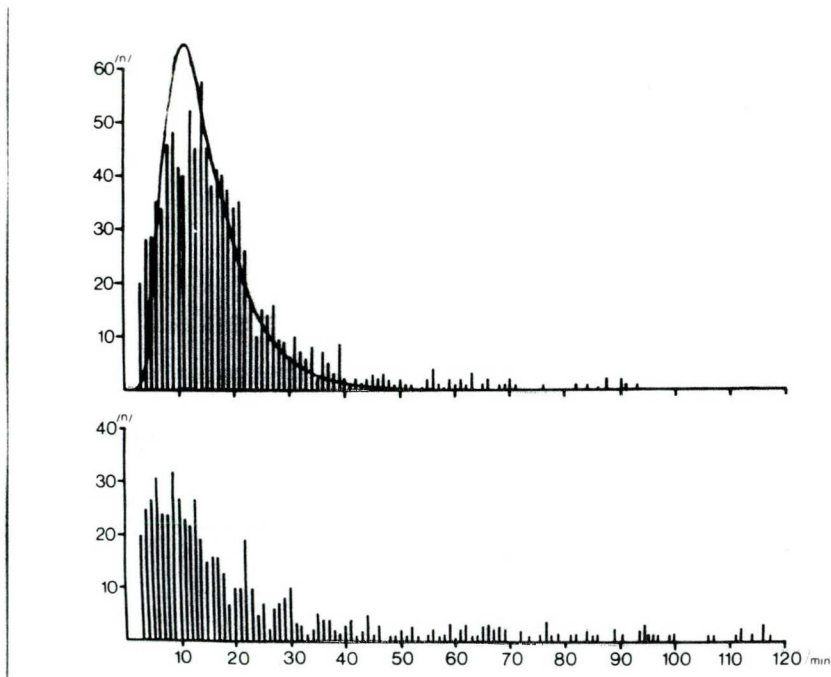
Ezzel együtt az elalvások gyakorisága rohamosan növekedett, 5 perc elteltével nappal 25, éjjel 20%-ot ért el. Leolvasható az is az ábrákról, hogy ébrenlét után 10 perc elteltével nappal az esetek 45, míg éjjel 34%-ban került lassu hullámu alvásba az állat, s ezen értékek az idő elteltével tovább már nem növekedtek. A fentiek ismerete után a paradox fázisról megállapíthatjuk, hogy ébrenlét után 4 percig nem várható, hogy az állat paradox fázisba kerüljön, majd ezt követően 60-70 perc elteltével éri el a 15%-os, állandósuló értéket. Mindez az éjszaka során annyiban módosul, hogy 13 percig 0 várható értékű a PS bekövetkezése, és a napszakra a 6%-os gyakoriság lesz a jellemző.

- Hasonlóan elemezve, mi történik akkor, ha az állatot lassu hullámu alvásban találtuk? A lassu hullámu alvásban maradás gyakoriságának valószínűsége csökken, nappal 40, míg éjjel 35 perc múlva éri el állandósult értékét, melyek 42 és 28%-nak adódtak. SWS után az állat 5-8 perc múlva az esetek 20%-ban paradox fázisba került a világos periódusban, míg ugyanannyi idő elteltével 12%-ban az éjszaka során. Ezt követően a PS előfordulási gyakorisága csökken. Az, hogy SWS után az állat felébred, az idő elteltével egyre valószínűbb lesz, nappal 56 perc után 45%, éjjel 40 perc után ennek értéke 63% lesz.

- A paradox alvás bekövetkezése után ennek fennmaradása egyre kevésbé lesz valószínű, 3 perc múlva a felébredések 33%-ban voltak gyakoriak, de az ébrenlét 10 perc után ismét 24%-ra csökkent. Paradox fázist követően a lassu hullámu alvás az esetek 65%-ában nappal bekövetkezett, míg éjjel 6-8 perc elteltével 60%-ban. A PS előfordulása nappal, ismét 18 perc múlva, (18%), míg éjjel 11 perc múlva (10%) mutatott maximumot.

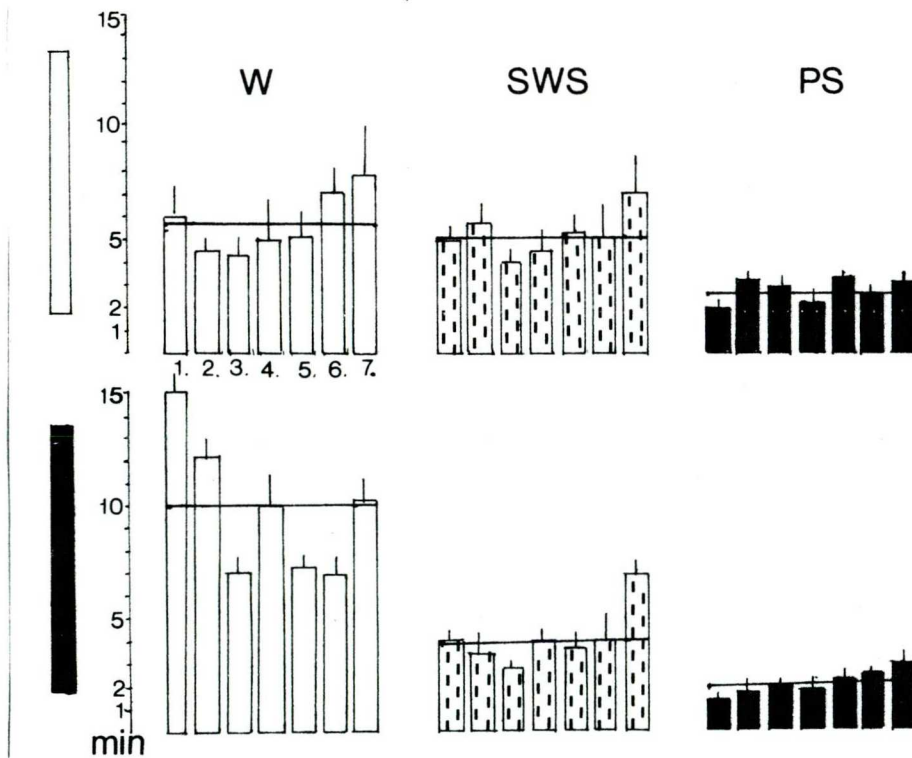
Míg az ébrenlét és a lassu hullámu alvás a fentiek szerint nem mutat stabil belső ritmust, addig a paradox alvás rendszeres előfordulását ezen számítások is igazolják.

Hasonlóan mutatja ezt a tulajdonságot a 13. ábra, ahol a paradox-paradox ciklusok gyakoriságát tüntettük fel a ciklushossz függvényében.



13. ábra. A paradox-paradox alvás ciklusainak gyakorisága a ciklus hosszának függvényében. (Az ábra felső részében a nappali, alsó részén az éjszakai értékeket tüntettük fel 35x12 órás felvétel alapján. A nappali értékekhez lognormális eloszlást illesztettünk.)

Látható, hogy nappal 10 és 20 perc közé esik a ciklusok zöme, míg éjjel a rövidebb ciklusok dominálnak. A ciklushosszokon túl fontos felvilágosítást ad az alvás-ébrenlét szerveződésére vonatkozóan az is, hogy milyen hosszúak az alvás-ébrenléteti aktivitás az előzőekben már definiált homogén epizódjai. Eredményeinket összefoglalóan a 14. ábra mutatja. Az átlagértékekhez képest a nagy egyedi szórások azt mutatják, hogy az egyes alvásállapotok hossza széles határok között változnak. Az állatok közötti különbségek azonban nem ilyen jelentősek. Az ébrenléteti szakaszok átlagos hossza a világos 12 órában 5.8 perc, míg éjjel ez az érték 9.8 percre növekedett. Ezt a lassu hullámu alvás ellentétes változása kíséri, mivel az SWS epizódok átlagos hossza nappal 5 perc, éjjel 4,2 perc. A paradox fázisban töltött idő átlagos hossza 2.8 (nappal), illetve 2.1 (éjjel) percnek adódott kísérleteink szerint.

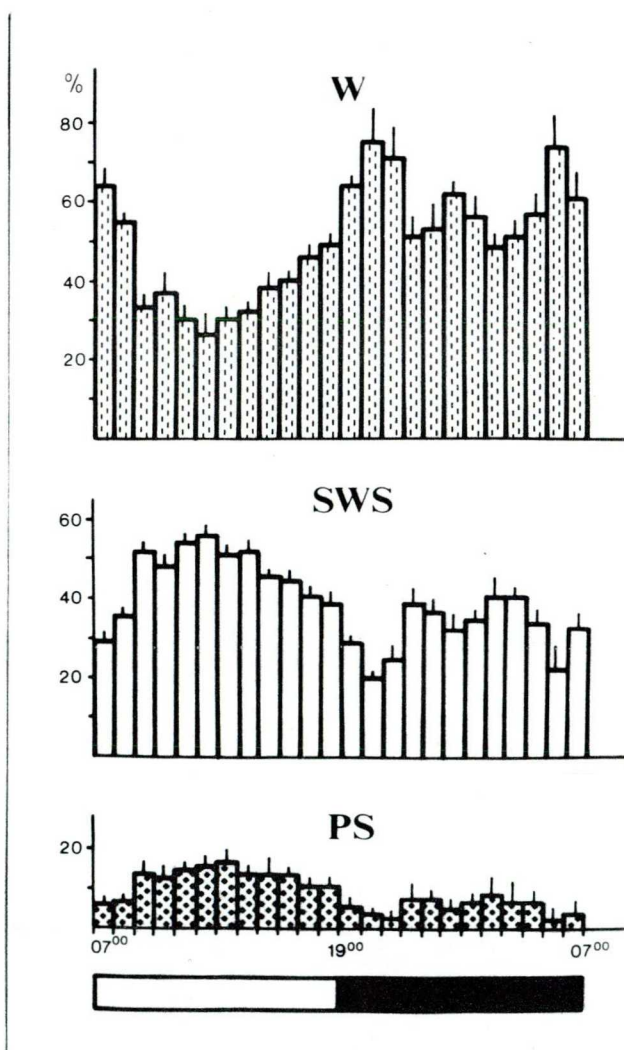


14. ábra. Az egyes stádiumok epizód hosszainak alakulása nappal és éjjel. Az oszlopok sorszámja a kísérleti állatot jelöli. (Egy állat 5 napos felvételéből számítva.)

Összefoglalva, eredményeink azt mutatják, hogy az alvás-ébrenléti fázisok váltakozásában sajátos belső dinamika érvényesül, mely megnyilvánul:

- az alvás fázisok egymásutániségának meghatározottságában,
- az ugyanazon fázisok ismételt bekövetkezésének meghatározottságában,
- az egyes fázisok epizódhosszainak meghatározottságában.

Eredményeink alapján kiszámítottuk a 7 állat 35 napján regisztrált alvás-ébrenléti aktivitásból az egyes fázisok óránkénti százalékos megoszlását. Erről ad felvilágosítást a 15. ábra.



15. ábra. Az egyes alvófázisok időtartamának százalékos értékei óránként. A világos sáv a nappali, a sötét sáv az éjszakai órákat jelöli.

Az ismert cirkadián tulajdonságon túl, mely szerint az állatok túlnyomó részben a világos napszakban alszanak és az ébrenlét mennyisége éjjel nagyobb, felvilágosítást kapunk arra vonatkozóan is, hogy ezek a törvényszerűségek hogyan alakulnak az időben. Mind az ébrenlét mennyiségének, mind a lassu hullámu alvás mennyiségének változásaira a fokozatos átmenet jellemző. A paradox alvás mennyisége mind 7-19, mind 19-7 között, azaz a félnapokon belül óránként közel azonos, de a nappali órákban nagyobb a PS aránya, mint éjszaka. Az éjszakai ébrenlét alakulásában 4 órás aktivitási ritmus is megjelenik, melynek eredete eddig ismeretlen.

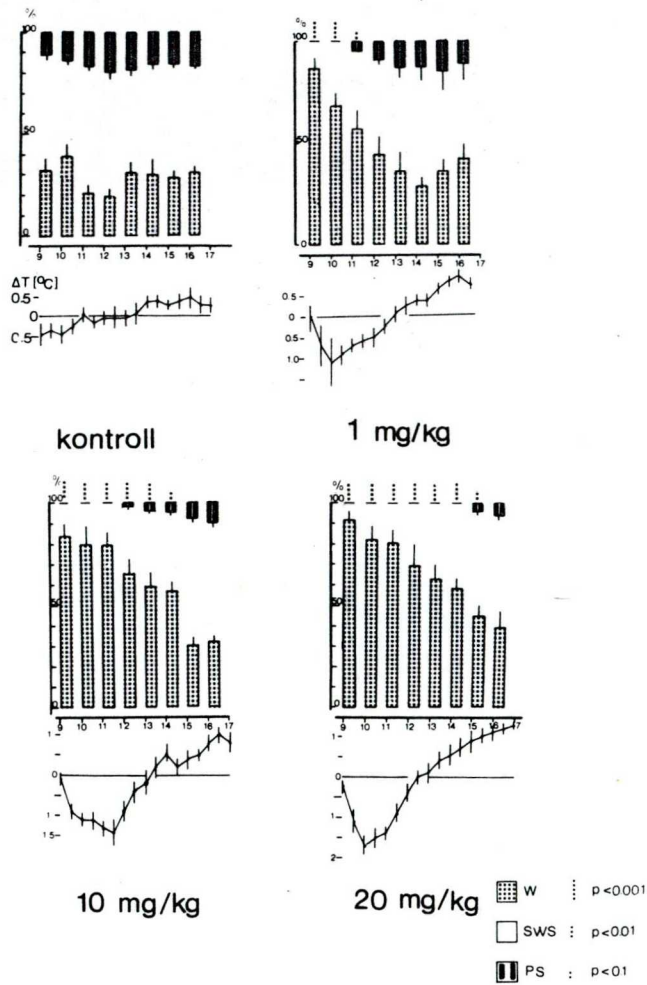
Bőr alá adott capsaicin hatása az alvás-ébrenlėti aktivitásra, a testhőmérsékletre:

Kísérleteinkben 10 patkányt használtunk. Megvizsgáltuk, hogy az egymást követő napokon adott capsaicin injekciók milyen hatást fejtenek ki az állatok testhőmérsékletére és ezzel együtt hogyan alakul az alvás-ébrenlėti aktivitásuk. A megfigyeléseket 8 órán keresztül, 9-17 óráig végeztük minden nap. Az első regisztrációs napon kontroll felvételt készítettünk. A második napon az állatok 1 mg/kg capsaicin injekciót kaptak 9 órakor. Az injekciót a hát bőre alá fecskendeztük. A harmadik napon a capsaicin dózisa 10 mg/kg volt. Ezt követően 1 nap szünetet tartottunk és az 5. napon 20 mg/kg dózist alkalmaztunk.

Az alvás-ébrenlėti aktivitás értékelése után minden órában kiszámítottuk az egyes alvás-ébrenlėti fázisokban töltött idő százalékos arányát. Az így kapott eredményeket tüntettük fel a 16. ábrán. A napi, óránként ábrázolt mennyiségi viszonyok mellett feltüntettük az állatok testhőmérsékletének 15 percenkénti ala-



kulását is. A hőmérsékleti értékeket az első napi átlagos testhőmérséklethez viszonyítva ábrázoltuk.



16. ábra. Az egyes alvás-ébrenléti stádiumok tartamának óránkénti alakulása subkután capsaicin-kezelés hatására szobahőmérsékleten. Eredményeink 10 állat átlagos értékeit mutatják. Az egyes napokon feltüntettük a testhőmérséklet relatív változását a kontroll nap átlagához viszonyítva. (A regisztrálást reggel 9 órakor kezdtük)

Eredményeinkből kitűnik, hogy az ismételten alkalmazott capsaicin injekció állandó, 24°C környezeti hőmérsékleten megváltoztatja az állatok testhőmérsékletének napi alakulását és alvás-ébrenléti aktivitását is.

A kontroll napon - összhangban korábbi megfigyeléseinkkel - az egyes alvás-ébrenléti stádiumok óránkénti előfordulása egyenletes képet mutat. Az állatok testhőmérséklete is alig változik a nap folyamán, csupán a fiziológiás,  $1^{\circ}\text{C}$  -on belüli, napi hőmérsékleti ritmus figyelhető meg. 1 mg/kg capsaicin injekcióját követően az állatok testhőmérséklete csökkent, a hatás  $1^{\circ}\text{C}$  hőmérséklet csökkenéssel jellemezhető maximumát a beadást követő második órában érte el. Ezzel együtt megváltozott az állatok magatartása, az első két óra tulnyomó részében ébren voltak. Nem találunk paradox alvást az első 2 órában és még a 3. órában is szignifikánsan kisebb ezen fázis a kontroll nap hasonló időszakában mért értékhez képest. Az általunk vizsgált paraméterekre azonban a 4. órától nincs hatással a capsaicin injekció, mind az állatok alvás-ébrenléti magatartása, mind testhőmérséklete normalizálódik.

A következő napon adott 10 mg/kg dózis hatása hasonló. A létrejött hőmérsékletcsökkenés mértéke nagyobb, értéke  $1,5^{\circ}\text{C}$ . Az alvás-ébrenléti aktivitás képe 6 órán keresztül eltérő volt a kontroll naphoz viszonyítva. Így az ébrenlét mennyisége szignifikánsan hosszabb volt, míg a paradox alvás teljesen hiányzott az első 3 órában. Ennek mennyisége az azt követő 3 órában sem érte el az 5%-ot. A kontroll nap hasonló időszakának megfelelő értékek csak a 7. órában jelentkeztek.

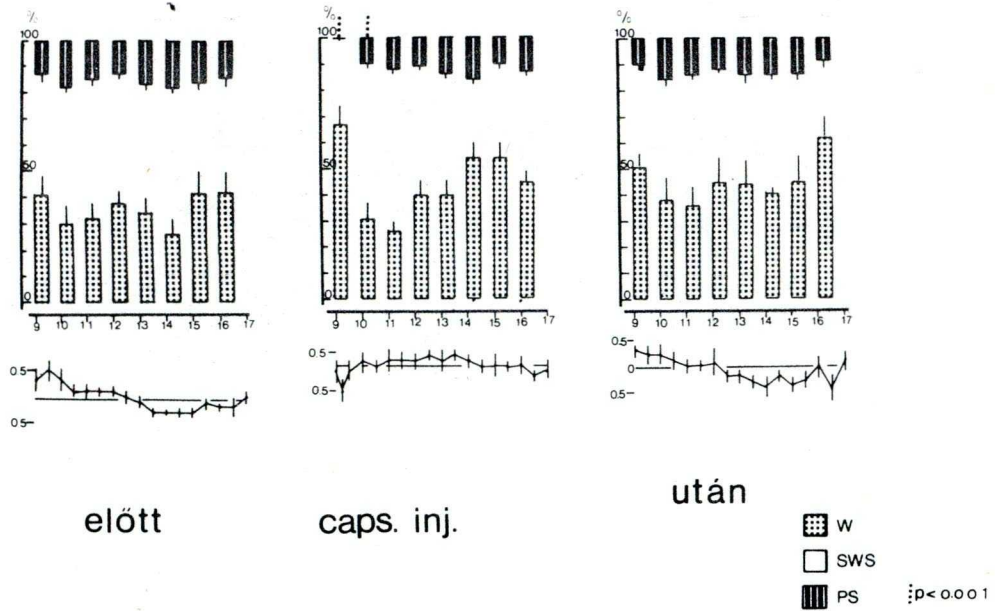
Egy nap szünetet tartva az állatok 20 mg/kg dózist kaptak. Eredményeinkből kitűnik, hogy az állatok testhőmérsékletcsökkenése elérte a  $2^{\circ}\text{C}$ -ot, és a beadást követően az alvás-ébrenléti aktivitás képe 7 órán keresztül nem normalizálódott, azaz



értékei különböztek a kontroll naphoz viszonyítva.

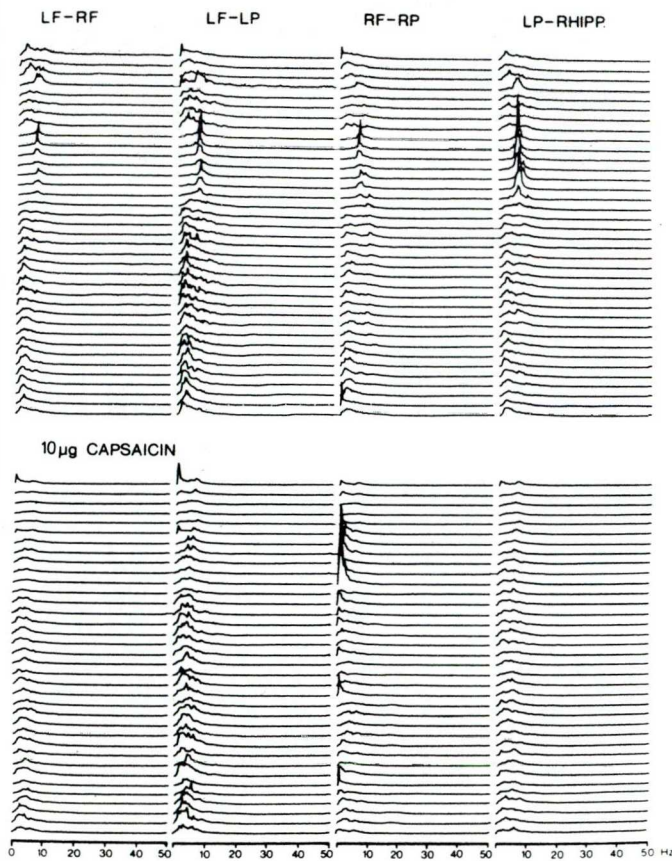
Kísérleteink, mellyel a capsaicin deszenzibilizáció kialakulásának kezdeti mechanizmusát követtük végig, azt mutatják, hogy mind az állatok testhőmérsékletének csökkenése, mind az ébrenlétben töltött idő dóziszfüggőnek bizonyult. Az állatok a beadást követően intenzíven mosakodtak, fekvő testhelyzetet foglaltak el, mely a melegérzettel összefüggő magatartás. Ez utóbbi, az ú.n. extenziós magatartás főként a 10 és 20 mg/kg dózisok esetében volt jellegzetes. Ezzel együtt azonban az EEG-re desynchronizáció volt jellemző. Az ébrenlét fokozódása valószínűleg egyrészt a termoreceptorok izgalmanak aspecifikus hatásával magyarázható, másrészt mivel a capsaicin hatást fejt ki a kémiai fájdalom receptoraira is, szerepet kell tulajdonítanunk a fájdalomnak, mint aspecifikus aktivációnak is.

Kísérleteinkben 12 him patkányon vizsgáltuk az anterior hypothalamus/praeoptikus regio területére juttatott capsaicin hatását. Az elektródák beépítésével egyidőben a terület fölé szérum 20-as tűből készült vezető kanült helyeztünk. A kanül külső átmérője 0,1 mm, a hegyének koordinátái A: 2,0., L:1,0., V:7,5 voltak. A capsaicin beadását megelőző napon 09-17 óra között 8 óra tartamu kontroll felvételt készítettünk. Ezen a kontroll napon az egyes alvásfázisok óránkénti százalékos eloszlását tüntettük fel a 17. ábra bal oldalán. Az oszlop diagram alatt a testhőmérséklet változását tüntettük fel a napi átlaghőmérséklethez viszonyítva. A következő napon a vezető kanülben lévő mandrint eltávolítottuk, és a kanülbe 20  $\mu$ m átmérőjű üvegkapillárist helyeztünk, melyen keresztül 1  $\mu$ l, 5%-os, 37°C-ra



17. ábra. Az intrapreoptikusan adott capsaicin mikroinjekciók hatása az alvás-ébrenléti aktivitás óránkénti változására és testhőmérsékletére. Az injekciót megelőző és az azt követő nap értékeivel összehasonlítva. Az állatok testhőmérsékletének relatív viszonyát a kontroll nap átlagához viszonyítva ábrázoltuk. (Környezeti hőmérséklet 22°C.)

felmelegített capsaicin-oldatot juttattunk az említett területbe. Az injekciót követően az állatok intenzíven mosakodtak, nyálat terítették testükre, gyakran ittak, majd elnyultan feküdtek lakóketrecükben. Ezek a magatartásformák, mind a hőleadás növekedésére irányulnak, így erről az állatok melegérzetének fokozására következtethetünk. Ezzel egyidőben az EEG aktivitás deszinkronizált volt. Ezt demonstrálja a 18. ábra, melyen ilyen injekciót megelőző 20 perces, illetve az injekció beadá-



18. ábra. A teljesítmény sűrűség spektrumok alakulása capsaicin mikroinjekciót megelőző és az azt követő 20 perc során. Egy spektrum 20 sec szakaszt ábrázol.

sát követő 20 perces regisztrátumból készült teljesítmény-sűrűség spektrum látható. Az egyes sorokban a négy csatorna jelei láthatók, egy sor 22 sec regisztrátumból készült spektrumot mutat. Az ábra alapján is állíthatjuk, hogy a capsaicin

mikroinjekcióját követően az EEG frekvenciája a nagyobb értékek felé tolódott el, ami a desynchronizációt jelöli. Ezzel egyidőben a patkányok testhőmérséklete  $0.5 - 1^{\circ}\text{C}$  értékkel csökkent. Ez a hatás azonban - az EEG változáshoz hasonlóan - 1 órán belül megszűnt. A 16. ábra középső részén ábrázoltuk a beadás napján nyert regisztrátum eredményeit. Csupán az első órában találunk az ébrenlét növekedésében szignifikáns eltérést a kontroll naphoz viszonyítva, míg a paradox alvás mennyisége az első 3 órában kisebb a kontroll naphoz viszonyítva. A beadást követő napon is végeztünk regisztrálást, mely eredményei a 17. ábra jobb oldalán láthatók. A beadás utáni napon az állatok alvás-ébrenlégi magatartása nem különbözött a kontroll naphoz képest. A kísérletet követően az állatokat tulaltattuk, formalinos perfuziót követően agyukat eltávolítottuk, és metszet készítésével győződünk meg az injekció lokalizációjáról. Kísérleteinkben gondot fordítottunk arra, hogy az állatokat mind a beadást megelőző, mind az azt követő napon a beadáshoz hasonló hatásoknak tegyük ki, ezzel a stressz hatást közel azonos szinten tartsuk. Ezért az injekciótól eltekintve mindent azonos módon ismételtünk meg.

Eredményeink szerint a szabadon mozgó állatok preoptikus területébe juttatott capsaicin rövid hatásmechanizmusa. Az ébrenlét mennyiségének fokozódása és a testhőmérséklet csökkenése a centrális termodetektorok izgalmának, valamint az ezzel együtt fokozódott hőleadási mechanizmusok eredményének tulajdonítható. Az így kezelt állatok esetén megfigyelhető volt a kémiai fájdalomérzés kiesése is, hiszen a beadást követően

a Zingeron szembe cseppentésére nem, vagy csak alig (2-3 vakarózás/perc) reagáltak az állatok.

Kontroll és deszenzibilizált állatok alvás-ébrenléti aktivitása és testhőmérséklete 22°C és 32°C környezeti hőmérsékleten

Kísérletünkben 5 kontroll és 5, nagy dózisu capsaicinnel (1000 mg/kg) deszenzibilizált állatot használtunk. Az EEG aktivitást, testhőmérsékletet valamint az állatok mozgását regisztráltuk a nappali 12 órás periódusban (08 - 20 h-ig.)

Két egymást követő napon az állatok 22°C-os környezeti hőmérsékleten voltak, s ilyen körülmények mellett végeztük a regisztrálást. A második napon 20 órakor az állatok környezeti hőmérsékletét 32°C-ra módosítottuk, és a következő két napon ilyen feltétel mellett regisztráltuk az állatok magatartását.

Az EEG-t percenként osztályoztuk. Eredményeink feldolgozásakor az átmeneti valószínűségek módszerét használtuk fel. Az 1. táblázaton a két állatcsoport összes alvás-ébrenléti aktivitását mutatjuk be.

A táblázatból kitűnik, hogy 22°C környezeti hőmérsékleten nincs különbség a kontroll és deszenzibilizált állatok alvás-ébrenléti aktivitására jellemző mennyiségi viszonyokban.

32°C környezeti hőmérsékleten azonban a viszonyok megváltoztak. A kontroll állatok ébrenlétben töltik a 12 óra 49,5%-át, míg a deszenzibilizált állatok esetében a hatás ellentétes. Ennek megfelelően a lassu hullámu alvásban töltött idő csökken a kontroll állatcsoportban, míg ugyanez nő a másik állatcsoport esetében.

A kontroll állatok PS-ben töltött ideje alig változik, míg a deszenzibilizált állatok esetében a paradox alvás mennyisé-

## Kontroll állatok

## Deszenzibilizált állatok

22°C

32°C

22°C

32°C

W: 37,7 ± 2,1

49,5 ± 7,2

40,2 ± 3,0

26,3 ± 5,4

SWS: 51,5 ± 3,2

41,2 ± 4,1

49,4 ± 4,3

57,5 ± 4,1

PS: 10,5 ± 1,2

9,7 ± 3,0

10,4 ± 1,2

16,2 ± 2,3

I. táblázat. Az egyes alvás-ébrenléti stádiumokban töltött összes idő százalékos megoszlása kontroll és deszenzibilizált állatokban 22°C és 32°C környezeti hőmérséklet esetén.

(5-5 állat 10-10 napja alapján, a nappali 12 órából számítva)



Kontroll állatok

Deszenzibilizált állatok

	22°C	32°C	22°C	32°C
W:	4,9 ± 1,8 min	5,3 ± 3,2 min	9,0 ± 4,9 min	3,8 ± 1,2 min
WS:	5,6 ± 2,3 "	4,1 ± 0,9 "	7,5 ± 1,6 "	5,7 ± 1,2 "
PS:	2,4 ± 0,6 "	2,4 ± 0,5 "	2,6 ± 0,2 "	2,8 ± 0,4 "

II. táblázat. Az egyes alvási epizódok változása kontroll és deszenzibilizált patkányokban 22°C és 32°C környezeti hőmérsékleten.

gének emelkedését figyelhettük meg.

Az egyes epizódokra vonatkozó információkat a 2. táblázat mutatja. A változások tükrözik a fenti mennyiségi változásokat. A kontroll állatok ébrenléti epizódjai  $32^{\circ}\text{C}$ -on megnyultak, míg lassu hullámu alvási epizódjai csökkentek. A paradox alvás epizódjaiban nem találtunk változást. A deszenzibilizált állatok ébrenléti epizódjai nagymértékben csökkentek. Hasonló irányban változtak az SWS epizódok is. A paradox alvási epizódok alig változtak meg.

Az átmeneti valószínűségi görbék közül a paradox alvásból kiinduló átmeneteket mutatja a 20. ábra. Ebből a következőket állapíthatjuk meg: paradox alvást követően a kontroll állatok gyakrabban és rövidebb idő múlva ébrednek fel  $32^{\circ}\text{C}$ -on, mint  $22^{\circ}\text{C}$ -on. Hasonlóan növekszik az újbóli elalvás latenciája, és csökken ennek valószínűsége is. A paradox alvás újbóli bekövetkezésének ideje ugyan várhatóan csökken, de ezen esemény gyakorisága is kisebb.

Deszenzibilizált patkányok esetében a változások elenyészőek, csupán az újbóli elalvás latenciája nő meg kb. 1 perccel.

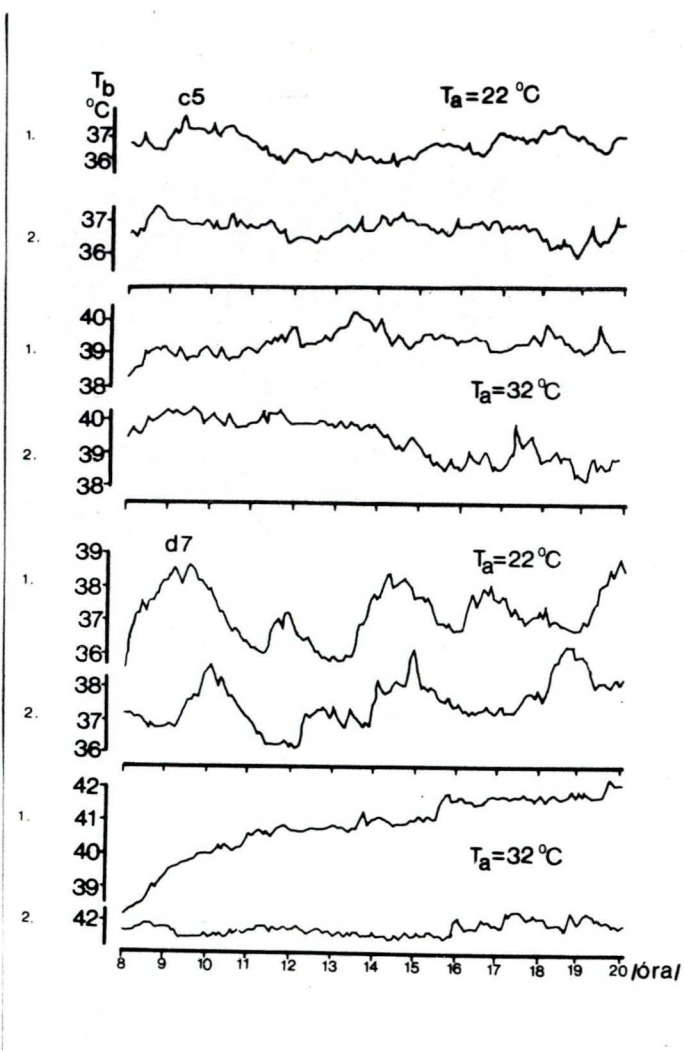
Az első és második regisztrálási nap eredményei között nem találunk különbséget. Az állatok alvás-ébrenléti aktivitása mellett folyamatosan mértük azok testhőmérsékletét is.

A 19. ábrán egy kontroll és egy deszenzibilizált állat testhőmérsékletének napi változásait mutatjuk be. Az állatokat a műtétet követő 10 - 12 napon  $22^{\circ}\text{C}$ -os környezeti hőmérsékleten tartottuk. A  $22^{\circ}\text{C}$  környezeti hőmérsékleten a kontroll állat mindkét napján hasonló a görbe lefutása. A hőmérséklet válto-

zásában 4 órás ritmus figyelhető meg, ami szerint 8 és 12 óra között az állat testhőmérséklete magasabb, mint 12 - 16 óra között, amikor  $36.5^{\circ}\text{C}$  körüli értékű, majd ismételten emelkedik. A napi ingadozás, azaz a mért maximális és minimális érték közötti különbség mindkét napon  $1.8^{\circ}\text{C}$ . A környezeti hőmérséklet emelkedésével az állatok átlagos napi hőmérséklete is emelkedett, de a napi ingadozások megmaradtak, bár nem mutatja a 4 órás ritmust a hőmérséklet változása. A második nap végére a kontroll állat hőmérséklete megközelíti a  $22^{\circ}\text{C}$ -os környezetben mért testhőmérséklet értékét. A napi hőmérséklet ingadozás ebben az esetben is  $2.0^{\circ}\text{C}$  körüli. A deszenzibilizált állat testhőmérséklete a  $22^{\circ}\text{C}$ -os környezeti hőmérsékleten szintén mutatta a 4 órás ritmust. A napi változások mértéke azonban elérte a  $3,5^{\circ}\text{C}$  értéket is.

Meleg környezeti hőmérsékleten az állatok testhőmérséklete az első napon fokozatosan emelkedett, és a reggel 8 órakor mért  $38,5^{\circ}\text{C}$  értékről  $41.8^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedett 20 órára. A következő napon ezen az értéken maradt úgy, hogy a korábban tapasztalt napi ingadozások megszűntek, a hőmérséklet ingadozása kisebb volt  $0.5^{\circ}\text{C}$ -nál.

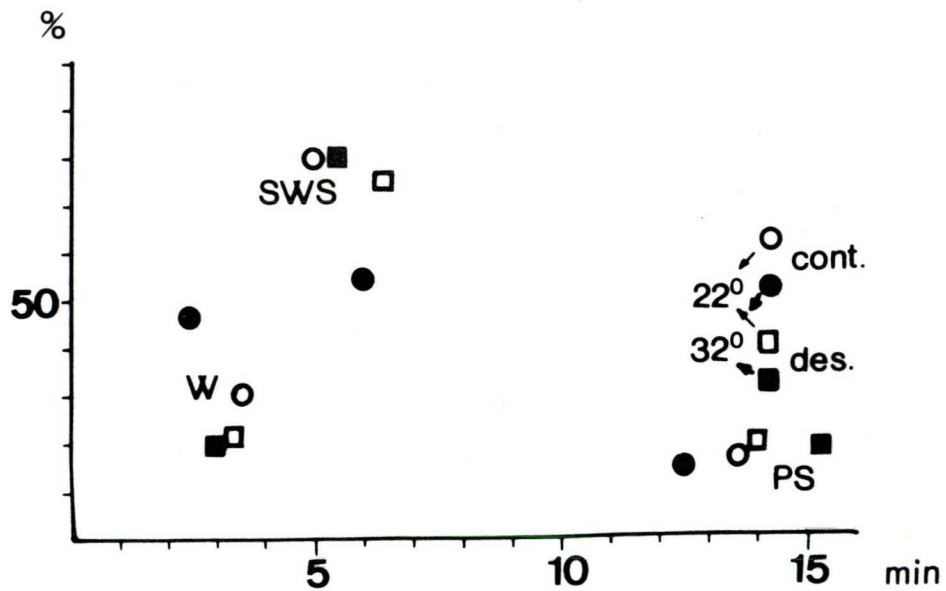
Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a kontroll állatok hőszabályozása és alvás-ébrenléti magatartása között meglévő kapcsolat érvényesül mind a  $22^{\circ}\text{C}$  mind a  $32^{\circ}\text{C}$  környezeti hőmérsékleten, míg a deszenzibilizált állatok napi hőmérsékleti ingadozásai megszűnnek a meleg környezetben. Megvizsgáltuk kontroll állatok esetében, hogy az elalváskor milyen irányban változik meg az állatok testhőmérséklete.



19. ábra. Egy kontroll (c5) és egy deszenzibilizált (d7) állat testhőmérsékletének alakulása 22°C környezeti hőmérsékleten két egymást követő napon (1., 2.) illetve 32°C környezeti hőmérsékleten (minden regisztrátum 8 - 20 óra közötti értéket jelöl 5 perces felbontásban).

22°C környezeti hőmérsékleten az elalvások 50%-ban csökkent az állatok testhőmérséklete, 20%-ban nem változott meg, míg 30%-ban a testhőmérséklet emelkedését mértük. A többi átmenet analízisében általában nem volt meghatározott hőmérsékletváltozási irány. Kivételt képezett a PS-SWS átmenet, melynek során az

esetek 75%-ban csökkent az állatok testhőmérséklete. Az ébrenlétben átlagosan 0.2 fokkal volt magasabb az állatok hőmérséklete, mint alvás alatt. A PS-ben mért átlagos testhőmérsékelt megegyezett az ébrenlét hőmérsékletének átlagával. 32°C környezeti hőmérsékleten az elalváskor az állatok 50%-ban ismételten csökkent a testhőmérséklet, nem volt azonban meghatározott irányu hőmérsékletváltozás a PS-SWS átmenetben. Hasonlóan a 22°C-on észleltekkkel az állatok átlagos testhőmérséklete 0.2°C-kal volt magasabb az ébrenlégi periódusokban, mint az SWS-ben, míg a PS átlagos hőmérséklete megegyezett a W átlagos hőmérsékletével.



20. ábra. Az állapot átmeneti görbék alapján várható alvás ébrenlét. dinamikai jellemzők PS kiindulási állapotból az első maximumok összehasonlításával.

## Megbeszélés

Az alvás ébrenlét magatartás időbeli szerveződése endogén és exogén paraméterek, meghatározott törvényszerűségeket mutat. A paraméterek egyenkénti vagy együttes megváltoztatása képezi az időbeli szerveződés törvényszerűségei vizsgálatának egyik leg-alapvetőbb módszerét. Az alvás-ébrenléti magatartásban a legszem-betűnőbb az általunk is vizsgált cirkadián ritmicitás törvénysze-rűsége, ami patkányokban abban nyilvánul meg, hogy az állatok a világos félnap során többet alszanak mint éjjel és éjjel vannak többet ébren. Ez a hatás fordított az ember esetében.

Rágcsálókban a cirkadián ritmusok generálását a nucleus sup-rachiasmaticus (SCN) működéséhez kötik. Számos endokrin mirigy irtása, valamint a központi idegrendszer más helyein ejtett lé-ziók nem változtatták meg a cirkadián ritmusok karakterisztikus vonásait, míg ezen mag irtása után a cirkadián ritmusok megszün-nek. Richter (1967) számolt be először arról, hogy ezen terület roncsolását követően megszűntek a patkányok táplálékfelvételi, ivási és nyugalmi aktivitási ritmusai. Az elmúlt 7 év alatt szá-mos szerző, egymástól függetlenül végzett kísérletek alapján meg-erősítette a fenti megfigyelést. A mag három jelentős afferentá-ciót kap, egy a középagyi raphe magokból, második a nuc. genicula-tus ventrolaterális magjaiból ered, míg a harmadik a retinohypo-thalamikus pályarendszer (Rusak, 1979). Az utóbbi pályarendszernek döntő szerepe lehet a rágcsálók kör-nyezeti sötét-világoshoz történő szinkronizációjában. Ibuka (1980) kísérleteiben a megvakított parkányok lassan felejtették el a környezeti fény-sötét viszonyokat, alvás-ébrenléti akti-vitásuk csak egy hét elteltével vált synchronizálatlanná,

szabadon futóvá. Ezzel szemben azok az állatok, melyekben sértették a SCN-t, a léziót követően már nem mutatták a korábbi cirkadián ritmusokat. Számos kísérlet tanúsítja, hogy az SCN sértett állatok nehezen, vagy egyáltalán nem synchronizálhatók külső, periódikusan ismétlődő jelekhez (Stephan). A rágcsálókban bizonyított centrum azonban majmokban nem mutat ugyanilyen tulajdonságot, bár a mag cirkadián pacemaker szerepe ott sem zárható ki.

Patkányokban az SCN anyagcseréjének periódikus váltakozása azt mutatja, hogy maga is rendelkezik cirkadián ritmussal.

A fényen, mint külső synchronizálón túl, külső synchronizáló tényező lehet még az élelem hozzáférhetőségének a nap bizonyos óráira történő korlátozása, valamint az állatokkal való foglalkozás is. Az evési és ivási ritmusok ilyen korlátozott hozzáféréssel történő synchronizációja bizonyította be, hogy léteznek külön evési, ivási és hőmérsékleti ritmusok, melyek közül egyik-egyik synchronizálható úgy, hogy a többé szabadonfutó ritmicitást mutat (Erkert, Elomaa, Rosenwasser).

Ezzel rávilágíthatunk arra az eddig még nem bizonyított feltételezésre, hogy az egyes életfolyamatokat önálló pacemakerek irányítanak, melyek vezérlő (master) oszcillátora helyezkedne el a nucl. suprachiasmaticusban (Rusak, 1979).

Míg a cirkadián ritmusok master oszcillátora feltételezhetően létezik, addig az ultradián ritmusok esetében erről nem áll rendelkezésünkre a létét bizonyító egyetlen publikáció sem. Számos szerző megerősítette Kleitman azon hipotézisét (1963), mely szerint az ember esetében olyan 90 perces hosszúságú alapritmus létezik, melyet ő Basic Rest-Activity Cycle /BRAC/-nak

nevezett el. Ez a ritmus az ébrenlét alatt a figyelmi szint változásának periodicitásában, míg alvás alatt a REM alvás szabályos időközönkénti megjelenésében realizálódik. Ezen alapritmussal megegyeznek a vizelet elválasztás, a gyomor-bél motilitás és a légzési frekvencia változásai is (Lavie). Számos kísérletet végeztek arra vonatkozóan, hogy az említett, hasonló idejű ritmusokat közös óramechanizmushoz tudják kötni. Jelenleg nincs tudomásunk ilyen centrum létezéséről. Valószínűbb, hogy a fenti jelenségek multi-oszcillátor rendszer egyenrangú tagokból álló részei. Ezek a ritmusok is felbomolhatnak bizonyos behatások következtében. (Albers). Az ultradián ritmusok kialakulása jól követhető a csecsemők alvás-ébrenlégi aktivitásának követésével. A megszületést követő első héten teljesen rendezetlenek az alvásban belüli fázisok. Ezt követően a 6. hónapra az alvás-ébrenlégi aktivitáson belül kb. 60 perces periodusú ultradián ritmus alakul ki. A felnőttek 90 perces pS-PS ciklus képe a pubertásig fokozatosan fejlődik ki (Harper). Hasonló összefüggéseket a rágcsálók alvás-ébrenlégi magatartására vonatkozóan eddig még nem publikáltak. A paradox alvás periodikus megjelenésének ideje a törzsfejlődés során szintén változik. Ezen változások alapján a patkány esetén a 15-18 perc körüli ciklusok felelnek meg a BRAC-nak. A napszaki mennyiségi összefüggéseken túl kísérleteink alapján állíthatjuk, hogy létezik a patkányok esetében két, az alvás-ébrenlégi magatartással összefüggő ultradián ritmus. Ezek közül az ébrenlégi aktivitásra jellemző 4 órás ritmusról mind-ezideig nem áll rendelkezésünkre más szerzőtől származó megfigyelés. A paradox alvásra jellemző 16 - 18 perces ritmust számos szerző megerősítette. Timo-Iaria és msai (1970) 16 per-



ces PS-PS ritmusokat találtak, míg Roldán és msai (1963) 11 percről számoltak be. Michel és msai 5-10 perces ritmusokról, míg Borbély (1980) és Gaillard 10 perces PS-PS ritmusokról írnak. A fenti szerzők által közölt eredményekre jellemző, hogy azokat rövid regisztrátumokból nyerték, illetve módszereikben a gyakoriság eloszlás középértékét tekintették a jellemző értékeknek. Az eltérésekre magyarázatul szolgál az általunk közölt 13. ábra, melyből kitűnik, hogy a PS-PS ciklusok gyakorisága a közölt értékeknek megfelelő határok közé esik. Eredményeinkből középértéket számolva 15,2 perces átlagos értéket kaptunk. A lényegkiemelés alapjául szolgáló matematikai eljárás is torzíthatja az eredményeket. A paradox alvás időbeli szerveződése nagyon érzékeny a zavaró hatásokra (Borbély, 1976). Talán az eltérő kísérleti körülmények is közrejátszottak a fenti különbségekben. Ezzel a ténnyel függ össze Borbély feltételezése, miszerint a PS-PS ciklusok 10 percenként jelennek meg akkor, ha a környezeti zavarok minimálisak lennének. Amennyiben a soronkövetkező PS valamilyen zavaró jelenség miatt elmarad, akkor az újabb PS fázis csak az újabb 10 perc elteltével jelentkezik ismét. Ezt a tényt támasztja alá, hogy a stádium átmeneti függvényeink elemzésekor mi is találtunk egy 10 perc körül jelentkező lokális maximumot.

A cirkadián ritmusok synchronizációjához hasonlóan Borbély és msai beszámoltak arról, hogy a paradox alvás szintén triggerelhető ultra-rövis megvilágítási és sötét ciklusokkal (Borbély, 1976).

Humán kísérletekben megfigyelték, hogy a PS hossza az éjszaka



folyamán nem azonos az egyes epizódokban, hanem az éjszaka során az egyes epizódok hossza nő (Johnson). A növekedés azonban nem volt szignifikáns, így Kleitman (1963) BRAC-ra vonatkozó feltevezését sem cáfolta meg. Hasonló jelenséget nem figyeltünk meg kísérleteink során. Ennek egyik oka lehet, hogy az általunk alkalmazott felbontás, amely percenként sorolta osztályokba az alvás-mintákat, nem elegendően finom 3 perces átlagos PS epizód hosszak esetében. Finomabb felbontás, mely az általunk készített alvás analizáló segítségével lehetséges, adhatja meg patkányok alvásra vonatkozóan az alapmegfigyelést. Az általunk kidolgozott átmeneti valószínűségek módszere eredményesnek bizonyult az alvás-ébredési aktivitás dinamikai viszonyainak leírására. Globus (1970) és Ursin (1971) csupán a bináris autokorrelációs módszert használta fel emberek illetve macskák alvásában, a PS fázis jellemzésére. Az általunk bevezetett eljárás számos esetben (Benedek, 1980, 1981., Bari, Benedek 1981) bizonyult hasznosnak macskák és patkányok alvásában meglévő dinamikus hatások kiemelésére, jellemzésére. A módszer alapfeltevezése, azaz hogy ergodikus idősor analizisét végezzük, nem bizonyított, de mindezt ideig az ellenkezője sem igazolódott. Az idősor-analizisben használt eljárások többségére igaz, hogy a mérési adatsorok nem teljesítik az elméleti követelményeket. Sem a frekvencia analizis, sem a gyakorisági görbék nem alkalmasak azonban a dinamika pontos leírására. Ebből a szempontból jól használhatók azonban a kumulációs görbék. A kumulációs görbékből, miután azok minden információt megőriznek, az alvás folyamatról, annak képe pontosan visszaállítható. Nehéz, sok számítást igénylő görbeillesztési

feladat azonban az egyes felharmonikus, azaz ultradián komponens meghatározása (Gaillerd, 1979).

Mérési összeállításunkban a patkányok testhőmérsékletét az agyfelszín hőmérsékletével azonosítottuk. Kleinvogel mérései (1976) szerint ugyanis az agyfelszín hőmérséklete pontosan követi a felszín alatti szövetek hőmérsékletének változásait.

Méréseink is igazolják, hogy a testhőmérséklet/maghőmérséklet szintén mutat napi ingadozásokat. A cirkadián ritmuson belül 4 órás ultradián hatás is megjelenik. Ezzel a periodussal jelentkezik az agy monoamin tartalmának ultradián váltakozása is, amely ezek összefüggésére enged következtetni. A napi hőmérsékleti ingadozásokra jellemző, hogy ez kölcsönhatásban áll a környezeti hőmérséklettel. Ennek napi ingadozásai olyan szabályozó mechanizmusokat léptetnek életbe, melyek megnehezítik, vagy lehetetlenné teszik a hőmérsékleti ritmusok vizsgálatát. Patkányok testhőmérséklete éjjel átlagosan magasabb, mint nappal. A SCN-on ejtett lézió után ez a különbség szintén megszűnik. Néhány közleményben olvashatunk az SCN hőszabályozásban betöltött szerepéről is, de annak a ténynek az ismeretében, hogy ezek léziós kísérletek és az SCN közvetlenül az anterior hypothalamus közelében van, ami közismert hőszabályozási központ, felfedhető kísérleti hibaként is az említett jelenség.

A basalis előagyi terület alvás-ébrenléti aktivitásban betöltött szerepéről munkacsoportunk több közleményben beszámolt (Benedek, 1976). Ezen terület melegítésével akut immobilizált patkányokban kérgi synchronizációt, alvásra jellemző orsó-aktivitást lehetett kiváltani. Ugyanerre a területre fecskendezett capsaicin is hasonló hatást fejtett ki (Obál, 1980).

Ezen megfigyelések mellett számos tanulmány foglalkozik az alvás-ébrenléti aktivitás és a hőszabályozás kapcsolatának tárgyalásával.

A témában közölt dolgozatokban egyrészt az anterior hypothalamus hőmérséklete és az alvás-ébrenléti aktivitás egyes fázisai között találunk összefüggéseket (Glotzbach), másrészt számos adatot találunk a környezeti hőmérséklet és az alvás kölcsönhatására is (Benedek, 1981). Schmidek és msai (1977) által közölt átfogó tanulmány szerint a patkányok alvása szempontjából a  $22^{\circ}\text{C}$  olyan optimális hőmérsékleti határ mely alatt és felett egyaránt nő az ébrenlét mennyisége, és csökken az alvásban töltött idő. Heller és Glotzbach közlése szerint azonban a hypothalamus aktuális hőmérséklete határozza meg az alvás-ébrenléti aktivitás alakulását. Az említett termoneutrális zónán belül a perifériáson ható meleg altató hatása, melyet közvetlen elektrofiziológiai módszerekkel is lehet bizonyítani. Dickerson kísérletei szerint a bőr hőmérsékletének emelésével a nucl. raphe magnusban a sejtek tüzelési frekvenciája emelkedik, a legmagasabb tüzelési ráta  $37,7^{\circ}\text{C}$  esetén adódott. Ezek a sejtek szerotoninergnek bizonyultak. Mivel ez a magcsoport is ad afferentációkat az előagyi strukturák felé, az alvás-ébrenléti aktivitásban betöltött szerepe valószínűsíthető. Hasonló megfigyeléseket végzett Szymusiak (1980) és munkacsoportja, és megállapították, hogy a bőr hőmérsékletének változása PS-t indíthat be a patkányokban. A capsaicinnel végzett kísérleteinket ezen megfigyelések alapján végeztük, hiszen a capsaicin a termoreceptorok specifikus izgatószerének bizonyult.

Megfigyeléseink, melyek szerint a capsaicin perifériás alkal-

mazása esetén (1 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg) dózisfüggően csökkent az állatok testhőmérséklete, egyeznek Jancsó kísérleteinek eredményeivel, az, hogy a perifériás termoreceptorok izgalma miatt nem eredményezett alvást, azzal magyarázható, hogy az állatok testhőmérsékletének csökkenése aktiv hőtermelő folyamatokat is indít be. Másrészt az állat kikerül a fiziologiaiailag optimális hőmérsékleti zónából, mely szükséges az alvás szempontjából. Szerepet játszhat a mechanizmusban a fájdalom is.

Hasonlóan magyarázható az ébrenlét meghosszabbodása is a centrálisan alkalmazott capsaicin hatására. A krónikusan regisztrált, szabadon mozgó állatokkal szemben ugyanis az immobilizált állatokban, melyek testhőmérsékletének állandóságát külső melegítéssel bizonyítottuk, a capsaicin mikroinjekció alvásra emlékeztető synchronizációt okozott (Benedek, 1980).

A paradox alvás időtartamára, az epizód hosszára vonatkozóan Heller elképzelése szerint - a környezeti hőmérséklet függvényében kapunk választ. Több szerző által megerősített ugyanis az a megfigyelés, hogy paradox alvás alatt hiányoznak a hőszabályozás effektor mechanizmusai.

Ennek következménye, hogy a paradox alvás alatt megfigyelték mind a testhőmérséklet emelkedését, mind annak csökkenését (Glotzbach). Ezek szerint a bőr hőmérsékletének emelkedése, illetve annak csökkenése jelentené az ébresztő rendszer számára az afferentációt, ezek a viszonyok határoznák meg a paradox alvás hosszát. Jancsó megfigyelései szerint a felnőtt korban alkalmazott capsaicin-kezelést követően mind a perifériás velőtlen C rostokban, mind az anterior hypothalamus területén ultrastrukturális morfológiai elváltozások keletkeznek. Ezen elváltozások következtében a hőszabályozási rendszerben is irre-

verzibilis változások következnek be. A magatartási hőszabályozás csökkenéséről munkacsoportunk számos közleménye beszámolt (Obál, 1979., Obál, 1979, Obál, 1982). Ezen morfológiai elváltozások azonban nem járnak az alvás-ébrenléti aktivitás megváltozásával neurtális környezeti hőmérséklet esetén. Kísérleteink szerint a környezeti hőmérséklet emelésére a deszenzibilizált állatok az alvás mennyiségének növekedésével válaszoltak, míg a kontroll állatok esetében ez a hatás elmaradt. Mindez a hatás együttjárt a hőmérsékleti ritmusok megváltozásával is, mivel a deszenzibilizált állatok esetében a hőmérséklet napi ingadozása elmaradt.

Az alvás időtartama növekedéséért valószínűleg az a hatás lehet felelős, mely a termorecepció csökkenését, de nem teljes hiányát mutatja.

A termorecepció károsodása növeli ugyanis az aktiváló rendszer küszöbét, azaz a meleg dezaktiváló hatása érvényesül. Ezzel együtt emelkedik a patkányok testhőmérséklete, mely a centrális területen szerotonin felszabadulással és az alvás-generáló rendszer aktiválódásával jár együtt.

A napi hőmérsékleti ritmusokra vonatkozó megfigyeléseink összhangban állnak Kavalzon (1973), valamint Glotzbach (1976) eredményeivel. Az állatok átlagos testhőmérséklete magasabb

Megfigyeltük, hogy az állatok testhőmérséklete elalvás előtt már csökken, ez tovább folytatódik az elalvást követően. Az első paradox alvási epizód akkor következik be, amikor az állat testhőmérséklete már állandó szintet ért el, azaz tovább már nem csökken. Glotzbach (1976) szerint a paradox alvási epizód hosszát befolyásolja, hogy milyen környezeti hőmérsékleten alsznak az állatok, hiszen ebben az alvásfázisban a hőszabályozás

effektor tényezői csökkent működést mutatnak. Így a bőrfelszín hőmérsékletének aktuális emelkedése, vagy csökkenése, melyet a fizikai hőleadási körülmények határoznak meg, adná az afferentációt, mely következtében a paradox alvás megszűnik. Ez az afferentáció az esetek többségében az ébresztő rendszer aktiválódását eredményezi, így nagy valószínűséggel ébrednek fel az állatok paradox alvási fázist követően.

A napi, 4 órás periódus-idővel jellemezhető hőmérsékleti ritmus szoros összefüggésben van az ébrenléti fázisban talált, szintén 4 órás periódus idejű ritmussal. Valószínű, hogy az állatok mozgása megnövekedett motoros aktivitása eredményeként emelkedik testhőmérsékletük ilyen időközönként.

Nakayama (1979) számolt be arról, hogy a deszenzibilizált patkányok napi hőmérsékleti ritmusai neutrális ( $22-24^{\circ}\text{C}$ ) környezeti hőmérsékleten  $2-2,5^{\circ}\text{C}$ -kal nagyobb határok között váltakoznak, mint a kontroll patkányok ugyanezen értékei. Feltételezéseink szerint a hőszabályozási rendszer visszacsatoló mechanizmusai károsodnak a deszenzibilizáció során, így csak sokkal nagyobb jelingadozás eredményezi a szabályozás helyes működését. Ezzel magyarázhatjuk a nagy napi hőmérsékleti ingadozásokat.  $32^{\circ}\text{C}$ -on az állatok testhőmérséklete valószínűleg azon a szinten stabilizálódik, ahol a fizikai hőleadás biztosítja az anyagcsere során termelt hő leadását. A passzív hőtranszportot értjük ezen esetben fizikai hőleadásnak, azaz az állatok magatartását nem jellemzik a hőleadást serkentő aktiv magatartási minták (nyálterítés, a fark ereinek dilatációja, stb.). A kémiai reakciók lezajlásának sebessége függ a reakcióban résztvevő anyagok hőmérsékletétől. Így felmerül az a kérdés is, hogy a

biológiai ritmusok függenek-e a hőmérséklettől, és ha igen, milyen mértékben. Míg a szív ingerképző rendszerében ez az összefüggés kísérletileg közvetlenül bizonyítható, addig a központi idegrendszer által irányított ritmusok esetében a hőmérséklet-függésrefiziológiás határok között nincs anatómiai és funkcionális bizonyíték.

Gibbs 1981-ben közölt munkájában beszámol arról, hogy patkányokat lehűtve, ezek cirkadián ritmusa lelassult, de az ellentétes hatásról, azaz, hogy melegítéssel lehetne ezt gyorsítani, még nem jelent meg közlemény.

Kísérleteinkben mi sem találtunk összefüggést a patkányok abszolút testhőmérséklete és az ultradián ritmusok periódusideje között. Ez egyrészt talán azzal magyarázható, hogy a capsaicin-kezelés csökkenti ugyan a hőérzetet, de nem szünteti azt meg teljesen. Elképzelhető, hogy a megmaradt recepció elegendő visszacsatolást eredményez a ritmus hőmérséklet-függetlenségének szabályozásához. Feltételezhető emellett az is, hogy a visszacsatolás fiziko-kémiai mechanizmusokon (pl. transzmitter-termelés fokozódása) keresztül érvényesül, és a meleg hatására mind a serkentő, mind a lassító hatás ugyanugy érvényesül.

Mindenesetre kísérletünk eredményei arra mutatnak, hogy a capsaicin-érzékeny mechanizmusok nem játszanak szerepet a hypothalamikus-suprachiasmikus rendszer időadó folyamataiban.



### Összefoglalás

Eredményeinket a következőkben foglaljuk össze:

1. Meghatároztuk a CFY patkányok alvás-ébrenléti aktivitásának fiziologiai paramétereit közül:
  - a/ az egyes alvásfázisok napi százalékos megoszlását,
  - b/ az egyes alvásfázisok óránkénti mennyiségét,
  - c/ az alvás-ébrenléti epizódok napszaki hosszát.
2. Eljárást dolgoztunk ki az alvás-ébrenléti magatartás egyes fázisai közötti összefüggések kvantitatív becslésére. Ennek segítségével kimutattuk, hogy a patkányok alvás-ébrenléti magatartásának ultradián ciklicitását a paradox alvás reguláris megjelenése adja.
3. Kimutattuk, hogy az ébrenléti stádium előfordulási valószínűsége 3-4 órás periódusidejű ciklicitást mutat.
4. Megvizsgáltuk a centrális és perifériás melegreceptorok specifikus izgatásának és ezen receptorok kikapcsolásának hatását a patkányok alvás-ébrenléti magatartására. Kimutattuk, hogy:
  - a/ akut capsaicin-kezelés dózis-függő hypothermia létrehozása mellett az ébrenlét mennyiségének dóziszfüggő növekedéséhez vezet.
  - b/ intrapreoptikusan alkalmazott capsaicin rövid, 30-60 percig tartó hypothermiát és magatartási aktivációt és kérgi desynchronizációt okozott.
  - c/ krónikus capsaicin kezelés (1000 mg/kg) megszünteti a meleg aktiváló hatását, és fokozza a meleg dezaktiváló hatását.



5. Összefüggéseket találunk a testhőmérséklet és az alvás-ébrenléti magatartás között kontroll és capsaicinnel deszenzibilizált állatokban.

a/ 22°C környezeti hőmérsékleten a capsaicinnel deszenzibilizált állatok napi hőmérséklet-ingadozásai azonos periódusidő mellett lényegesen nagyobb amplitudóju kilengéseket mutattak.

b/ 32°C környezeti hőmérsékleten a kontroll állatok hőmérséklet-ritmusai szenzibilizált állatokban a testhőmérséklet napi ingadozása megszűnik.

## Irodalomjegyzék

- Albers, H.E., Gerall, A.A., Axelson, J.F.: Circadian rhythm dissociation in the rat: effects of long-term constant illumination. *Neurosci. Letters*. 25: 89-94 (1981)
- Aschoff, J.: Survival value of diurnal rhythms. *Symp. Zool. Soc. London*. 13: 79-98 (1964)
- Aschoff, J.: Circadian system properties. *Adv. Physiol. Sci.* 18: *Envir. Phys.* 1-17 (1980)
- Bari, F., Rubicsek, G., Benedek, G., Obál, F. jr., Obál, F.: Analysis of ultradian sleep rhythms in rats, using stage transition functions. *Electroenc. and Clinical Neurophys.* 52: 382-385 (1981)
- Bendat, J.S., Piersol, A.G.: *Random data: analysis and measurement procedures*. Wiley-Interscience, 1974
- Benedek, G., Obál, F. jr., Szekeres, L., Obál, F.: Cortical synchronization induced by thermal stimulation of the preoptic area in immobilized rats. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 48: 65-72 (1976)
- Benedek, G., Obál, F. jr., Obál, F.: The contribution of warm receptors to the regulation of sleep-waking cycles. *Adv. Physiol. Sci.* 18. *Envir. Phys.* 111-120 (1980)
- Benedek, G., Obál, F. jr., Bari, F., Obál, F.: The effect of atropin on the hypnogenic action of basal forebrain stimulation. *Sleep 1980. 5th Eur. Congr. Sleep Res. Amsterdam 1980.* 272-274 (Karger, Basel, 1981)
- Benedek, G., Obál, F. jr., Rubicsek, G., Obál, F.: Sleep elicited by olfactory tubercle stimulation and the effect of atropine. *Behav. Brain Res.* 2: 23-32 (1981)
- Borbély, A.A.: Sleep and motor activity of the rat during ultra-short light-dark cycles. *Brain Res.* 114: 305-314 (1976)
- Borbély, A.A.: Effects of light and circadian rhythm on the occurrence of REM sleep in the rat. *Sleep* 2: 289-298 (1980)
- Czeisler, Ch.A.: Glossary of standardised terminology for sleep-biological rhythm research. *Sleep* 2: 287-288 (1980)
- Elomaa, E., Johansson, G.G.: Daily rhythm of locomotor activity is abolished during rapid eye movement sleep deprivation in the rat. *Physiology and Behav.* 24: 327-330 (1980)

- Erkert, H.G., Thiemann, A.: Zeitgeber-schedule dependent resynchronization of circadian rhythms in nocturnal mammals/Primates and chiroptera/ *Experientia* 37 (1981)
- Estes, M.F., Zimmer, D.jr.: New temperature probe locates circuit hot spots. *Hewlett-Packard Journal*. 32.No. 3: 30-31 (1981)
- Gaillard, J.M.: Temporal organization of human sleep: general trends of sleep stages and their ultradian components. *L'Encéphale*. 5: 71-93 (1979)
- Gaillard, J.M., Bert, J., Klein, M.: Temporal organization of sleep stages in man and in three monkey species: an interspecific comparison. *Physiology and Behav.* 23: 639-643 (1979)
- Gibbs, F.P.: Temperature dependence of rat circadian pacemaker. *Am.J.Physiol.* July, 1981 R17-R20.
- Globus, G.G.: Quantification of the REM cycle as a rhythm. *Psychophys.* 7: 248-253 (1970)
- Glotzbach, S.F., Heller, H.C.: Central nervous regulation of body temperature during sleep. *Science* 194: 537-539 (1976)
- Halberg, F., Ahlgren, A.: Biological rhythms-Cronobiology-a review. *Documenta Geigy* 1-8 (1980)
- Harper, R.M., Leake, B., Miyahara, L., Mason, J., Hoppenbrouwers, T., Serman, M.B., Hodgman, J.: Temporal sequencing in sleep and waking states during the first 6 months of life. *Exp. Neurology* 72: 294-307 (1981)
- Hartmann, E.L.: The biology of dreaming. Springfield, Ill. Ch. C. Thomas (1967)
- Ibuka, N., Nohonmatsu, I., Sekiguchi, S.: Sleep-wakefulness rhythms in mice after suprachiasmatic nucleus lesions. *Sleeping and Waking* 4: 167-173 (1980)
- Jancsó, N., Jancsó-Gábor, A.: Die Wirkung des Capsaicins auf die Hypothalamischen Thermoreceptoren. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* 25: 136-137 (1965)

Johnson, L.C.: The REM cycle is a sleep-dependent rhythm.

Sleep. 2: 299-307 (1980)

Kleinlogel, H.: Sleep-wakefulness and the brain temperature in rats. Sleep 1976. 3rd. Eur. Congr. Sleep Res. 1976. 242-245 (Karger, Basel)

Kleitman, N.: Sleep and wakefulness. The University of Chicago Press Chicago and London, 1963 112-113, 131-133, 364-370

Kovalzon, V.M.: Brain temperature variations during natural sleep and arousal in white rats. Physiology and Beh. 10: 667-670 (1973)

Kramm, K.R.: Why circadian rhythms? The American Naturalist 1980 116: 452-453 (1980)

Lavie, P.: Ultradian rhythmicity (circa 90 min) in physiologic processes-evidence for multioscillatory phenomena. J. Interdisc. Cycle Res. 11: 171-177 (1980)

Linkens, D.A.: Estimation of circadian rhythm components using auto-regressive modelling method. J. interdisc. Cycle Res. 10: 1-40 (1979)

Michel, F., Klein, M., Jouvet, M.: Etude polygraphique du sommeil chez le rat. C.R. Soc. Biol. (Paris) 155: 2389-2392 (1961)

Monnier, M.: Sleep as part of the integral circadian waking-sleep function *Experientia* (Basel) 36: 26-27 (1980)

Monnier, M., Gaillard, J.M.: Biochemical regulation of sleep. *Experientia* (Basel) 36: 21-23 (1980)

Moussong-Kovács Erzsébet: Humán kronobiológia és patológia.

A biológia aktuális problémái. 21: 5-60 (Medicina, 1981)

Nakayama, T., Selsuo, A. and Kohji Y.: Body temperature rhythm and its central mechanism. in: Biological Clocks and their Central Mechanisms. (Naitoh Symp. 1979)

- Neuhaus, H.U., Borbély, A.A.: Sleep telemetry in the rat. II. Automatic identification and recording of vigilance states. *Electroenc. and Clinical Neurophys.* 44: 115-119 (1978)
- Obál, F. jr., Benedek, G., Jancsó-Gábor, A., Obál, F.: Salivary cooling, escape reaction and heat pain in capsaicin-desensitized rats. *Pflügers Arch.* 382: 249-254 (1979)
- Obál, F. jr., Benedek, G., Réti, G., Obál, F.: Tonic hypnogenic effect of the olfactory tubercle. *Experimental Neurology* 69: 202-208 (1980)
- Obál, F. jr., Benedek, G., Jancsó-Gábor, A., Obál, F.: Tail skin vasodilatation and bath test in capsaicin-desensitized rats. *Pflügers Arch.* 387: 183-188 (1980)
- Obál, F. jr., Bari, F., Benedek, G., Obál, F.: Elevation of thermoregulatory vasodilatation threshold in the rat after capsaicin treatment. *Acta Physiol. Hung.* 1982 közlésre elfogadva
- Richter, C.P.: Sleep and activity: their relation to the 24-hour clock. *Proc. Assoc. Res. Nervous Mental Diseases* 45: 8-27 (1967)
- Roldán, E., Weis, T., Fifková, E.: Excitability changes during the sleep cycle of the rat. *Electroenc. and Clinical Neurophys.* 15: 775-785 (1963)
- Rosenwasser, A.M., Boulos, Z., Terman, M.: Circadian organization of food intake and meal patterns in the rat. *Physiology and Behav.* 24: 327-330 (1980)
- Roussel, B., Chouvet, G., Debilly, G.: Rythmes circadiens des températures internes et ambiance thermique chez le rat. *Pflügers Arch.* 365: 183-189 (1976)
- Roussel, B., Bittel, J.: Thermogenesis and thermolysis during sleeping and waking in the rat. *Pflügers Arch.* 382: 225-231 (1979)

- Rusak, B., Zucker, I.: Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol. Rev.* 59: 449-501 (1979)
- Schmidek, W.R., Hoshino, K., Schmidek, M., Timo-Iaria, C.: Influence of environmental temperature on the sleep-wakefulness cycle in the rat. *Physiology and Behav.* 8: 363-371 (1972)
- Stephan, F.K.: Limits of entrainment to periodic feeding in rats with suprachiasmatic lesions. *J. Comp. Physiol.* 143:401-410 (1981)
- Strumwasser, F., Alvarez, R.B., Viele, D.P., Woolum, J.C.: Structure and function of a neuronal circadian oscillator system. in: *Biological Rhythms and their Central Mechanism* 41-56 (1979)
- Suda, M., Hayaishi, O., Nakagawa, H.: *Biological Rhythms and their Central Mechanism*. 1-450 Elsevier/North-Holland (1979)
- Szolcsányi, J., Joó, F., Jancsó-Gábor, A.: Mitochondrial changes in preoptic neurons after capsaicin desensitization of the hypothalamic thermoreceptors in rats. *Nature* 229: 116-117 (1970)
- Szymusiak, R., Satinoff, E., Schallert, T., Whishaw, I.Q.: Brief skin temperature changes towards thermoneutrality trigger REM sleep in rats. *Physiology and Behav.* 25: 305-311 (1980)
- Timo-Iaria, C., Negro, N., Schmidek, W.R., Hoshino, K., Lobato de Menezes, C.E., Leme da Rocha, L.: Phases and states of sleep in the rat. *Physiology and Behav.* 5: 157-162 (1970)
- Ursin, R.: Differential effect of sleep deprivation on the two slow wave sleep stages in the cat. *Acta physiol. scand.* 83: 352-361 (1971)

A disszertáció alapját képező kísérleteket a SZOTE Élettani Intézetében végeztük. Az itt közölt eredmények közös munka eredményeként születtek, egy szélesebb kutatási program fészét képezik. Ezért szeretném megköszönni munkatársaim segítségét, támogatását, mert enélkül nem is mertem volna a disszertáció megírásához hozzákezdeni.

Külön szeretnék köszönetet mondani ifj. Dr. Obál Ferencnek, Dr. Benedek Györgynek, Rubicsek Györgynek, Liszli Péternek és Dr. Szikszay Margitnak akik a kísérletek megtervezésében, kivitelezésében és értékelésében igen nagy munkát végeztek.

Szeretném kifejezni köszönetemet Juhászné Nagymáté Évának, aki kéziratomat a jelenlegi formába öntötte.

Végül meg szeretném köszönni Dr. Obál Ferenc egyetemi tanárnak, az Élettani Intézet igazgatójának, hogy mindvégig támogatta munkámat és figyelemmel kísérte, értékes tanácsaival segítette azt.

