

**AZ ALVÁS, A MEMÓRIA ÉS A HIPPOCAMPUS  
ÖSSZEFÜGGÉSEI AZ  
ALACSONYFREKVENCIAJÚ ELEKTROMOS  
AKTIVITÁSMINTÁZATOK TÜKRÉBEN**

**Bódizs Róbert**

**Semmelweis Egyetem**

**Ideg tudományok doktori iskolája (multidiszciplináris orvostudomány)**

**Doktori program: Neuropszichiátriai megbetegedések neurobiológiai alapjai**

**Programvezető: Prof. Dr. Nagy Zoltán**

**Témavezető: Prof. Dr. Halász Péter**

**Szigorlati bizottság:**

**Prof. Dr. Kopp Mária – elnök**

**Prof. Dr. Karmos György**

**Dr. Köves Péter**

**Bírálok:**

**Prof. Dr. Détári László**

**Prof. Dr. Karmos György**

Budapest, 2002.

TARTALOMJEGYZÉK.....	2
<b>I. ELMÉLETI HÁTTÉR.....</b>	<b>5</b>
<b>I.1. A MEMÓRIA ÉS A HIPPOCAMPUS.....</b>	<b>5</b>
<b>I.1.1. A mediotemporális léziók hatása a memóriára.....</b>	<b>5</b>
<b>I.1.2. Hippocampusfüggő és hippocampusfüggetlen memóriafolyamatok dualizmusai.....</b>	<b>6</b>
<i>I.1.2.1. Rövid- és hosszú távú memória.....</i>	<i>6</i>
<i>I.1.2.2. Explicit és implicit memória.....</i>	<i>7</i>
<i>I.1.2.3. Epizódikus és szemantikus memória.....</i>	<i>8</i>
<b>I.1.3. A hippocampusfüggő memóriafolyamatok lateralitása.....</b>	<b>9</b>
<b>I.1.4. Adatok és feltevések az emlékezés fízíológájáról.....</b>	<b>9</b>
<i>I.1.4.1. A hosszú távú potencírozás.....</i>	<i>9</i>
<i>I.1.4.2. A hippocampo-neocorticális párbeszéd.....</i>	<i>10</i>
<i>I.1.4.3. Glukokortikoid-indukált piramissejt-pusztulás és felnőttkori szemcsesejt- képződés.....</i>	<i>11</i>
<i>I.1.4.4. Neurális hálózatok és emlékezés a hippocampuson túl.....</i>	<i>12</i>
<b>I.1.5. A memória elektrofízíológája és a hippocampális RLA-val való kapcsolata... 13</b>	<b>13</b>
<b>I.2. ALVÁS ÉS MEMÓRIA.....</b>	<b>16</b>
<b>I.2.1. A bevézés és az alvás közelségének emlékezetkárosító hatása.....</b>	<b>16</b>
<i>I.2.1.1. Az előzetes alvás hatása.....</i>	<i>16</i>
<i>I.2.1.2. Az utólagos alvás hatása.....</i>	<i>16</i>
<b>I.2.2. A tanulást követő alvás alatti memóriakonzolidáció folyamata.....</b>	<b>17</b>
<i>I.2.2.1. Az alvás alatti memóriakonzolidáció posztulátumának elméleti és történeti háttere.....</i>	<i>17</i>
<i>I.2.2.2. A NREM alvás és az explicit memória.....</i>	<i>18</i>
<i>I.2.2.3. A REM alvás és az implicit memória.....</i>	<i>20</i>
<i>I.2.2.4. A REM alvás egyéb memóriakorrelátumai.....</i>	<i>21</i>
<b>I.2.3. Alvás közbeni emlékezés.....</b>	<b>23</b>
<i>I.2.3.1. Emlékezeti felelevenítés a NREM alvásban.....</i>	<i>24</i>
<i>I.2.3.2. Emlékezeti felelevenítés a REM alvásban.....</i>	<i>24</i>
<i>I.2.3.3. A REM alvás az információfeldolgozás irányában nyitott állapot.....</i>	<i>26</i>
<b>I.3. AZ ALVÁS ÉS A HIPPOCAMPUS.....</b>	<b>27</b>
<b>I.3.1. Az alvás homeosztázisa és a lokális alvás.....</b>	<b>27</b>

<b>I.3.2. Cirkadián ritmusok az alvásszabályozásban és a hippocampus fiziológiájában</b> .....	28
<b>I.3.3. A NREM alvás és a hippocampális formáció</b> .....	29
<b>I.3.4. A REM alvás és a hippocampális formáció</b> .....	30
<b>I.3.5. A kérgi aktiváció ventrális útja és a hippocampális RLA jelensége</b> .....	32
<b>II. SAJÁT VIZGÁLATOK</b> .....	34
<b>II.1. JELEN VIZSGÁLAT KÉRDÉSFELTEVÉSEI</b> .....	34
<b>II.1.1. Van-e hippocampális RLA az emberi REM alvásban?</b> .....	34
<b>II.1.2. Van-e összefüggés az alvás-ébrenlét-függő alacsonyfrekvenciájú mediotemporális aktivitásmintázatok és a memóriateljesítmények között?</b> .....	35
<b>II.2. I. VIZSGÁLAT: AZ ALVÁS-FÜGGŐ ALACSONY-FREKVENCIÁJÚ PARAHIPPOCAMPÁLIS-HIPPOCAMPÁLIS AKTIVITÁSMINTÁZATOK VIZSGÁLATA, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A REM ALVÁS ALATTI HIPPOCAMPÁLIS RLA JELENSÉGÉRE</b> .....	36
<b>II.2.1. Vizsgálati módszerek</b> .....	36
<i>II.2.1.1. Vizsgálati személyek</i> .....	36
<i>II.2.1.2. Az elektrofiziológiai regisztrálás</i> .....	36
<i>II.2.1.3. Quantitatív jelfeldolgozás és statisztika</i> .....	38
<b>II.2.2. Az I. vizsgálat eredményei</b> .....	40
<i>II.2.2.1. Az aktivitásmintázatok vizuális értékelése</i> .....	40
<i>II.2.2.2. Az aktivitásmintázatok quantitatív értékelése</i> .....	45
<b>II.2.3. Az I. vizsgálat eredményeinek összegzése és értelmezése</b> .....	56
<b>III.3. II. VIZSGÁLAT: AZ ALVÁS-ÉBRENLET-FÜGGŐ ALACSONYFREKVENCIÁJÚ MEDIOTEMPORÁLIS AKTIVITÁSMINTÁZATOK ÉS A MEMÓRIATELJESÍTMÉNYEK KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA</b> .....	61
<b>III.3.1. Vizsgálati módszerek</b> .....	61
<i>III.3.1.1. Vizsgálati személyek</i> .....	61
<i>III.3.1.2. A neuropszichológiai tesztelés, az elektrofiziológiai regisztrálás, az MRI és a statisztikai feldolgozás</i> .....	61
<b>III.3.2. A II. vizsgálat eredményei</b> .....	63

<i>III.3.2.1. A 0,00-1,25 Hz-es sáv.....</i>	63
<i>III.3.2.2. A 1,50-3,00 Hz-es sáv.....</i>	75
<i>III.3.2.3. A 3,25 Hz fölötti sávok.....</i>	78
<b>III.3.3. A II. vizsgálat eredményeinek összegzése és értelmezése.....</b>	80
<b>III. MEGBESZÉLÉS.....</b>	84
<b>III.1. Hippocampális RLA az emberi REM alvásban.....</b>	84
<b>III.2. Az alvásfüggő parahippocampális-hippocampális aktivitásmintá- zatok összefüggenek az ébrenlét alatti memóriateljesítményekkel.....</b>	88
<b>III.3. Következtetések.....</b>	94
<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</b>	94
<b>HIVATKOZÁSOK.....</b>	95
<b>A TÉZISEK ANYAGÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK.....</b>	109
<b>MÁS ALVÁSKUTATÁSSAL KAPCSOLATOS KÖZLEMÉNYEK.....</b>	111
<b>ÖSSZEFOGLALÁS.....</b>	113
<b>SUMMARY.....</b>	114

# I. ELMÉLETI HÁTTÉR

## I.1. A MEMÓRIA ÉS A HIPPOCAMPUS

### I.1.1. A mediotemporális léziók hatása a memóriára

A mediotemporális régióknak a memórianyomok rögzülésében játszott szerepére Scoville és Milner (147) hívták fel a figyelmet. HM nevű betegüknél epilepszisebészeti céllal kétoldali temporális lobectómiát hajtottak végre. A műtét után HM-nél súlyos emlékezet-károsodás alakult ki. A beteg epilepsziás rohamai megritkultak és kognitív funkciói a memória kivételével teljesen épek voltak. Élete során felhalmozott ismereteinek birtokában volt, ezeket az ismereteket felidézte és használta. Rövid távú memóriája, amely napi teendői véghezvitele közben, az ingerek pillanatnyi megjegyzését kívánta meg, szintén érintetlen volt. A műtét után tapasztalt eseményeket azonban, néhány másodpercnél hosszabb ideig nem tudta megjegyezni, vagyis teljes anterográd amnéziás tünetegyüttes alakult ki. A memóriavizsgálatok alkalmával nemcsak a bemutatott ingereket, hanem a bemutatás körülményeit és tényét is minden alkalommal elfelejtette, tehát saját amnéziája sem tudatosulhatott benne a szó szoros értelmében. Ez az állapot évtizedek óta változatlanul fennáll, ahogy ezt ismételt vizsgálatok igazolták.

Ez a váratlanul súlyos mellékhatás hívta fel a figyelmet a hippocampusnak és az azzal szoros neuroanatómiai és neurofiziológiai kapcsolatban álló struktúráknak az emléknyomok megőrzésében vagy konszolidációjában játszott nélkülözhetetlen szerepére. Később virális encephalitis, posterior cerebrális artéria elzáródás, Alzheimer kór, ischemia és ismétlődő generalizált epilepsziás rohamok kapcsán kialakult excitotoxikus folyamatok esetében is leírták a bilaterális hippocampus károsodás hatására kialakuló súlyos anterográd amnéziát (156, 174).

Kétségtelen, hogy a tartóssá vált emléknyomok felidézése, használata és további tárolása ezektől a mediotemporális kérgi területektől függetlenül valósul meg, viszont a hippocampus és a környező kérgi területek alapvető szerepet játszanak az emléknyomok tartóssá tételében. Az állatkísérleti léziók rámutattak, hogy a hippocampuson kívül az amygdalát övező kérgi területeknek (az entorhinális, a perirhinális és a parahippocampális kéregnek) van kritikus szerepe ebben a folyamatban. Utóbbi területek a hippocampus neocorticális bemenetét szolgálják, ezért léziójuk állatkísérletekben tovább rontja a

hippocampális léziók által előidézett memóriazavart, sőt szelektív irtásuk önmagában is előidézi az amnéziát. Ez a megfigyelés a folyamatról is sokat elárul, hiszen a hippocampus subcorticális inputjának kiiktatása (a fornix léziója révén) a neocorticális input kiiktatásával ellentétben nem idéz elő ilyen súlyos amnéziát (156). Vagyis a neocortex irányából a hippocampusba érkező inputok képezik a memóriarögzülés folyamatának egyik döntő láncszemét, illetőleg a neocortex és a hippocampus funkcionális kapcsolata a memóriarögzülés folyamatának egyik legfontosabb központi idegrendszeri korrelátuma (156, 188, 76, 47).

### **I.1.2. Hippocampus-függő és hippocampus-független memóriefolyamatok dualizmusai**

Az információelméleti és ideglettani kutatások egybehangzó eredményei nyomán a memóriaműködésben több, egymástól többé-kevésbé független rendszert különítünk el. A memóriarendszerek taxonómiájának alapvető kérdéseiben – az említett diszciplínák eredményeinek konvergenciája miatt – az utóbbi években egyetértés alakult ki (182, 118, 169).

#### *I.1.2.1. Rövid- és hosszú távú memória*

A rövid távú memória és a hosszú távú memória elkülönítése kezdetben, teljes mértékben elméleti igénnyel merült fel a szakirodalomban. A rövid távú memória terminussal a nem ismételt ingeranyag rövid távú megőrzését kívánták leírni, és elkülönítették az ismételt vagy jelentőséggel bíró ingeranyag megőrzésétől, amely a hosszú távú memória részévé válik és a felejtéssel szemben sokkal ellenállóbb (8). A H.M. nevű beteggel és a hasonló esetekkel, valamint a bilaterális mediotemporális léziós kísérletekkel szerzett tapasztalatok reális alapot adtak ennek az elkülönítésnek. Ezekben az esetekben és kísérletekben ugyanis az ingerek rövid távú felidézése érintetlen, míg a hosszú távú megőrzés szinte teljesen hiányzik (11, 156, 36). Később némileg paradox módon olyan esetekről is beszámoltak, amelyekben a fonetikus alapú, rövid távú memória károsodott és a hosszú távú memória érintetlen volt. Ez a kettős disszociáció, valamint számos kísérleti pszichológiai eredmény megalapozta, de némileg módosította is az elkülönítést. Eszerint, ma rövid távú memória helyett munkamemóriáról beszélnek, amely a kogníció és az emlékezés közötti legfontosabb kapcsolódási pont, hiszen az aktuális viselkedés és kogníció szempontjából fontos információk rövid távú megőrzését biztosítja (9, 10). Egyre több bizonyíték támogatja azt a nézetet, hogy a munkamemória egyik fő koordinátora a

prefrontális kéreg (67, 169).

A memória neuroanatómiáját és neuropszichológiáját tekintve kétségtelen, hogy a rövid távú- vagy munkamemória a hippocampustól független folyamat, míg a hosszú távú memória szempontjából a hippocampus nélkülözhetetlen.

#### *1.1.2.2. Explicit és implicit memória*

Az implicit memória jelenségekének felfedezése a memóriakutatás legfontosabb eredményei közé tartozik. Implicit memóriának tulajdoníthatjuk azokat az ismereteket, amelyek lényegesen befolyásolják ugyan a viselkedést, anélkül hogy felidézésük megtörténne (141). Tárgyak bemutatását követően például, rövidebb időn belül sikerül felismerni a tárgyakat ábrázoló hiányos ábrákat (tárgy-priming) vagy szavak bemutatása után hatékonyabban lehet kiegészíteni a szavak szótöveit (verbális priming), akkor is, ha az eredeti tárgyra vagy szavakra már nem emlékszünk. A priming tehát a tapasztalatoknak a válaszkészségre gyakorolt hatását jelenti. Ezeket a hatásokat meglepő módon amnéziás betegeknél is sikerült kimutatni, pedig ezek a betegek sokszor elenyésző mértékben sem voltak képesek beszámolni az eredeti ingerekről (179, 180, 141, 142). A motoros készségek, a kondicionált reflexek, sőt az automatizálódott művelet sorok szintén elsajátíthatóak az amnéziás páciensek számára, ezért ezek egy hippocampus-független memóriarendszert, az implicit memóriát körvonalazó jelenségcsoport tagjai (141, 167, 118). Az implicit-explicit elkülönítés egyébként a felelevenítés módjából adódik. Az implicit memória impliciten benne rejlik a cselekvésben vagy a feladat végrehajtásában, míg az explicit memória esetében a tudás expliciten aktualizálódik. A memórianyomokra vonatkozó elkülönítést deklaratív és procedurális jelzőkkel illetik. A deklaratív (explicit) memórianyomok, deklaráható tudást rejtenek, amit szándékosan fel lehet eleveníteni, míg a procedurális ismeretanyagban rejlő automatizmusok a végrehajtás vagy a cselekvés mikéntjére vonatkozó, sokszor tudatosíthatatlan ismereteket tartalmaznak.

A készségek és szokások elsajátítását a striatum, a motoros kéreg és a cerebellum, a priming hatást a neocortex modalitás-specifikus régiói, míg a kondicionált válaszokat az amygdala és a reflexpályák közvetítik (167, 118).

Az explicit memória eszerint események és tények rögzítésére szakosodott memóriarendszer, amely a hippocampus közreműködésével tárolja az információt, míg az implicit memória a hippocampustól függetlenül a kognitív és motoros automatizmusok, valamint a tapasztalatoknak a viselkedésre gyakorolt tudattalan hatásával kapcsolatos folyamatok letéteményese.

### *1.1.2.3. Epizodikus és szemantikus memória*

A hosszú távú memórián belül az explicit memória tekinthető a hippocampustól függő emlékezeti rendszernek. Ezen belül egy újabb kézenfekvő felosztás adódik, amely a konkrét, téri-idői összefüggésben őrzött ismeretek és az általános tudásrendszer között tesz különbséget. Emlékezhetünk például az utolsó születésnapunkon történt eseményekre vagy esetleg a tíz évvel ezelőtt történt eseményekre. Ebben az esetben konkrét, téri-idői összefüggésekkel tárolt ismeretekről az ún. epizodikus memóriáról beszélünk. Arra viszont, hogy mikor van a születésnapunk, általában nem téri és idői összefüggésekben emlékszünk, vagyis nem tudjuk, hogyan, hol és mi módon jutottunk e tudás birtokába. Egyszerűen egy tényszerű tudásról van szó, amely valaha lehetett epizodikus, de jelenleg szemantikus memórianyom. Tudásrendszerünk nagy része a szemantikus memóriához tartozik. A szemantikus-epizodikus memória elkülönítést Tulving (168) vezette be a szakirodalomba.

Nyilvánvalónak tűnik, hogy a szemantikus memóriához az epizodikuson keresztül vezet az út, hiszen első alkalommal minden tudás epizodikus formában, kontextusával együtt tárolódik, és csak később válhat általános, a felejtésnek ellenálló, kontextusfüggetlen tudássá. A szakirodalomban azonban olyan meglepő eseteket ismertettek, akiknél a perinatálisan elszenvedett bilaterális hippocampus károsodás az epizodikus memória súlyos, helyrehozhatatlan károsodása mellett viszonylag ép szemantikus ismeretanyag alakult ki, ami még az iskoláztatást is lehetővé tette (174). Ezt az ellentmondásosnak tűnő megfigyelést a szerzők a perirhinális és az entorhinális kéreg érintetlenségével hozzák összefüggésbe, amelyek eszerint részben a hippocampustól függetlenül is megvalósíthatják explicit, kontextusfüggetlen, szemantikus memórianyomok tárolását, mintegy az epizodikus memóriát megkerülve. Normális körülmények között a két rendszer valószínűleg párhuzamosan működik.

Egy másik súlyos amnéziás beteg esetében már korábban kimutatták, hogy ismétléssel az epizodikus memória teljes diszfunkciója mellett is van lehetőség új szemantikus tudás kialakítására (78). Az állatkísérleti eredmények ugyanakkor arra utalnak, hogy a parahippocampális kéreg nemcsak konvergens inputot kap az asszociatív kérgi mezőktől, hanem efferenciája is van ezirányban, és ezáltal meghosszabbítja a neocorticalis emléknymok élettartamát (47). A parahippocampális kéregnek ez a funkciója részt vehet a szemantikus memóriának az epizodikus memóriától és a hippocampustól való függetlenedésében.



### **I.1.3. A hippocampus-függő memóriafolyamatok lateralitása**

A verbális és non-verbális ingerek feldolgozásának lateralitása az emberi agyban a hippocampus-függő, explicit, epizodikus memóriafolyamatokban is tettenérhető. A jelenséget léziós alapú ingeranyag-specifikus memóriazavarként ismerik. Az ezzel kapcsolatos tapasztalatok több forrásból származnak. Adatokat szolgáltatott ehhez a temporális epilepsziában fennálló hippocampális károsodások és a farmakorezisztens epilepsziabetegek kezelésében használt unilaterális elülső temporális lobectómiák vagy szelektív amygdalo-hippocampectómiák (37). Az általános tapasztalat szerint a beszéd szempontjából domináns oldali, általában bal, hippocampális károsodások a verbális ingeranyag megjegyzésében, míg a szubdomináns (általában jobb) oldali hippocampális károsodások a téri-vizuális ingeranyag memorizálásában idéznek elő zavart (68). A szövegek (történetek) megtanulása például a bal hippocampust kiterjedten érintő idegsebészeti beavatkozáson átesett páciensek számára vesz a legtöbb időt igénybe, és ennek a csoportnak a teljesítménye a 20 perces késleltetést követő felidézéskor is gyenge (60). A zavar mértéke arányos a megjegyzendő információ mennyiségével (61). Ugyanakkor a T-útvesztő tanulás egyik emberre adaptált számítógépes szimulációjában, ami a téri és vizuális támpontokra egyaránt alapozott, a jobb hippocampust érintő temporális lobectómián átesett páciensek teljesítettek a leggyengébben (43).

### **I.1.4. Adatok és feltevések az emlékezés fiziológiájáról**

#### *I.1.4.1. A hosszú távú potencírozás*

A perforáns rostok, a moharostok és a Schaffer kollaterálisok mentén előidézett nagyfrekvenciájú tetanuszos kisüléssorozat az érintett szinapszis hatékonyságát napokig vagy akár hetekig fokozza (15). Adott tehát egy élettani jelenség a memória szempontjából kritikus neuroanatómiai struktúrában, amely akár egyszeri beavatkozás nyomát is hetekig őrzi. A hippocampus-függő memóriarögzülés mechanizmusainak legjobban alátámasztott elméletei ezért, a hippocampális sejtek közötti szinapszisok hatékonyságának tartós módosulását a hosszú távú potencírozásnak nevezett jelenséggel magyarázzák (118).

A nagyfrekvenciájú preszinaptikus tüzelés hatására glutamát szabadul fel, ami depolarizálja a posztzinaptikus membránt és ezáltal kioldja a nyugalmi helyzetben  $Mg^{2+}$  ion által blokkolt NMDA receptort. A potencírozás az NMDA receptor aktivációjának hatására következik be. Az NMDA receptor eszerint egy koincidencia detektor,

amennyiben a membrán depolarizációja és a glutamát-NMDA kötődés egyidejű megvalósulása esetén  $\text{Ca}^{2+}$  ion beáramlást idéz elő a posztszinaptikus sejtben. A  $\text{Ca}^{2+}$  beáramlás több protein kináz folyamatot aktivál. Ezek a másodlagos hírvivő folyamatok receptormódosulásokat és feltételezhetően retrotranszmitterek felszabadulását idézik elő (118). A retrotranszmitterek a preszinaptikus neuront további aktivitásra készítetik. Az endotheliális nitrogén monoxid (NO) szintetáz által szintetizált NO az egyik ilyen retrotranszmitter (183). Mivel egy posztszinaptikus membránon sok preszinaptikus neuron végződik, a folyamatnak valami módon differenciálnia kell a lehetséges inputok között. Kimutatták, hogy ez a differenciálás egyfajta címkézés formájában történik, ami egy átmeneti fehérjeszintézist involváló folyamat. A fehérjeszintézis megfelelő időszakban történő gátlása anizomicinnel, meggátolja a címkézést és a differenciálatlanná teszi a posztszinaptikus folyamatokat a preszinaptikus inputokkal szemben (59). A CA1 régióban second messenger folyamatok lokális deficitjeit mutató egértörzsek tanulása nagymértékben akadályozott (120, 118). Ugyanakkor az NMDA antagonisták állatkísérletekben nemcsak a hosszú távú potenciózást gátolják, hanem a tanulási képességet és a memóriát is rontják (178). Nagyon valószínűnek látszik tehát, hogy a hosszú távú potenciózás folyamata a szinaptikus plaszticitás és a tapasztalatok megőrzése közötti kapcsolat megteremtője (105).

#### *1.1.4.2. A hipocampo-neocorticális párbeszéd*

A hosszú távú potenciózás és így a szinaptikus plaszticitás nemcsak a hipocampuson belül, hanem a hipocampus és a neocortex között is érvényesül. Rendszer szinten magyarázatra szorul a már konszolidálódott emléknymoknak a hipocampustól való függetlenedése.

A memóriarögzülés folyamatában kritikusnak vélt hipocampo-neocorticális interakciót (156, 188, 76, 47) legátfogóbban a „hipocampo-neocorticális dialógus” elmélete vagy a memóriarögzülés két szakaszos modellje, ragadja meg (30, 31, 32). Az elektrofiziológiai, neurofiziológiai és neuroanatómiai elemeken nyugvó elmélet szerint a memóriakonszolidáció folyamata nagyvonalakban két fázisra bontható. Az első fázis során az észlelt információk a szenzoros és asszociációs neocorticális áreákból az entorhinális kéreg felszíni rétegeiben futó perforáns rostokon áthaladva a hipocampus CA3 régiójába vetülnek, és az ingerületbe hozott piramidális sejteket előhangolják, a második fázisban való aktivitásra. Ezeket a folyamatokat állatkísérletekben hipocampális theta (5-9 Hz) és gamma (30-100 Hz) aktivitás kíséri. A második fázis a

konzummációs magatartások során, éber nyugalmi periódusokban és NREM alvásban következik be, amikor a CA3 régió neuronjai gazdag szinaptikus kapcsolataik révén, gyakorlatilag egymást berántva tüzelnek a CA1 régióba irányuló axonjaikkal. Ilyenkor elektrofiziológiai módszerekkel az ún. meredek hullámok, valamint a CA1 régió interneuronjai által generált hippocampális fodrok (ripples, ~200 Hz) figyelhetőek meg. A meredek hullámokat azok a CA3 régióban található neuronok kezdeményezik, amelyek az első fázisban, a környezet ingereinek hatására aktívvá váltak. Megállapították, hogy a meredek hullámokat képező neuroncsoportok tüzelési mintázata megfelel az éber explorációkor tapasztalt tüzelési mintázatnak, és annak egyfajta sűrített, időben lerövidített visszajátszásaként értelmezhető (164). A visszajátszás egyszersmind az entorhinális kéreg mély rétegein keresztül neocorticális irányú kimenetben folytatódhat, miáltal az átmenetileg a hippocampusban tárolt emléknymok stabil neocorticális hálózatokban rögzülnek, és a hippocampus új információ befogadására válik készsé. Buzsáki és Solt (32) feltételezik, hogy a ciklikusan visszatérő REM periódusok újabb neocorticális inputot szolgáltatnak a hippocampo-neocorticális dialógus számára, és mintegy újratöltik a hippocampust a következő NREM fázis idejére. Vertes (175), valamint Vertes és Eastman (176) élesen bírálták ez utóbbi feltételezést, mivel szerintük a REM fázis kaotikus folyamatai, külső kontroll hiányában csak zajjal tölthetik fel a hippocampust.

#### *1.1.4.3. Glukokortikoid-indukált piramissejt-pusztulás és felnőttkori szemcsesejtképződés*

Egyre több bizonyíték támogatja, hogy a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely tartós aktiválódása következtében a glukokortikoid hatásnak kitett hippocampális formációban sejtvesztés következik be. Ezt fiziológiás öregedés, Alzheimer-kór, depresszió, poszttraumás stressz szindróma, AIDS-demencia, tartós cortisol kezelés, valamint állatkísérletekben előidézett bejósolhatatlan stressz kapcsán írták le (127, 28, 104, 126, 133). Azokban a vizsgálatokban, ahol a memóriateljesítményeket is felmérték, egyöntetűen a hippocampus-függő memóriafolyamatok párhuzamos romlását tapasztalták. Az atrófia magnetorezonanciás képalkotással (MRI) is kimutatható. Kialakulásában az excitatoros aminosavaknak, valamint a glükóz felvétel gátlásának tulajdonítanak szerepet. Mivel maga a hippocampus is részt vesz a cortisol szekréció negatív feedback elv alapján történő

gátlásában, ezek az állapotok hosszú távon is rontják a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely szabályozását és ennek következtében a memóriát.

Sokáig általánosan elfogadott volt az a nézet, miszerint az életünk során nem keletkeznek új idegsejtek. Ez azt jelenti, hogy a neuronok száma az élet során csökken, és a hippocampus piramissejtjeinek pusztulása a memóriarögzülés szempontjából kritikus területen idéz elő neuron veszteséget. Bár ez a kijelentés nagyvonalakban megállja a helyét, újabban érdekes kivételeket figyeltek meg. A piramissejtek kortikoszteroid-indukált pusztulása mellett létezik egy ellentétes irányú folyamat is, ami gerincesek gyrus dentatusának szemcsesejt rétegében zajlik. Patkányok gyrus dentatusában például folyamatos neurogenesist figyeltek meg, ami napi néhány ezer neuron keletkezését jelenti. Ezek a neuronok általában néhány hét alatt elhalnak, viszont a tanulás elősegíti a túlélésüket. A neurogenesis kísérleti kiiktatása tanulási deficitet idéz elő a hippocampus-függő memóriapróbákban, ami a beavatkozás megszűnése után normalizálódik. Ez nemcsak azt jelenti, hogy az újonnan keletkezett neuronok megmaradását a tanulás elősegíti, hanem azt is, hogy ezek a neuronok a további tanulásban is részt vesznek (148).

#### *1.1.4.4. Neurális hálózatok és emlékezés a hippocampuson túl*

A szinaptikus plaszticitás neuronhálózatokban érvényesülő folyamat. Ugyanakkor számolni kell azzal a megfigyeléssel is, miszerint a hippocampus csak átmenetileg vesz részt a memórianyomok tárolásában, hiszen bilaterális léziója a már rögzült emléknymokat sértetlenül hagyja (147, 156). Felmerül a kérdés, hogy a hippocampustól függetlenedett emléknymok miként épülnek be a kéregbe, és mivel magyarázható a tartósságuk.

Semmilyen körülírt agyi lézió sem képes szelektív emlékezeti károsodást előidézni. Vagyis az emléknymok valamiképpen az agyban rögzülnek, mégsem lehet őket lokalizálni. Fuster (62) szerint a szenzoros bemenet alapján létrejött tartós emléknymok, amelyek már túljutottak a hippocampus-függő konszolidációs fázison, a hátsó kérgi területekben keresendők. Ennél pontosabb lokalizációval azért nem számolhatunk, mert a memórianyomok legnagyobb valószínűség szerint nem lokális kérgi területek, hanem kiterjedt neurális hálózatok működési sajátosságaiban kódoltak. A neurális hálózatok hierarchikus szerveződésűek, egyéni jellegűek és egymást nagymértékben átfedők. A hálózatokat alkotó neuronok közötti szinaptikus kapcsolatok olyan sokrétűek, hogy a

körülírt léziók nem vethetik vissza a teljes hálózat működését. Éppen ezért Fuster (62) szerint a reprezentáció kifejezés tulajdonképpen szinonima a hálózat kifejezéssel.

#### **I.1.5. A memória elektrofiziológiája és a hippocampális RLA-val való kapcsolata**

Állatkísérletekben a hippocampus-függő memóriefolyamatoknak számos elektrofiziológiai korrelátumát feltérképezték és funkcionálisan is értelmezték.

A hippocampo-neocorticális dialógus elméletnek megfelelő első fázisban hippocampális theta aktivitás vagy ritmikus lassú aktivitás (RLA) jelentkezik a hippocampusban (30, 31, 32).

Jóllehet a hippocampális RLA keletkezési mechanizmusa nem teljesen tisztázott, általánosan elfogadott, a mediális septum valamilyen formában pacemaker szerepet tölt be (119, 3, 102, 58, 121). A septális magvak kísérletes léziója megszünteti a hippocampális RLA-t (121). A cholinerg neuronok szelektív léziója nagymértékben csökkenti a theta frekvencián ritmikus tüzelő neuronok számát a septumban (3). Ugyanakkor kimutatható, hogy a septo-hippocampális GABAerg neuronok kizárólag GABAerg interneuronokon végződnek, és így a gátlás ritmikus kiiktatása révén a piramissejtek membránpotenciáljainak oszcillációját idézhetik elő (57). A hippocampális interneuronok theta frekvencián történő szinkronizálását legalább 5 mechanizmussal lehet magyarázni (58): (1) a septális cholinerg input általi ritmikus serkentéssel, (2) ugyanennek a ritmikus serkentésnek a septális GABAerg ritmikus gátlással való összekapcsolódásával, (3) a tónusos cholinerg és/vagy glutaminerg aktivációnak a septális GABAerg inputok modulációjával való összekapcsolódásával, (4) intrinsic lassú oszcillációval jellemezhető hippocampális interneuronokkal vagy (5) a piramissejtek depolarizáció-indukált lassú oszcillációjával.

Farmakológiai és viselkedéses korrelátumok alapján kétféle hippocampális RLA-t elkülönítünk el, amelyek közül az ún. I. típusú, atropin rezisztens és uretán-szenzitív theta jellemzi az éber aktivitás állapotát (97, 119).

A hippocampális RLA részt vesz az exploráció során észlelt átmeneti rögzítésében, mivel a hosszú távú potenciózást kapuzza: a theta aktivitás csúcsai nagyon kedvezőek a potenciózás számára, míg a mélypontok hosszú távú depressziót idéznek elő. Vagyis a hippocampális RLA csúcsainak megfelelő idői ablakban kisülő neuronok nagy valószínűséggel potenciózást idéznek elő a CA3 régió piramissejtjeivel képezett szinapszisaikban. Ugyanakkor hosszú távú potenciózást leghatékonyabban 5 Hz-es (a theta sávnak megfelelő) ingerléssel lehet előidézni a patkány hippocampusában

(119, 94). Ez kiegészül egy „phase precession” nevű jelenséggel, vagyis a térsejtek aktivitása új környezetben progresszíven előretolódik, és így fokozatosan előrekerül a depolarizálódó neuronok sorrendjében. Ezzel mintegy kiválik a zajt képviselő, differenciálatlan neurális kisülések sorából. Kimutatták, hogy a theta frekvenciával lüktető gyenge elektromágneses térben, a patkányokban tanulási deficit keletkezik, míg a hasonlóan gyenge, de más frekvenciájú elektromágneses jelenségek nem károsítják a memóriát (115).

Ezek az összefüggéseket azonban eddig csak állatkísérletekben erősítették meg, és általánosításuk egyik nyilvánvaló előfeltétele, hogy embernél is észleljünk hippocampális RLA-t. Márpedig az eddigi eredmények meglehetősen szórványosak és ellentmondásosak ezzel kapcsolatban. Míg patkányoknál, egereknél, nyulaknál, macskáknál, kutyáknál és tengeri malacoknál minden kétséget kizáróan leírták a hippocampális RLA jelenségét (136, 4, 5, 6), addig embernél az explorációs viselkedésnek megfelelő figyelmi összpontosítás és mozgás helyzeteiben deszinkronizációt figyeltek meg a nyugalmi helyzethez képest, egyetlen vizsgált betegben (72). Egy másik vizsgálatban kifinomultabb kvantitatív EEG módszerekkel 3,2-4,2 Hz ritmikus hippocampális aktivitást észleltek, ami fokozottabbá vált írás közben és asszociatív válaszokat igénylő feladathelyzetben a hívószó elhangzása utáni másodpercekben (7). Ugyanakkor hátsó hypothalamus stimuláció hatására több páciensben 7-8 Hz-es hippocampális RLA-t lehetett kimutatni, és ez megegyezik az állatkísérletes tapasztalatokkal (140). Megjegyzendő azonban, hogy az állatkísérletes tapasztalatok szerint, a hátsó hypothalamus stimulációjának hatására kialakuló hippocampális RLA frekvenciája nagyobb, mint a cholinerg-agonista carbachol infúziójának hatására jelentkező hippocampális RLA frekvenciája (125). Mások nem észleltek ritmikus elemeket az emberi hippocampális EEG-ben de, a téri-vizuális feladatok és a szemnyitás hatására a theta-teljesítmény csökkenését és a delta-teljesítmény fokozódását tapasztalták (87, 116). A téri-orientációs feladatok és a hippocampális RLA összefüggésének állatkísérletes tapasztalataiból kiindulva Kahana és mtsai (91) számítógéppel szimulált labirintus-navigáció helyzeteiben vizsgálták 3 páciens intrakraniális elektródáiból elvezetett jeleket. Eredményeik szerint a theta sávnak (4-8 Hz) megfelelő (általában 5-6 Hz-es), tehát az előbbinél nagyobb frekvenciájú, ritmikus EEG mintázatok száma és a theta sáv spektrális teljesítménye a téri navigáció közben fokozódik. Ezek az intrakraniális elektródák viszont nem közvetlenül a hippocampusból vezettek el jeleket, és nem mutatkozott különbség a

feladatspecifikus theta fokozódásban a hippocampushoz közeli és attól távolabbi elektródák között. Retrospektív vizsgálatukban Zaveri és mtsai (187) spektrális elemzésnek vetették alá az éber nyugalmi helyzetben (többnyire TV-nézés közben) regisztrált hippocampális tevékenységet. Eredményeikben kétsúcsú spektrális görbékről számolnak be, ami egy delta és egy theta tevékenység egyidejű jelenlétére utal. Minden temporális epilepszia altípusban és a nem-epileptogén hippocampusokban is ezt a két spektrális komponenst észlelték, ami arra enged következtetni, hogy a delta és a theta tevékenység a normál emberi hippocampusban is jelen vannak. Mivel a delta és a theta tevékenység is ritmikusnak látszik, és a vizsgálat nyugalmi helyzetben történt, nem világos, hogy ezek közül az aktivitásmintázatok közül melyik és hogyan hozható összefüggésbe az állatkísérletekben észlelt hippocampális RLA-val.

A hippocampális RLA tehát, más emlősökkel szemben nem kiugró sajátossága az emberi hippocampus elektromos aktivitásmintázatának. Feltételezik, hogy a hippocampo-neocorticális feedback hurkok szinkronizált RLA-t indukálnak a neocortex különböző régióiban, ahol a hosszú távú potenciózás révén új információ kódolódik vagy újonnan kódolt információ kerül előhívásra. Mivel az új információ mindig kapcsolódik a már meglévőhöz a hippocampo-neocorticális feedback hurkoknak csak egy kisszámú alcsoportja válik aktívvá, az amely az új információ kódolásához szükséges. Ezért a szinkronizált RLA is csak alrendszerben válik uralkodóvá. Mivel az emberi agy nemcsak méretesebb, hanem sokkal több emlényt is őriz, mint az alacsonyabbrendű emlősöké, a kódolás vagy rögzítés folyamata is egy sokkal elosztottabb folyamat, mint az állatoknál (95). Ezzel a gondolatmenettel a főemlősökön végzett elektrofiziológiai vizsgálatok összhangban vannak, amennyiben a hippocampális RLA náluk sem bizonyult olyan kizárólagos aktivitásmintázatnak, mint a rágcsálóknál, macskáknál vagy kutyáknál (136, 159).

A feltételezett emberi hippocampális RLA-nak a memóriarögzítésben játszott szerepe Klimesch (95) munkáiban került előtérbe. Klimesch (95) kimutatta, hogy az epizodikus memóriafeladatok a skalp EEG-ben a theta sáv spektrális teljesítményének fokozódásával járnak. Ugyanakkor az eseményfüggő potenciálok vizsgálatából ismert, hogy a sikeresen felidézett szavak nagyobb P300 komponenst idéznek elő bemutatáskor, mint ugyanazon szókészlet elfelejtett szavai. Kimutatták, hogy ez a különbség eltűnik a szemantikus kódolási stratégiák (pl. mondatba foglalás) előtérbe kerülésekor. Ezért Klimesch (95) feltételezi, hogy a P300 a hippocampális RLA neocorticális kifejeződése, ami az epizodikus, kontextusfüggő kódolást segíti elő. A

kritikus 300 msec-os latencia ugyanis éppen egy RLA ciklusnak felel meg. Ez egy 3-4 Hz-es hippocampális RLA-t jelentene, és mint láttuk Arnolds és mtsai (7) mélyelektrodákkal éppen 3-4 Hz-es aktivitást regisztráltak az emberi hippocampusban.

## **I.2. ALVÁS ÉS MEMÓRIA**

Alvás közben az agyban komplex neurális folyamatok zajlanak (pl. thalamocorticalis oszcilláció, ponto-geniculo-occipitális aktivitás), miközben a környezet ingerei iránti receptivitás jelentősen csökken. Intuitíven is valószínűnek tűnik tehát, hogy ezalatt az emlékezeti rendszerek játszhatják a döntő szerepet a szenzoros rendszerekkel szemben. Maguk az álmok is emlékekből építkeznek, ugyanakkor felidézésük nehézkes. Felmerül tehát a kérdés, hogy milyen jellegűek azok az emlékezeti folyamatok, amelyek alvás közben zajlanak, és hogy hogyan kapcsolódik ez az ébrenlét alatti emlékezeti működésekhez (17)?

### **I.2.1. A bevésés és az alvás közelségének emlékezetkárosító hatása**

Az alvás, úgy tűnik, olyan független neurális folyamatot jelent, amely ha közeli (8-10 percnél nem nagyobb) érintkezésbe kerül az emlékezeti bevésés folyamatával, jelentősen károsítja azt.

#### *I.2.1.1. Az előzetes alvás hatása*

Az ún. prior sleep effect (előzetesen lezajlott alvás hatása) azt jelenti, hogy a közvetlenül az ébredés után észlelt ingerek jelentősebb mértékben esnek a felejtés áldozatául (163).

#### *I.2.1.2. Az utólagos alvás hatása*

Másrészt az is megerősítést nyert, miszerint az alvás folyamata jelentősen interferál a közvetlenül az elalvás előtt észlelt ingerek emlékezeti megőrzésével. Vagyis az elalvás előtti eseményekre nem tudunk jól emlékezni ébredés után, és ez a hatás annál erősebb, minél rövidebb időn belül követi az elalvás az ingerek észlelését (185).



Kétségtelen, hogy az emlékezeti megőrzés folyamata erőteljesen függ a hippocampális formáció és az azzal neuroanatómiai és neurofiziológiai kapcsolatban álló struktúrák működésétől (156). Ezért feltételezhető, hogy az elalvás során a memóriarögzülés hippocampális folyamata esik valamilyen fiziológiás gátlás alá. Ezzel kapcsolatos az a megfigyelés is, amely szerint az elalváskor jelentkező fiziológiás hipnagóg hallucinációk, a megfelelő pillanatban történő előre megbeszélte ébresztés nélkül törvényszerűen felejtés áldozatai lesznek. Továbbá a hallucinációk tartalmi a kétoldali hippocampus károsodás nyomán kialakult súlyos anterográdn amnézia állapotában is tartalmazhatnak a nap folyamán gyakran észlelt vizuális benyomásokat, amelyeknek az eredetét a páciensek nem tudják meghatározni (161).

Ezek a jelenségek tehát egy látszólagos alvás közbeni hippocampális működéskiesésre utalnak. Mivel azonban egyre több kísérleti pszichológiai és elektrofiziológiai vizsgálat bizonyítja az alvásnak az emlékezeti megőrzésre gyakorolt kedvező hatását olyan helyzetekben, amikor a tanulást nem követi azonnal az elalvás, kézenfekvőbbnek látszik egy másik feltételezés. Eszerint az alvás közbeni hippocampális működés éppenséggel az intenzív konsolidáció folyamata miatt zárja ki a további – elalváskörnyéki és alvás közben keletkező – élményanyag rögzítését.

## **I.2.2. A tanulást követő alvás alatti memóriakonsolidáció folyamata**

### *I.2.2.1. Az alvás alatti memóriakonsolidáció posztulátumának elméleti és történeti háttere*

Már a XX. század elején több kutató és elméletalkotó feltételezte, hogy az alvás alatti emlékezeti megőrzést hatékonyabb, mint az ébrenlét közbeni. Ennek magyarázatára többféle hipotézis keletkezett, amelyek közül elsősorban a felejtést fokozó külső interferáló ingerek kisebb mértékét emelték ki a kísérleti pszichológusok. Ennek tükrében Jenkins és Dallenbach (89) végezték el azt az úttörő kísérletet, amelyben a 8 órás megőrzési intervallumot a kísérleti személyek vagy nappali ébrenléttel vagy éjszakai alvással töltötték. Az alvás az értelmetlen szótagok hatékonyabb megőrzésével járt. Másoknak is sikerült megerősíteniük ezt az összefüggést (171, 14), és az alvásnak az emlékezésre gyakorolt jótékony hatását összefüggő szövegek (122), valamint párosan asszociált főnevek és melléknevek megjegyzése esetében is kimutatták (48, 103, 14).

Benson és Feinberg (13, 14) kísérleteiben a hagyományosan időzített éjszakai alvást is tartalmazó 24 órás megőrzési intervallumot találták hatékonyabbnak a 8 órás, csak

ébredlést tartalmazó intervallummal szemben. Ez utal a neurobiológia irányából is egyre inkább megerősítést nyerő feltételezésnek a megalapozottságára, mely szerint az alvásnak az interferencia csökkentésén túl közvetlen serkentő hatása is van az emlékezeti konszolidáció folyamatára. A jelenség interpretációjában további lehetőségként merültek fel a bevézés és a felidézés hatékonyságában egyaránt tettenérhető cirkadián hatások (52, 53). Az alvásnak a memóriakonszolidációra gyakorolt kedvező hatása azonban valamennyi tényező egyidejű kontrollja mellett is kimutatható (88). Ezért további kérdések elsősorban a hatás mibenlétével kapcsolatosan, valamint az egyes alvásfázisok befolyásának elkülönítésében merülnek föl.

Az alvás neurofiziológiájának kutatása során is fölmerült az egyes alvásfázisoknak az emlékezeti konszolidációra gyakorolt kedvező hatása. Michel Jouvet (90) vetette föl a REM fázis ilyen effektusának lehetőségét. Hasonló gondolatokat fogalmazott meg Shapiro 1966-ban egy publikálatlan előadásában. Ezek nyomán William Fishbein vette kézbe a témát és az elméleti megfontolások összegzése után az 1970-es években állatkísérleti bizonyítékokat kezdett gyűjteni a REM alvás memóriakonszolidációt elősegítő hatásáról (51). Az alvásnak az emlékezésben játszott aktív szerepét ma már nagyszámú empirikus bizonyítékon alapuló közlemény támogatja, mégis az így kapott hatás nem erőteljes, és távolról sem jelenti azt, hogy az emlékezés alvás hiányában egyáltalán nem működhetne, vagy hogy az alvás teljes bizonyossággal az emlékezés szolgálatában állna.

#### *1.2.2.2. A NREM alvás és az explicit memória*

A REM fázis memóriakonszolidációt elősegítő hatásáról szóló állatkísérleti eredmények sokáig háttérbe szorították azt a megfigyelést, miszerint a NREM alvás mély, lassú hullámú (3. és 4.) szakaszai által dominált kezdeti alvásperiódus kedvezőbb a verbális ingeranyagok rögzülése céljából, mint a kései, REM fázisok által dominált alvásperiódus (85, 54). Később a neurofiziológiai ismeretek gyarapodása nyomán ismét fölmerült a mély, lassú-hullámú alvásnak a memóriakonszolidációban játszott szerepe (31, 23). A kísérleti eredmények arra utalnak, hogy a hippocampus-függő, ún. explicit memória-folyamatok konszolidációja az ingeranyag verbális illetve non-verbális jellegétől függetlenül is profitál a NREM alvás mély szakaszaiból. Az éjszaka első fele – amelyben a mély NREM alvás dominált – a verbális páros asszociációs és téri ingeranyagok jobb emlékezeti megőrzését biztosította, mint a REM fázisok által dominált második alvásperiódus vagy az ébren töltött periódusok (129, 130). Az

implicit memória egyes formái azonban szintén mutatnak némi összefüggést a 3. és 4. stádiumú NREM alvás mennyiségével. Stickgold és mtsai (162), valamint Gais és mtsai (63) adatai és értelmezése szerint a konszolidáció kétlépcsős folyamatában a mély NREM alvásnak a vizuális diszkriminációs tanulást követő megjelenése képezi az első lépést, melynek hiányában a második lépcsőben a REM alvás emlékezőt facilitáló hatása nem tud érvényesülni.

A NREM alvásnak a memóriakonszolidációban játszott szerepét a hippocampus neurofiziológiája kapcsán vetették föl, és a szakirodalomban a hippocampo-neocorticalis dialógus elméletének keretében tárgyalják (30, 31, 32).

A Buzsáki (30, 31) által megfogalmazott hippocampo-neocorticalis dialógus elmélet jól kezelhető keretet jelent a NREM alvás memóriakonszolidációs hatásának magyarázatához (32, 160, 23, 75). Az alvás alatti humorális folyamatok is összefüggésbe hozhatóak a hippocampo-neocorticalis dialógus feltételezett folyamatával és memóriakonszolidációs hatásával.

Born és Fehm (23) rámutattak, hogy az alvás kezdeti szakaszában, a delta hullámok dominanciájával jellemezhető periódusokban a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely a részben a hippocampus által mozgósított aktív neurohumorális gátlás alatt áll, és még exogén CRH infúzióra sem reagál. Az éjszaka első felének NREM alvása alatt, az aktív gátlás állapotában, megszűnik a glucocorticoid receptorok hippocampális piramisjelekre gyakorolt hatása, ami az utóhiperpolarizáció csökkenésében, valamint a hosszú távú potenciózás és a tanulási képesség fokozódásában fejeződik ki. Ennek megfelelően a glucocorticoidok rontják a tanulási képességet és gátolják a tartós explicit memórianyomok kialakulását, az alváskezdeti mélyalvásnak tehát ilyen szempontból is kedvező hatása lehet a memóriára.

NREM alvásban az acetylcholin-transzmisszió alacsonyabb szintű, mint ébrenlétben és REM alvásban. Az acetylcholin gátolja a CA3 régióból a CA1 régió irányába, innen pedig az entorhinális kéregbe terjedő excitatoros glutamát-transzmissziót, tehát a hippocampo-neocorticalis dialógus második, konszolidációs fázisát. A NREM alvásban lecsökkent acetylcholin szint tehát kedvező a CA3 régióban keletkező és a hippocampális visszajátszást szolgáló meredek hullámok kialakulása szempontjából (75).

Az ismeretek jelen állása szerint tehát az éjszaka első felének, mély NREM fázisai facilitálják a hippocampus-függő emlékezőt folyamatok konszolidációs szakaszát. Ebben a hippocampus és a neocortex dinamikus és neurohumorális befolyás alatt álló

interakciója játszhatja a döntő szerepet. Vannak azonban olyan megfigyelések, amelyek a vizuális diszkriminációnak a mély NREM alvással való összefüggését (63, 162), valamint a motoros tanuláshoz a felszínes 2. stádiumú alvástól való függését (154) is sejtetik, noha ezek inkább az implicit memóriára vonatkoznak.

#### *1.2.2.3. A REM alvás és az implicit memória*

A REM alvásnak a memóriakonzolidációban játszott szerepét számos állatkísérletben vizsgálták, amelyek szolgáltatnak némi bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a tanulást követő REM alvás kedvezően befolyásolja az emlékezeti megőrzést (114, 150).

A bizonyítékok egyik csoportja szerint a tanulást követő REM alvás arány növekedés csak a sikeresen tanuló egyedeknél következik be és nem írható teljes mértékben a stressz számlájára. Másrészt viszont a patkányok elkerülő tanulása a megőrzési intervallumban történt szelektív REM deprivációval károsan befolyásolható. Ezt az eredményt többen megerősítették, mások viszont nem találták számottevőnek. A kétfajta bizonyíték kombinációja azonban már sokkal erőteljesebb. Amennyiben a REM deprivációt a várható REM arány növekedés valószínű periódusában végzik, mindössze néhány órás beavatkozás is elég a hatás eléréséhez. Ezeket a periódusokat REM alvásoknak nevezik (150).

A humán vizsgálatok kezdetben sokkal kevésbé tűntek meggyőzőnek. A sikertelen próbálkozások után, ma meglehetősen biztonsággal állítható, hogy az ember esetében a REM alvás elsősorban a hippocampus-független ún. implicit memóriafolyamatok serkentésében játszik szerepet. Ezt viszont REM deprivációs és nem deprivációs paradigmákkal is sikerült kimutatni, egymástól annyira eltérő implicit memóriapróbákban is, mint a vizuális diszkrimináció vagy perceptuális tanulás (92, 162), a Corsi-Block Tapping teszt, a verbális priming, a Hanoi torony teszt, komplex logikai feladatok megoldásakor szerzett procedurális ismeretek megőrzése és alkalmazása (149, 150, 151, 130), szavak újratanulása (145), valamint a tükör rajzolás próba (129).

A hatás nem erőteljes, és az implicit memória jelenségkörében tapasztalható késleltetett teljesítményfokozódás egyes próbákban ébrenlét alatt is bekövetkezik, de alvás közben a REM fázisoktól függ. A vizuális diszkrimináció egyik kísérleti

helyzetében például a gyakorlás után 8 órával jelentős teljesítményfokozódást észleltek. Ez a teljesítményfokozódás alvás alatt is bekövetkezett. A kísérleti személyek REM deprivációja viszont teljesen meggátolta az alvás közbeni javulást (92).

Ehhez a megfigyeléshez kapcsolódva Maquet és mtsai (113) kimutatták, hogy az ébrenlét tapasztalatai befolyással vannak a REM alvás közben pozitron emissziós tomográfiával (PET) mért regionális agyi véráramlására. A szeriális reakcióidő feladatok gyakorlása után, akárcsak a vizuális diszkrimináció esetében, késleltetett teljesítményfokozódás figyelhető meg. Azokban a kísérleti személyekben, akik ezt a feladatot végezték, agyi aktiváció mutatkozott bilaterálisan a cuneus, a bal premotoros kéreg és a mesencephalon területén, és ez az aktiváció a gyakorlat következtében előálló késleltetett teljesítményfokozódás éjszakáján regisztrált REM fázisokban is szignifikánsan magasabb volt, mint a feladatokat nem végzőknél. Ez megfelel az implicit memórianyomok REM alvás közbeni feldolgozásáról szóló feltételezéseknek (113). E kísérlet adatainak további elemzésével kimutatták, hogy a szeriális reakcióidő feladatok gyakorlása nemcsak növelte a szóban forgó kérgi területek REM alvás alatti véráramlását, hanem a funkcionális kapcsolataikat is fokozta. A bal premotoros kéreg aktivitása pozitívan korrelált a bal hátulsó parietális kéreg és a bilaterális pre-supplementer motoros área véráramlásával REM-ben. A feladatot gyakorló kísérleti személyekben a korreláció erőteljesebb volt, mint a feladatot nem gyakorlóknál. A feladat gyakorlása utáni REM alvásban tehát, nőtt az említett területek funkcionális konnektivitása, ami a vizuo-motoros válasz optimalizálásáért felelős hálózat aktivitásaként is értelmezhető (100).

A hippocampus kimeneti információáramlása REM alvásban csökkent, hiszen az acethyl-colin-transzmisszió ilyenkor magas szintű. REM alvásban a noradrenerg és a szerotoninerg ingerületátvitel felfüggesztődik, ami a neocorticális aktivitás akadálytalan szétterjedésének és a viselkedés számára fontos, új feedforward reprezentációk kialakulásának kedvez. A hippocampus befolyása kisebb mértékű, mint NREM alvásban. Ezek a tények összhangban vannak a REM alvás implicit memóriát facilitáló szerepével (75).

#### *1.2.2.4. A REM alvás egyéb memóriakorrelátumai*

Az explicit-implicit memória-feldolgozás folyamatainak a NREM-REM alvásfázisokkal való összefüggése nem mentes az ellentmondásoktól. Állatkísérletekben ugyanis több hippocampustól függő téri memóriapróba (pl. a Morris-féle víz labirintus)

érzékeny a REM deprivációra és jól lokalizálható REM alvásban ablakkal rendelkezik (138, 150). Mivel több ennek a memóriapróbának a REM alvásban ablakaival a hippocampus arachidonsav szintézisének a fokozódása időben egybeesik (101).

Bár többször egyértelműen kimutatták, hogy a REM depriváció nem befolyásolja a hagyományos, explicit verbális és a vizuális memóriafolyamatok konszolidációs fázisát embernél, mégis vannak olyan tanulási szituációk, amelyek érzékenyek a REM megvonásra illetve szemmozgássűrűség növekedést idéznek elő a 4. és 5. alvásciklusok REM fázisaiban.

Az egyik ilyen helyzet a fokozott negatív emocionális tónusú ingeranyag emlékezeti megőrzése. A stresszkeltő dokumentumfilmekhez való habituáció (70), a különösen énfenyegetőként beállított, sikertelen megoldási próbálkozásokhoz vezető anagrammák önkéntelen megőrzése (71) és a negatív önjellemzést képviselő melléknevek megőrzése (34) REM depriváció hatására csökken. Újabban az éjszaka első (NREM alvásban gazdag) és második (REM alvásban gazdag) felének összehasonlítása nyomán a REM alvásnak a negatív emocionális tónusú szövegek megőrzésében játszott szerepe is megerősítették (177).

A REM alvás funkcionális neuroanatómiáját vizsgáló kísérletek egyöntetű eredménye szerint a REM alvás az amygdala magas aktivitásszintjével jellemezhető állapot, sőt a kérgi aktivitást úgy tűnik részben az amygdala aktivitásszintje modulálja. Mivel ismert és bizonyított az amygdalának az érzelmi memóriában játszott szerepe, ez könnyen értelmezhetővé teszi a REM alvásnak az érzelmi emlékek konszolidációjára gyakorolt kedvező hatását (111, 112, 113).

Másrészt viszont az intenzív és/vagy személyes jelentőséggel bíró tanulási szituációk embernél a 4. és 5. alvásciklus REM fázisaiban, szemmozgássűrűség növekedést idéznek elő, esetleg magát a REM alvás időtartamát is növelhetik. Ezt idegen nyelvtanulásakor (45), vizuális inverziót okozó szemüvegek használatakor (46), morze nyelv tanulásakor (108) és egyetemisták vizsgaidőszakában (153, 149) írták le. A REM alvás alatti szemmozgássűrűség ugyanakkor értelmi fogyatékos populációkban, szoros korrelációban áll az intelligenciaszinttel (49, 132).

Kétségtelen, hogy úgy az emocionális memóriát vizsgáló kísérletekben, mint az intenzív tanulási szituációkban a feladatok nagy része explicit memóriafeladat, tehát a hippocampustól függő konszolidációs folyamatot igényel. Ezek a tények részben értelmezhetőek a mai neurobiológiai ismeretek alapján (mint például az emocionális memóriának a REM alvás közbeni amygdaláris fokozása), másrészt viszont

ellentmondásban állnak a REM alvás implicit memória összefüggés tézis kizárólagosságával, ami a hippocampális kimenet csökkent mértéke alapján várható. Ezért az explicit-implicit memória és a NREM-REM alvásfázisok összefüggése nem tekinthető kizárólagosnak, és részletei tisztázatlanok.

E tekintetben kínál némi értelmezési lehetőséget a REM alvást jellemző hippocampális theta aktivitás (vagy ritmikus lassú aktivitás, RLA), a hippocampális place sejtek és a memória idői grádiense közötti összefüggés. A patkányok hippocampusában a tér meghatározott részére specifikusan aktiválódó sejtek (place sejtek) nemcsak a tér explorációja közbeni hippocampális theta aktivitás idején, hanem az azt követő REM periódusokban is hajlamosak a megközelítőleg sinusoid RLA csúcsain kisülni. Ugyanakkor bizonyított, hogy ez a kisülmintázat elősegíti a memóriakonzolidáció molekuláris alapját képező hosszú távú potencírozás kialakulását. Az idő múlásával azonban ezeknek a sejteknek a kisülmintázata REM alvás közben egy 180 fokos fáziseltoldáson megy keresztül, vagyis a place sejtek a RLA csúcsai helyett a mélypontokon válnak aktívvá. Ez a hosszú távú elnyomás (long term depression) folyamatának kedvez, ami viszont a potencírozással ellentétben a felejtés vagy emlékezeti törlés molekuláris alapja. Vagyis az új környezetben való exploráció során szerzett tapasztalatok kezdetben egy REM alvástól is függő konzolidációs folyamaton mennek keresztül, amit néhány napon belül a REM-függő törlés vagy elnyomás folyamata követ, feltételezhetően az emléknymok tartós neocorticalis reprezentációinak kialakulása után, a hippocampus tehermentesítése érdekében (131). Ez egy feltételezett emlékezeti szelekcióra enged következtetni, ami az új és régi emléknymok között a hippocampusban a REM alvás során történik. Lehetséges, hogy az explicit memória megterhelése embernél is nagy terhet ró erre a feltételezett szelektíven konzolidáló és törlő REM-függő mechanizmusra, ami a REM-nyomás különböző mutatóinak növekedését idézi elő a nehéz tanulási szituációkban. Ugyanakkor a folyamat szigorúan időfüggőnek is tűnik, ami megnehezíti a kimutatását a humán kísérletek adta lehetőségek között.

### **I.2.3. Alvás közbeni emlékezés**

Az alvásban történő konzolidációs folyamaton kívül az alvás alatt aktív felelevenítési folyamatok is hozzátartoznak az alvás és a memória összefüggésrendszeréhez.

### *2.3.1. Emlékezeti felelevenítés a NREM alvásban*

A NREM alvásban zajló hippocampo-neocorticális dialógus második fázisában a hippocampális visszajátszás folyamata a közelmúlt emlékeit dolgozza föl. Ezért elvárható, hogy ezek nagyobb részarányban a NREM alvás alatti mentális tartalmakban. Cavallero és Cicogna (35) a fenti elméleti kérdésfeltevéstől függetlenül vizsgálták a NREM és a REM alvásból származó mentális tartalmakra adott szabad asszociációkat. Több kísérletben is sikerült megerősíteniük azt a megfigyelésüket, miszerint a NREM beszámolók esetében a szabad asszociációk nagyobb része volt az epizodikus memória eleme, vagyis a személy téri-idői kontextusban elhelyezhető múltjának valamely konkrét eseményét idézte föl. A vizsgálatok nem terjedtek ki az emléknyomok idői sajátosságainak (közelmúlt emlékei - régmúlt emlékei) vizsgálatára. Másrészt ismert, hogy a NREM alvást kísérő mentális aktivitás realisztikusabb és kevésbé bizarr, mint a REM alvásban keletkező álmok. Gyakran tartalmaz tulajdonképpeni visszaemlékezéseket, amit a vizsgálati személyek úgy is írnak le, mint XY dologra való emlékezést (18).

A NREM alvás során keletkező élmények azonban leggyakrabban felejtés áldozatául esnek, ami összhangban van azzal az elképzeléssel, miszerint a hippocampális visszajátszás folyamán a hippocampus egyszerűen nincs rögzítő üzemmódban, tehát korlátozott az új epizodikus memórianyomok keletkezésének lehetősége.

### *1.2.3.2. Emlékezeti felelevenítés a REM alvásban*

A REM alvásban a hippocampális kimenet részleges gátlás alatt van (75), és a REM alvás hatása is inkább a hippocampustól független, implicit memóriefolyamatokban mutatható ki. Ennek megfelel az a megfigyelés, miszerint a REM alvásban keletkező álomélmények diszkrét elemeire adott szabad asszociációk nagyjából az általános ismeretrendszer képező, és feltételezhetően a hippocampustól függetlenné vált szemantikus memórianyomokból kerülnek ki (35). A REM alvásban a közelmúlt fontos emlékei is feldolgozásra kerülhetnek, míg a régiiek egyfajta feltételezett törlési folyamaton mennek keresztül a hippocampális formáción belül (131). Ennek nem felel meg az a köznapi tapasztalat, amit már Freud (56) leírt az ún. napi maradványokról. Eszerint az álmokban gyakran - Freud (56) szerint törvényszerűen - felbukkan egy közelmúltbeli eseményre való utalás, amely azonban egészen hétköznapi is lehet.



Gyakran nem kapcsolatos az ember legfontosabb, aktuális teendőivel vagy az általa frissen tanultakkal. Cipolli (38) azonban kimutatta, hogy ha elalvás előtt, félrevezető instrukciók kíséretében bemutatott mondatok közül egyről kijelentik, hogy arra reggel emlékezni kell, akkor az a mondat gyakrabban fog visszaköszönni az álmokképekben, mint a másik kettő. Másrészt az intenzív tanulási szituációkban a tanultak gyakran válnak álombeli napi maradványokká, sőt némi pozitív irányú összefüggés is mutatkozik a tanulás sikeressége és az álombeli direkt inkorporáció latenciája között: minél korábbi az inkorporáció, annál sikeresebb a tanulás (45, 46).

A kutatások ugyanakkor az emocionális tónusú emlékek megjegyzése és a REM alvás között találtak összefüggést (71, 34, 177). Ennek megfelelően a fokozott érzelmi relevanciájú ingerek nagyobb mértékben tarthatnak számot az álombeli megjelenítésre, mint a semleges ingerek (33, 39), sőt vélhetően ez a folyamat képezi a poszttraumás stressz szindróma egyik tünetének, az ismétlődő rémálmoknak az alapját (135). Különösen ez utóbbi példa meggyőző abban a vonatkozásban, hogy az érzelmi relevanciájú ingerek hajlamosak megjelenni az álmokban.

Maga az álomfolyamat, kétségkívül emlékekből építkezik. Az álmodás aktiváció-szintézis hipotézise szerint a REM alvás közbeni kaotikus subcorticalis input (ami a pons cholinerg struktúráiból eredeztethető) egy olyan stimulust jelent a kéreg számára, amit a meglévő emléknymok és eljárások, alapján a monoaminerg demoduláció állapotában kénytelen értelmezni (83). Az álom tehát egy jelként felismert zaj. Amennyiben az elmélet helyes úgy az, hogy a kéreg mit vél felismerni ebben a kaotikus inputban, elsősorban a benne felhalmozott ismeretektől, és eddigi tapasztalataitól függ, miáltal az álmodás egy természetes körülmények között megvalósuló projektív tesztként értelmezhető (18). Az álomfolyamaton belül azonban szintén hiányos a memóriarögzülés folyamata, hiszen az oly gyakori tematikus törések, amelyek az álombeli történetekben előállnak, erről árulkodnak (128). Az álmokra való emlékezés nehézsége és hiányosságai is arra utalnak, hogy REM alvásban “sincs kiadva a memóriarögzítés parancsa”, amit az aktiváció-szintézis elmélet a monoaminerg demodulációval hoz összefüggésbe (83). Ennek megfelelően az álmokra való emlékezés is akkor a legjobb, ha valamilyen okból ébredések ékelődnek az alvás folyamatába (143, 144).

Annak ellenére, hogy az álomfolyamaton belül a memóriarögzülés alacsony szintű, egyazon éjszaka álomelemei az ismétlődő NREM-mentációkban és álmokban ismételtelen visszaköszönnék, és új összefüggéseket képezve reinkorporálódnak az

álmokba. Egyazon éjszaka álmaiban és NREM-mentációiban a tartalmi elemek kb. 2/3-a egymással összefüggésben áll, ami egy máig ismeretlen eredetű iterációs mechanizmusra enged következtetni (38). Nem világos, hogy az emlékezés mely folyamata felelős ezért a lazán szerveződő iterációért, mint ahogy az sem tisztázott, hogy egyáltalán beszélhetünk-e emlékezési folyamatról a szó hagyományos, ébrenlét közbeni működésmódra vonatkozó értelmében.

#### *1.2.3.3. A REM alvás az információfeldolgozás irányában nyitott állapot*

A REM alvás alatti idegrendszeri folyamatok több szempontból is kaotikusnak tűnnek. Ezen az alapon tehát megkérdőjelezhető az információfeldolgozás célszerű folyamatainak és adaptív jellegének ezzel az állapottal való összefüggése (175). Vertes tanulmánya (175) azonban nem számol be azokról a jelentős kísérleti eredményekről, amelyek konkrét ideglettani, sőt viselkedéses paradigmák alkalmazása révén szolgáltatott adatokat erről az információfeldolgozásról.

Kimutatták például, hogy intrakraniális elektródák alkalmazása révén nem csak az ébrenlét ideje alatt, hanem a paradox alvásban is kialakítható egy klasszikus kondicionálás típusú neurális kapcsolat, szemben a lassú hullámú alvással, amikor ez a kapcsolat nem alakul ki (107). Még nagyobb jelentőséggel bír az a felismerés, hogy a paradox alvás idején kialakult hippocampális kondicionált válasz az ébrenlét állapotában prezentált feltételes (intrakraniális) inger hatására is megjelenik.

A kutatócsoport a következő lépésben külső ingerek alkalmazása révén bizonyította be a fenti jelenség valós jellegét. Egy előzetesen averzíven kondicionált elektrotaktilis ingerlésnek és egy neutrális hangingernek az alvás ideje alatti társítása a REM alatt is averzívvá tette a hangingert (81). A társítás hatása az ébrenlét alatt is érvényes maradt.

A kérdést azonban meg is fordíthatjuk. Vajon az ébrenlét alatt szerzett tapasztalatok paradox alvás alatti újrafeldolgozásának milyen bizonyítékait ismerjük? Hennevin és mtsai (82) összefoglalják az erre vonatkozó állatkísérleti eredményeiket, amelyekben intrakraniális elektródákkal mérték egy előzetesen áramütéssel társított hangingerre adott lokális központi idegrendszeri válaszokat. A feltételes hangingerre a paradox alvás ideje alatt is az ébrenlétben tapasztalt feltétlen választ figyelték meg, úgy a dorsalis hippocampusban mint az auditoros thalamus mediális részeiben vagy az amygdala auditoros információfeldolgozással kapcsolatos területein. Megjegyzendő, hogy az állatok nem ébredtek fel a procedúra alatt, valamint hogy az áramütéssel nem társított hangingerek alkalmazása esetén nem tapasztaltak aktivitásfokozódást a megfelelő területeken.

Az összefüggés a humán álmok kutatás területén is ismert, ahol egy ébren stresszhatást okozó film, hangfelvételeinek a paradox alvás alatti visszajátszása szignifikánsan megnöveli az előzetesen megtekintett film részleteinek álombeli direkt vizuális inkorporációját (44).

A REM-alvásban levő agy információfeldolgozási képességének további bizonyítéka az úgynevezett "cuing" módszer alkalmazása nyomán nyert eredményekből származik. Cuing-nak nevezik azt a jelenséget, amikor a megőrzési intervallumban a tanulási szituáció bizonyos részleteivel vagy aspektusaival ingerlik a kísérleti alanyt és ez az egész anyag megjegyzését fokozza. Hars és mtsai (73) a patkányok elkerülő tanulási próbáit egyfajta elektrotaktilis stimulációval társították. Pontosabban a büntetést (áramütést) minden esetben ilyen ingerléssel jelezték előre, majd az állatok a REM-alvása idején azonos ingerlést alkalmaztak. A paradox alvás alatti cuing egyértelműen hatékonynak bizonyult. Egy későbbi kísérletben ugyanezt hangingerekre vonatkozóan is kimutatták, sőt arra is rámutattak, hogy a tanulási szituációkkal nem társított ingerek hatástalanok, ami a folyamat információspecifitásának bizonyítéka (80).

Mivel ez a módszer nem feltételez invazív beavatkozást, humán vizsgálatokban is alkalmazható. Smith és Weeden (152) végeztek egy erre vonatkozó érdekes kísérletet, amelyben egy komplex logikai feladat megtanulását társították egy 70 dB-es szabályos időközönként adott hangimpulzus sorozattal. A hangingerrel történő REM alatti cuingolás az emlékezeti teljesítmény 23%-os fokozódását vonta maga után (a kontroll csoporthoz viszonyítva). A szerzők azt is megfigyelték, hogy a cuing nem hatásos abban az esetben, amikor kizárólag a szemmozgás burst-ok közötti úgynevezett csendes REM-periódusban alkalmazzák (152, 151).

A kísérleti eredményeket összefoglalva elmondhatjuk tehát, hogy a REM alvásban levő agy képes az információfeldolgozásra, legalábbis az emlékezési teljesítmények területén.

### **I.3. AZ ALVÁS ÉS A HIPPOCAMPUS**

#### **I.3.1. Az alvás homeosztázisa és a lokális alvás**

Az alvás homeosztatikus szabályozása az ébren töltött idővel összefüggésben növekvő alvási igényt vagy alvásnyomást jelent, ami az alvás intenzitásában jut kifejezésre. Utóbbi a NREM periódusok delta hullám (0,75-4,5 Hz) teljesítményspektrumának mértékével írható le. Az ébren töltött idő alatt az alvás homeosztatikus szabályozásából eredő alvásnyomás

egy szaturálódó exponenciális függvény szerint növekszik, alvás közben pedig egy exponenciális görbével leírható ütemben csökken (19, 21). A homeosztatisz szabályozás mögött valószínűleg az ébrenlét ideje alatt progresszíven felhalmozódó vegyületek, az ún. alvásfaktorok állnak (20).

A homeosztatisz szabályozás egyfajta elhasználódást ellensúlyozó alvás alatti folyamatra enged következtetni. Kimutatták például, hogy a változatos, de nem megterhelő élmények sokasága a 4. stádiumú alvás időtartamát növeli (86). Elméleti alapon az alvásszabályozás ismert molekuláris és neurális jellemzői alapján, a nyilvánvalónak tűnő globális alvásszabályozás helyett egy lokális homeosztázis is elképzelhető, amely a leginkább igénybe vett neurális hálózatokat helyezi alvási üzemmódba (98, 99). Ennek megfelel az az összefüggés, mely szerint az ébrenlét közben, valamennyi agyi régió közül leginkább igénybe vett frontális lebenyek mutatnak a legnagyobb mértékű delta aktivitást az alvás NREM fázisai során (50). Ugyanakkor az ébrenlét alatt vibrációval elért fokozott unilaterális szenzoros stimuláció szignifikáns delta aktivitás-növekedést idéz elő az ellenoldali félteke szenzoros területének megfelelő régióban az alvás során (93). Ma már egyértelműen elfogadott, hogy az alvás-EEG delta aktivitását a thalamocorticális rendszer oszcilláló üzemmódja idézi elő (157). Elképzelhető tehát, hogy az alvás-EEG delta aktivitása legalábbis részben lokális szabályozású, felhasználástól függő (use-dependent), a neurális hálózatok regenerációját vagy szinaptikus reorganizációját szolgáló folyamat (98, 99, 1).

### **I.3.2. Cirkadián ritmusok az alvásszabályozásban és a hippocampus fiziológiájában**

Az alvásszabályozás homeosztatisz folyamata mellett a létezik egy cirkadián szabályozás is, amely az alvás időzítésében, intenzitásának és összetételének meghatározásában szerepet játszik. A cirkadián szabályozás interakcióba lép a homeosztatiszussal. Nagyvonalakban egy szinuszoid függvény szerint változó alváskészséggel írható le, ami a homeosztatisz folyamat szaturálódó exponenciális görbéjével összegződve adja meg az aktuális elalváskészséget és kapuzza az alvásnyomást (19, 21).

A cirkadián alvásszabályozás pacemakere a hypothalamus látóideg-keresztződés fölötti magja, a nucleus suprachiasmatis (146, 77). Ez részben a melatonin szekréciót kontrollálja, részben pedig bonyolult kölcsönhatások révén számos hormon és neuropeptid szekréciójának cirkadián ritmusát biztosítja, valamint eddig azonosítatlan neuromodulátor(ok) termelése révén tónusosan az egész agyműködésre befolyással van.

Cirkadián hatások nemcsak az elalvaskészségben, hanem a REM alvás időzítésében és mennyiségében, az alvási orsók mennyiségében és valamelyest a delta aktivitásban is tettenérhetőek.

Erőteljes cirkadián hatás alatt áll a cortisol-felszabadulás: az éjszaka első felében minimális mértékű, majd körülbelül a harmadik alvásciklusnak megfelelő időszakban szintje gyorsan emelkedik és hajnalban vagy reggel eléri maximális szintjét (23). A mély NREM alvásnak a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely cortisol-szekréciónak gyakorolt erőteljes gátló hatását a hippocampus-függő memóriafolyamatok konszolidációjával hozták összefüggésbe. Ez a gátlás viszont csak a cirkadián szabályozás által időzített periódusban, vagyis az éjszaka első felében tud érvényesülni (23).

### **I.3.3. A NREM alvás és a hippocampális formáció**

Az alvás ultradián (NREM-REM) ciklusai élettani körülmények között NREM alvásfázissal indulnak. Az elalvás tehát az ébrenlét állapotából a NREM alvásba való átmenetet jelent. A valóság ingereivel való kapcsolat átmeneti megszűnése a thalamus szintjén történik meg. Az agytörzs glutaminerg, cholinerg és monoaminerg neuronjainak aktivitáscsökkenése döntő jelentőségű. A középhídi cholinerg rendszer tónusos befolyásának csökkenése ugyanis a thalamocorticális neuronok hyperpolarizációjához és a reticuláris thalamus mag depolarizációjához vezet. A két tényező együttállása a skalp EEG-n is megjelenő alvási orsókat idéz elő, ami a reticuláris thalamus neuronjainak a thalamocorticális neuronokra gyakorolt rekurrens gátlásával magyarázható. A thalamocorticális neuronok progresszív hiperpolarizációja vezet el az alvási orsóktól a delta hullámok által dominált EEG kép megjelenéséhez és az alvás elmélyüléséhez (157). A nucleus tractus solitariiban, a basalis előagyban és a fronto-basalis kéregben olyan alvásban aktív neuronokból álló hipnogén központokat írtak le, amelyeknek a stimulációja EEG szinkronizáló és NREM alvás-indukáló hatású, léziójuk pedig inszomniát idézhet elő (166, 27, 165).

Az acetyl-colin transzmisszió alacsonyabb, mint ébrenlétben és REM alvásban, ami lehetővé teszi a hippocampus CA3 régiójában iniciálódó kisülések létrejöttét és a Schaffer kollaterálisokon keresztül a CA1 régióra, innen pedig az entorhinális kéreg mély rétegeibe való továbbterjedését hippocampális meredek hullámok formájában (75). Nem tisztázott a thalamocorticális rendszernek a hippocampusszal való kapcsolata, és nem világos, hogy a thalamocorticális oszcillációs üzemmódok, amelyek az alvási orsókat és a delta hullámokat idézik elő, milyen mértékben terjednek ki a hippocampusszal kapcsolatban

álló mediotemporális struktúrákra illetve, hogy milyen hatással vannak azokra.

Újabban kimutatták, a szokásos delta hullámoknál lassúbb, 1 Hz alatti frekvenciájú oszcilláció jelenlétét a kéregben az alvás NREM fázisai során (158, 157, 2). Ennek a depolarizáció és hiperpolarizáció váltakozásából álló és a kérgi neuronokban generálódó oszcillációnak a jelentőségét az állatkísérletek alapján a thalamocorticális oszcillációk (alvási orsók és delta hullámok) szinkronizálásában vélik felismerni. A depolarizációs fázis ugyanis, amely a kérgi neuronok intenzív tüzelésével jár együtt, összerendezi a thalamocorticális neuronokat és így azok szinkronizáltan generálnak alvási orsókat és delta hullámokat. A gazdag intracorticális összeköttetések révén az 1 Hz alatti oszcilláció könnyebben szinkronizálódik, mint az egymással kevés szinapszist képező thalamocorticális neuronok által generált oszcillálók (158, 157).

Jóllehet a NREM alvást jellemző lassú, 1 Hz alatti oszcillációt a kérgi neuronok általános sajátosságának tartják, nem rendelkezünk szisztematikus adatokkal a hippocampális formációnak és a vele kapcsolatban álló mediotemporális struktúráknak ennek az oszcillációban való részvételére vonatkozóan.

#### **I.3.4. A REM alvás és a hippocampális formáció**

A NREM alvás REM-be fordulásának élettani magyarázata az agytörzsi cholinerg és monoaminerg rendszerek működése közötti egyensúly magváltozásával magyarázható. A locus coeruleus noradrenerg neuronjai és a dorsalis raphe mag szerotoninerg neuronjai tónusos gátló hatást fejtenek ki a pedunculo pontin tegmentalis nucleus és laterodorsalis tegmentalis mag cholinerg neuronjaira az  $\alpha 1$  és 5-HT<sub>1A</sub> receptorokon keresztül. A NREM alvás során a noradrenerg és szerotoninerg ingerületátvitel progresszíven alábbhagy, miáltal az addig gátlás alatt álló REM-indító cholinerg neuronok felszabadulnak a gátlás alól és intenzív burstokban tüzelve számos kéreg alatti és kérgi területet (többek között a basalis előagy cholinerg arousal rendszerét) aktiválnak (83, 84). Az agytörzsi cholinerg serkentés hatására a thalamocorticális neuronok depolarizálódnak a reticuláris thalamus mag neuronjai pedig hiperpolarizálódnak, ezért a thalamocorticális oszcilláló üzemmód annak EEG jegyeivel együtt (alvási orsók, delta hullámok) eltűnik. Helyette alacsonyfeszültségű, gyors és nagyfrekvencián szinkronizált EEG tevékenység jelentkezik (157).

Állatkísérletekben a hippocampusban az ébrenlétre jellemzően, többnyire a theta sávba eső RLA jelentkezik (69, 184). Ennek a II. típusú thétának a farmakológiai tulajdonságai viszont különböznek az éber mozgásos periódusok során regisztrálttól, és

megegyeznek az immobilitás egyes helyzeteiben regisztrálható hippocampális theta-áttal. A REM-függő hippocampális theta vagy RLA muszkarin-antagonista atropin hatására felfüggesztődik, és uretán rezisztens. Másrészt megfigyelték, hogy a frekvenciája is alacsonyabb, mint az ébrenlét közbeni I. típusú thétának: patkányoknál általában 7 Hz alatti, míg az I. típusú 7 Hz fölötti (172, 97, 136), jóllehet ezirányban ellentmondó eredmények is születtek (64). A II. típusú atropin-szenzitív, viszonylag lassúbb hippocampális thétát tónusos REM periódusok jellemzőinek tartják, míg a szemmozgásokkal és/vagy izomrángásokkal jellemezhető fázisos REM periódusokban regisztrált theta I. típusúként viselkedik (gyorsabb és atropin-inszenzitív; ld. 136).

A REM-függő hippocampális RLA egyértelműen kapcsolatban áll a mediális septális maggal és a Broca féle diagonális köteggel, mivel ezeknek a stimulációjával váltható ki. Másrészt viszont a jelenség valamelyest arousalfüggő is: erre nemcsak az utal, hogy magasabb agyi serkentettség állapotában jelentkezik, hanem az is, hogy az agytörzsi reticuláris rendszer stimulációjával is kiváltható. Úgy tűnik tehát, hogy a hippocampális RLA az agytörzsi cholinerg aktivitásból eredeztethető, a pons-nucleus supramammillaris-mediális septum-hippocampus kapcsolatrendszer aktivációjának termékeként (176).

A REM-függő hippocampális RLA-t az említett struktúrák mellett más moduláló rendszerek is szabályozzák. A fasciculus retroflexus (tractus habenulo-interpeduncularis) az epithalamus és a limbicus közepagyti régió közötti kapcsolat közvetítése révén a REM alvás és a REM-függő hippocampális RLA jelenségének szabályozásában is rész vesz: kísérleti léziója a REM alvás időtartamának csökkentése mellett a REM-függő hippocampális thétának a megmaradt REM alváson belüli időtartamát is csökkenti (170).

Az emberi hippocampusból származó EEG regisztrálásának módszertani nehézségei nyilvánvalóak, és gyakorlatilag csak a farmakorezisztens epilepszia eseteiben készült mélyelektrodás felvételek szolgáltathatnak adatokat. Ezért meglehetősen kevés az erre vonatkozó irodalmi adat, és a meglévő közlemények nagy része is csak kis esetszámon készített vizsgálati eredményről számol be.

Mélyelektrodás vizsgálataiban Brazier (25) az alvásfázisok egyértelmű elkülönítése nélkül, arról számol be, hogy a skalpon lassú hullámokkal jellemezhető periódusok és a gyors, alacsonyfeszültségű EEG mintázattal jellemezhető periódusok egyaránt a delta és a theta sáv fokozódásával és a koherencia csökkenésével jellemezhetőek a limbikus kéregben. Freemon és Walter (55) a poliszomnográfias kritériumok alapján elkülönített REM fázisok idején többnyire deszinkronizált tevékenységet regisztráltak a limbikus kéregben. Egyes elvezetéseket azonban, folyamatos vagy intermittens 2-5 Hz-es ritmikus

aktivitás jellemzett. A REM-függő ritmikus aktivitás lokalizációja páciensről-páciensre változott. Az interindividuális változékonyság ellenére valamennyi elvezetés aktivitásmintázata REM-fázisról-REM-fázisra állandó maradt, vagyis a ritmikus elemek az egymásutáni REM fázisokban mindig ugyanazokban az elvezetésekben tértek vissza. Egy másik korai eredmény REM-függő hippocampális RLA-nak megfelelő 5 Hz-es elektromos tevékenységről számol be egy olyan páciensnél, akinek a pes hippocampijába ültettek be mélyelektrodát. A vizsgálatban résztvevő másik 3 személynél nem tapasztaltak hasonló jelenséget (66). Később Halgren, Babb és Crandall (72) deszinkronizált hippocampális EEG-t figyeltek meg vizsgálati személyük REM alvása közben. A temporális epilepszia és az alvás elektrofiziológiai összefüggéseinek tárgyalása közben Wieser (181) megemlíti, hogy REM alvás közben a delta frekvenciasávba eső aktivitást (~2,5 Hz) észleltek a mediotemporális felszínen. Hippocampális mélyelektrodákkal készített regisztrátumok kvantitatív EEG feldolgozására alapozva mások elfogadhatónak vélik a hippocampális theta emberi REM alvásban való feltételezését. Ebben a vizsgálatban viszont a theta (4-8 Hz) aktivitásnak a REM alvásban és a 2. stádiumú alvásban való összehasonlítására alapoztak, és a REM alvásnak a 2. stádiumhoz képest nagyobb theta teljesítményéből vonták le a következtetésüket, miközben a delta (< 4 Hz) teljesítmény abszolút értelemben REM alvásban is nagyobb volt, mint a theta (186). Vagyis frekvenciáját tekintve ez a REM-függő hippocampális RLA megfelelt az állatkísérleti tapasztalatoknak és ellentmondásban állt Wieser (181) megfigyelésével, viszont távolról sem bizonyult olyan nyilvánvalónak, mint más fajok hippocampális RLA-ja. Egy további, mindössze két esetre szorítókozó közleményben Mann és munkatársai (109) ritmikus 1 Hz-es delta aktivitást figyeltek meg az elülső hippocampusban, az entorhinális kéregben és az amygdalában, amit a ritmikusság különböztetett meg a NREM alvásban készült regisztrátumoktól. Az 1 Hz-es ritmikus delta aktivitás kiugróbbnak bizonyult a fázisos, mint a tónusos REM periódusokban, és nem jelentkezett a rohamindító epileptogén oldalnak megfelelő elvezetésekben.

Ezek az eredmények tehát sem a humán REM-függő hippocampális RLA létezésére vonatkozóan, sem annak valószínű frekvenciatartományát illetően nem szolgáltatnak egyértelmű adatokat, ezért az állatkísérleti eredmények egyöntetűsége ellenére továbbra is kérdés, hogy létezik-e hippocampális RLA az emberi REM alvásban?

### **I.3.5. A kérgi aktiváció ventrális útja és a hippocampális RLA jelensége**

Az ébrenlét és az alvás szabályozásának egyik alapvető összetevője az agytörzs



reticuláris rendszere, amely globális serkentő hatása révén ébresztő hatást fejt ki az agyra és/vagy a viselkedésre (106). A reticuláris aktiváló rendszer viszont két úton tudja elérni az agykérget. Az egyik útvonal a thalamuson keresztül és basalis ganglionok közreműködésével a kéregbe projektáló bonyolult pályarendszer, a másik pedig a basalis előagyon keresztül a kéregbe projektáló pályarendszer (26). Előbbi az agyi aktiváció dorsalis, utóbbi pedig a ventrális útja. Kétségtelen, hogy mindkettő hozzájárul az agy arousal szintjének szabályozásához, viszont a hippocampális RLA jelensége a ventrális aktivációs pályarendszerrel kapcsolatos jelenség. A hippocampális RLA pacemakere, a mediális septum ugyanis a basalis előagyi cholinerg rendszer része. Továbbá az elektrofiziológiai és neurofarmakológiai adatok, valamint az agyi képalkotó eljárások, sőt a neuropszichológiai vizsgálatok is arra engednek következtetni, hogy REM alvásban a kérgi aktiváció ventrális útja válik dominánssá a dorsalissal szemben (26, 155). Ezeknek a bizonyítékoknak jelentős hányada humán vizsgálati eredmény, ezért a REM alvás közbeni hippocampális aktivitásfokozódás mellett felhozható közvetett bizonyítékként értékelhető. Megjegyzendő, hogy a REM alvás közbeni dorsalis aktiváció legkiugróbb jellegzetességét, az állatkísérletek mindegyikében észlelt ponto-geniculo-occipitális (PGO) aktivitást, a hippocampális RLA-hoz hasonlóan embernél eddig nem sikerült egyértelműen kimutatni. Mivel a PGO aktivitás regisztrálásának egyik kitüntetett helye értelemszerűen az occipitális kéreg, és mivel az occipitális kéreg a felszíni skalp-EEG regisztrálás számára humán vizsgálatokban is hozzáférhető, egyértelműen arra a következtetésre kell jutnunk, hogy a PGO hullámok nem képezik meghatározó sajátosságát az emberi REM alvásnak.

## **II. SAJÁT VIZSGÁLATOK**

### **II.1. JELEN VIZSGÁLAT KÉRDÉSFELTEVÉSEI**

#### **II.1.1. Van-e hippocampális RLA az emberi REM alvásban?**

A hippocampális RLA vagy theta jelenségét számos emlősfajnál leírták, és segítségével a memóriarögzülés bonyolult folyamatának időfüggő neurofiziológiai alapjaiba nyertek bepillantást. Ezek a folyamatok azonban az állati agy tanulási sajátosságai, és máig nem születettek meggyőző, elégséges esetszámon alapuló vizsgálatok annak eldöntésére, hogy az egyik alappillértüket képező hippocampális RLA létezik-e az emberben. A REM alvás közbeni hippocampális RLA létezése ugyanakkor az alvásélettan szempontjából is kulcskérdés.

Az ébrenlét során jelentkező hippocampális RLA viselkedéses korrelátuma állatkísérletekben sem tisztázott egyértelműen. Az arousallel, a figyelemmel, az általános motivációs változásokkal, a megerősítés elmaradása miatti frusztrációval, információfeldolgozással, tanulással és memóriával, az akaratlagos mozgással, az explorációval, a cél megközelítésével és az orientációs reflexszel, valamint a téri tájékozódással is összefüggésbe hozták (136, 4, 5, 6). A helyzet még bonyolultabbá válik, ha a II. típusú hippocampális RLA-t is figyelembe vesszük, amely nyugalmi periódusokban, bizonyos ingerek hatására jelentkezik. Ugyanakkor a hippocampális RLA valamennyi viselkedéses korrelátuma fajspecifikus. Mivel a hippocampális RLA semmiképpen sem tűnik olyan látványos egyeduralkodó működésmódnak az embernél, mint más, alacsonyabbrendű emlősöknél, először egy jól definiált viselkedéses korrelátumot kell meghatároznunk, amelyben a jelenség nagy valószínűséggel tettenérhető, és amelyet nem zavar meg a viselkedésminták fajspecifikusságának problémája.

Valamennyi olyan emlősnél, amelynél ébrenlét közben a hippocampális RLA-t leírták, REM alvásban is megtalálták azt (136). A REM alvás jelensége és élettani definíciója ugyanakkor nemcsak elméleti szinten, hanem a konkrét elektrofiziológiai mutatók tekintetében is megegyezik az embernél és más emlősfajoknál. A REM alvás tehát nélkülözi a fajspecifikusságot és jól definiálható állapot, ezért kiváló lehetőséget képez a hippocampális RLA létezésének igazolásához.

Jelen vizsgálat első része a REM alvás közbeni alacsonyfrekvenciájú hippocampális elektromos aktivitásmintázatok kvantitatív jelfeldolgozáson alapuló

elemzése révén kíván választ adni arra a kérdésre, hogy van-e hippocampális RLA az emberi REM alvásban?

### **II.1.2. Van-e összefüggés az alvás-ébrenlét-függő alacsonyfrekvenciájú mediotemporális aktivitásmintázatok és a memóriateljesítmények között?**

Az alvás, a memória és a hippocampus összefüggését eddig elsősorban a klasszikus REM deprivációs paradigmával, valamint a skalp EEG regisztrátumokkal, közvetett következtetésekre alapozva vizsgálták embernél. A mediotemporális felszín rejtettségéből adódó módszertani nehézségek miatt a közvetlen regisztrálások kiszámúak és egyáltalán nem terjednek ki a memóriateljesítmények és az alvás kapcsolatának vizsgálatára, jóllehet, ennek a megközelítésnek elégséges alapot ad az állatkísérleti eredmények nagy száma.

A hippocampus elektromos aktivitásmintázataiba való direkt beavatkozás emberben nem képzelhető el. Ezért a memóriateljesítmények és a hippocampus elektromos aktivitásmintázatai közötti összefüggés keresése látszik a leginkább járható útnak. Jelen vizsgálat második része retrospektív megközelítésben teszteli az alvás-ébrenlét-függő alacsonyfrekvenciájú elektromos aktivitásmintázatok és a standard neuropszichológiai tesztelés memóriateljesítményei közötti összefüggést. A korrelatív megközelítésben nemcsak a frekvenciára és a memóriateljesítményekre, hanem a memória ingeranyagspecifikus lateralitására és az elülső-hátsó lokalizációjára is tekintettel voltunk. A memóriateljesítmények és az EEG aktivitás kapcsolatában a korrelatív megközelítés létjogosultsága Klimesch (95) munkáiban igazolódott, aki pozitív korrelációt talált az alfa ritmus frekvenciája és a memóriateljesítmények között. Jelen vizsgálat ezt a megközelítésmódot alkalmazza, olyan kérgi területekkel (parahippocampális-hippocampális régió) és állapotokkal (ébrenlét, felszínes NREM alvás, mély NREM alvás, tónusos és fázisos REM alvás) összefüggésben, amelyeknek többszörösen igazolt kapcsolata van a memóriateljesítmények különböző formáival. Kérdésünk tehát az, hogy az egyénre jellemző, alvás-ébrenlét-függő parahippocampális-hippocampális elektromos aktivitásmintázatok alacsonyfrekvenciájú tartománya összefügg-e az egyénre jellemző memóriateljesítmény profillal, és ha igen mi(k) ez(ek) az összefüggés(ek)? Vagy másképpen, lehetséges-e az, hogy az alvásbeli hippocampális tevékenységből az emlékezésre következtessünk?

## **II.2. I. VIZSGÁLAT: AZ ALVÁS-FÜGGŐ ALACSONYFREKVENCIÁJÚ PARAHIPPOCAMPÁLIS-HIPPOCAMPÁLIS AKTIVITÁSMINTÁZATOK VIZSGÁLATA, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A REM ALVÁS ALATTI HIPPOCAMPÁLIS RLA JELENSÉGÉRE**

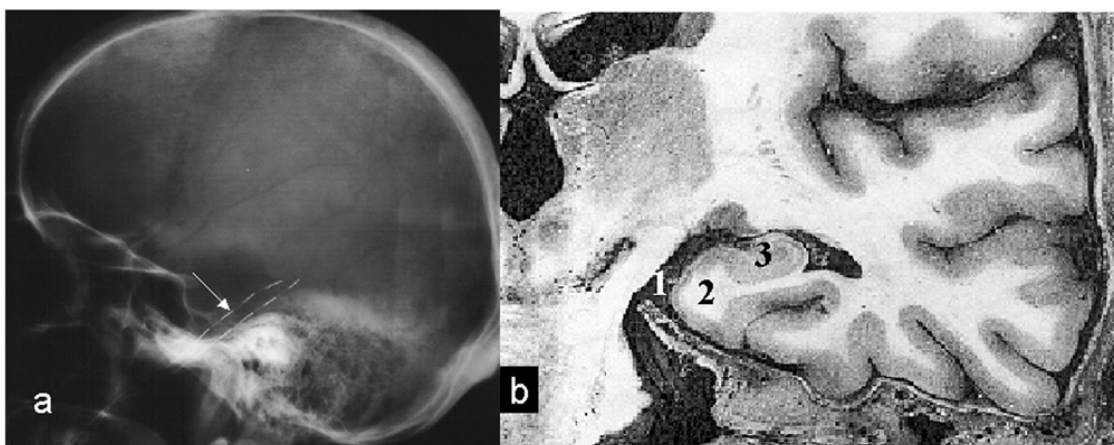
### **II.2.1. Vizsgálati módszerek**

#### *II.2.1.1. Vizsgálati személyek*

A vizsgálatban 12 farmakorezisztens epilepsiás páciens vett részt (3 férfi, 9, nő), akiket az 1998. szeptember és 2000. július közötti időszakban az OPNI-Epilepszia Centrumban foramen ovale elektródákkal vizsgáltak ki. Életkoruk 21 és 61 év között volt (átlagéletkor: 34,6 év). Valamennyien jobbkezesek, és a vizsgálat ideje alatt szokásos napi gyógyszeradagjuk (különböző antiepileptikumok) dózisért rohamprovokáció céljából csökkentették. A gyógyszeradagok leépítése fokozatos volt, és a vizsgálat előtt legkevesebb egy héttel vette kezdetét. A klinikai vizsgálatok eredményei szerint 3 páciens jobb temporomediális, 5 bal temporomediális, 4 pedig bitemporális (hol jobb, hol pedig bal oldali temporomediális) rohamindító fókuszot mutatott.

#### *II.2.1.2. Az elektrofiziológiai regisztrálás*

A parahippocampális-hippocampális elektromos aktivitást foramen ovale elektródákkal regisztráltuk a temporális epilepszia műtét előtti kivizsgálás részeként videó-EEG monitorozással egyidejűleg. A foramen ovale elektródák behelyezése olyan esetekben történt, ahol a skalp elektródákkal az indító zóna lateralitását kellőképpen meghatározni nem sikerült. A foramen ovale elektródák speciálisan kialakított, hajlékony huzalok, amelyeket általános érzéstelenítésben, a foramen ovalekon keresztül juttatnak a cisterna ambiensbe, ahol sub- vagy supratentoriálisan, bilaterálisan a temporális lebeny mediális felszínéről, a parahippocampális gyrus 4-4 pontjáról vezetnek el elektromos jeleket (II.1. ábra). Az ezüstből készült elvezetési pontok mindkét oldalon 5 mm-re helyezkednek egymástól. Az elektródák lokalizációját, a behelyezést követő koponyaröntgen felvételen ellenőriztük. Tizenkét behelyezésből 10 volt bilaterális, egy esetben a jobb oldali elektróda nem érte el a fent leírt pozíciót, egy másik esetben pedig a bal oldali elektródát egyáltalán nem sikerült behelyezni.



II.1. ábra. a) a foramen ovale elektródák beültetése után készült koponyaröntgen-felvétel; b) a foramen ovale elektródákkal kapcsolatos anatómiai struktúrák: 1. cisterna ambiens, 2. parahippocampális gyrus, 3. hippocampus.

A foramen ovale elektródákkal készített mediotemporális corticográfia kiváló lehetőséget nyújt a parahippocampális-hippocampális mező aktivitás regisztrálására, ugyanakkor szemi-invazív módszer, mivel nem szükséges hozzá a koponya megnyitása. Utóbbi tényezőnek köszönhetően a páciensek viszonylag jó fizikális állapotban, a természeteshez közeli, kevésbé zavart alvás-ébredés ciklus és alvásszerkezet mellett vizsgálhatóak.

A skalpon a 10-20-as rendszer elektródapozícióinak megfelelő EEG regisztrálás történt. Ezt a szemzugok alá és fölé elhelyezett elektródákkal készült electrooculográfia (EOG), valamint a submentális electromiográfia (EMG) egészítette ki. Három esetben elektrokardiográfia (ECG) is része volt a regisztrálásnak. A felszíni EEG és poligráfias regisztráláshoz használt elektródák ezüst-ezüst klorid (Ag/AgCl) összetételűek. Rögzítésük kollódiumos géztapasszal történt. Valamennyi elektróda jelei 0,33 Hz-es beépített, hardware (cutoff) szűrésen, erősítésen és 128 Hz-es digitalizáláson mentek keresztül, 12 bites felbontással (Brain-Quick, Micromed-Italy, System I).

A páciensek a klinikai indikáció függvényében 3-tól 12 napig terjedő időtartamig a monitorozó helyiségben tartózkodtak, ahol folyamatos videó-EEG monitorozás történt. Eközben látogatókat fogadhattak, TV-t nézhettek, olvashattak stb. Az esti villanyoltás időpontját tetszés szerint határozták meg.

Minden éjszaka teljes felvételét, a villanyoltástól a reggeli spontán ébredésig 100 MB kapacitású cserélhető lemezekon (Iomega-ZIP) tároltuk és a feldolgozás a tárolt anyag alapján off-line üzemmódban történt.

### *II.2.1.3. Quantitatív jelfeldolgozás és statisztika*

Az elsőéjszaka-hatás elkerülése érdekében, az első éjszaka felvételei nem kerültek bele a feldolgozott anyagba. A quantitatív jelfeldolgozás a második és a harmadik éjszaka felvételeinek szelektált 4 s-os szakaszain történt. A szakaszok válogatásának két kritériuma volt. Az egyik a műtermékektől és epilepsziás tüskéktől való teljes körű mentesség, mind a 32 párhuzamosan rögzített csatornában. A másik kritérium az alvás-ébrenlét állapotok teljes körű mintavételezéséhez szükséges elégséges számú szakasz kiválogatása volt. A vizsgálatban definiált alvás-ébrenlét állapotok a Rechtschaffen és Kales (134) kritériumrendszer általunk módosított változata szerint a következők voltak: ébrenlét-nyitott szem, ébrenlét csukott szem, felületes lassú-hullámú alvás (NREM 2. stádium), mély lassú-hullámú alvás (NREM 3. és 4), tónusos REM alvás (szemmozgásoktól mentes REM szakaszok) és fázisos REM alvás (szemmozgásokkal kísért REM szakaszok).

Az ébrenlét-nyitott szem és ébrenlét-csukott szem állapotok részben az occipitális dominanciájú alfa hullámoknak a csukott szem melletti jelentkezése (8-12 Hz) és nyitott szem melletti deszinkronizációja, részben pedig a pislogásműtermékeknek az Fp1 és Fp2 (frontopolaris bal és jobb) elektródákban a nyitott szem melletti jelentkezése és csukott szem melletti hiánya különítette el egymástól. A NREM alvás stádiumainak az egymástól, valamint a REM alvástól való elkülönítése a Rechtschaffen és Kales (134) kritériumrendszer szerint történt. A REM alváson belül, az elméleti részben megindokolt okoknál fogva, a tónusos és fázisos REM szakaszokat külön feldolgoztuk. Tónusos REM szakasznak minősült minden olyan REM alvásszakasz, amit egy már kifejlődött, előzetesen szemmozgásokkal jellemezhető REM fázison belül, a szemmozgások teljes hiánya jellemzett. Megjegyzendő, hogy az EOG regisztrátum a függőleges és a vízszintes irányú szemmozgásokra egyaránt érzékeny volt, és a minimális mértékű lassú EOG jeleket tartalmazó szakaszokat sem soroltuk a tónusos REM szakaszokhoz. A fázisos REM szakaszokat ezzel szemben a szemmozgások jelenléte jellemezte.

Valamennyi páciens minden itt felsorolt alvás-ébrenlét állapotához tartozó 30-100 db. 4 s-os szelektált szakasz képezte a quantitatív jelfeldolgozás bemenetét, amelyek tehát műtermékektől és tüskéktől mind a 32 csatornában egyidejűleg mentesek voltak.

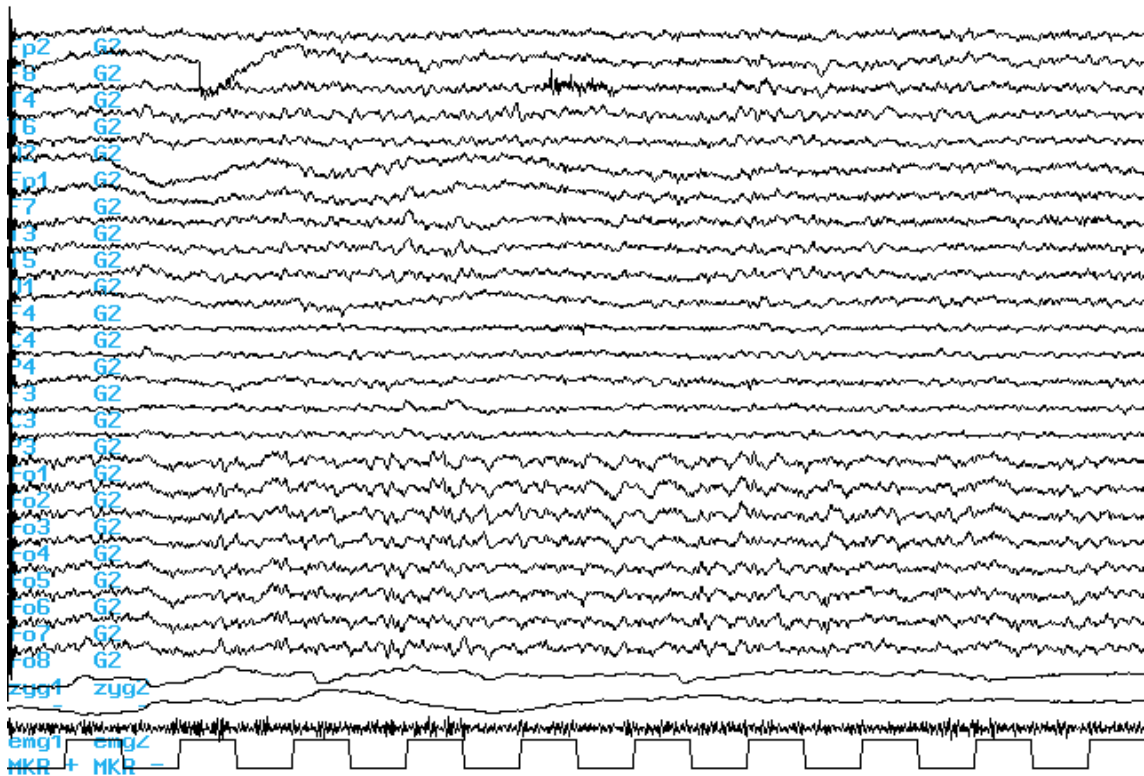
A referens elektróda minden páciens esetében a vertex Cz pontja volt. Azokban az esetekben, amelyekben fülreferencia vagy mastoidreferencia is rendelkezésre állt a quantitatív jelfeldolgozás ebben a referenciában is megtörtént.

A szelektált 4 s-os, 512 pontból álló szakaszok foramen ovale, valamint T3 és T4 (bal és jobb oldali temporolaterális) elvezetéseiből standard gyors Fourier transzformáció készült („Hanning ablak” alkalmazásával). Ennek eredményeképpen 0,25 Hz-es spektrális felbontású periodogramok keletkeztek. Ezeknek az átlagolása adta meg az alvás-ébrenlét állapotokra vonatkozó átlagos spektrális teljesítménygörbét, minden páciens, minden foramen ovale és T3, T4 elektródájára vonatkozóan. Mivel az egyes alvás-ébrenlét állapotok nagymértékben különböző amplitúdókkal jellemezhetőek, a további feldolgozások az átlagos spektrális teljesítménygörbékből számított relatív teljesítményértékeken alapultak. Ezeket az alacsony-delta (0,00-1,25 Hz), a közép-delta (1,50-3,00 Hz), a magas-delta (3,25-4,50 Hz), az alacsony-theta (4,75-6,25 Hz), a közép-theta (6,50-7,75 Hz) és magas-theta vagy alacsony-alfa (8,00-9,50 Hz) frekvenciasávoknak megfelelő görbe alatti területek és a teljes görbe alatti területek aránya jelentette. Ezek az 1,25-1,50 Hz-es, keskeny frekvenciasávok a teljes alacsonyfrekvenciájú tartományt lefedték, miközben a nagy felbontás a frekvenciabeli különbségek tettenérésére is alkalmat adtak. Minden személynél a véletlenszerűen kiválasztott egyik foramen ovale elektródához tartozó frekvenciasávok relatív teljesítményértékei egyszempontos, egymintás, 6 szintes variancia-analízisek függő változóit képezték. A variancia-analízisek független változóját az alvás-ébrenlét állapotok képezték. Vagyis, minden frekvenciasávhoz tartozott egy statisztikai számítás, ami az alvás-ébrenlét állapotok hatásának kimutatását célozta meg az illető frekvenciasávon belül. A hatásért felelős különbségek feltárása post-hoc Scheffé teszttel, páronkénti összehasonlítás révén történt. Az alvás-ébrenlét hatások vizsgálata kontrasztanalízis révén történt, az ébrenlét, a NREM alvás és REM alvás egymással való összehasonlítása útján. Ezeket a kontrasztanalízis módszerének megfelelően az eredeti felosztások összevonásával lehet elérni. Az ébrenlét a nyitott és csukott szem helyzetének összevonásából, a NREM alvás a felületes és mély lassú-hullámú alvás összevonásából, a REM alvás pedig a tónusos és fázisos REM szakaszok összevonásából állt össze. A következő kontrasztok jönnek szóba: ébrenlétet vs. NREM + REM alvás, NREM alvás vs. ébrenlét + REM alvás és végül REM alvás vs. NREM alvás + ébrenlét. A kontrasztanalízis az egyes állapotok egyedi frekvenciajellemezőinek kiemelésében segít, mivel azt vizsgálja, hogy az adott frekvencia tekintetében egy állapot különbözik-e az összes többitől.

## II.2.2. Az I. vizsgálat eredményei

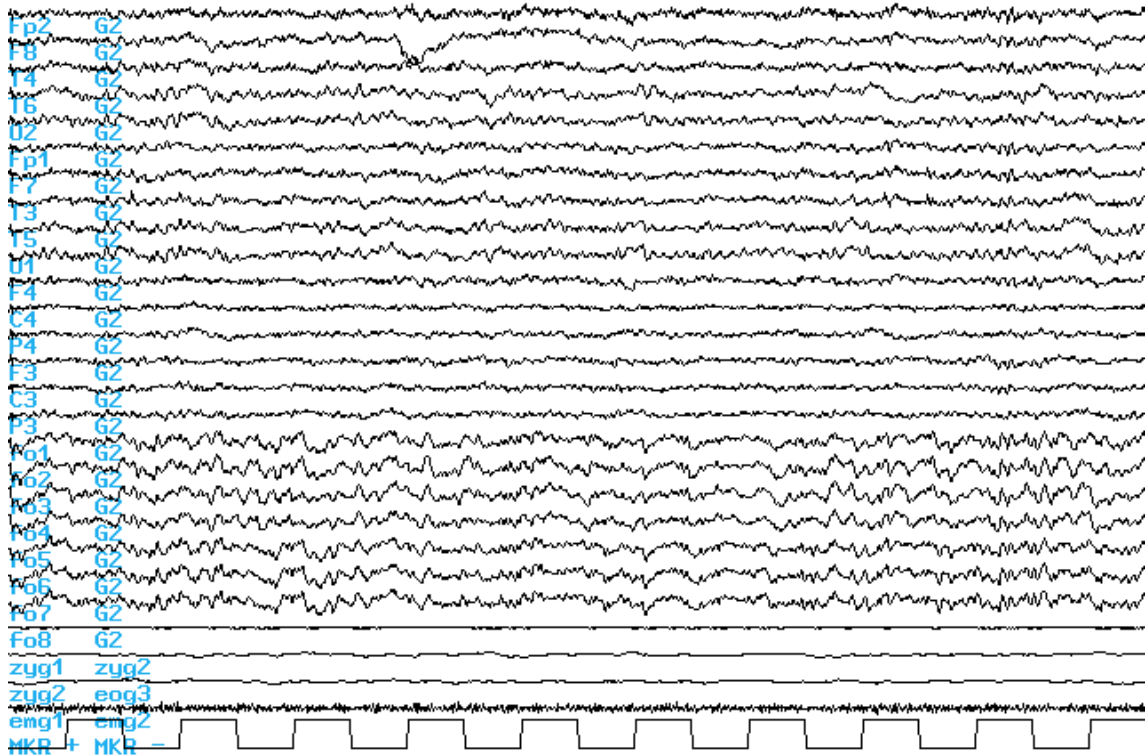
### II.2.2.1. Az aktivitásmintázatok vizuális értékelése

Az ébrenlét nyitott-szem állapotban a foramen ovale elektródákban kevert lassú és gyors komponenseket egyaránt tartalmazó elektromos aktivitás jelentkezett. Ritmikus tevékenység nem volt észlelhető. Ez a tevékenység hasonlított a temporolaterális skalp EEG-hez, de annál némileg több lassú elemet tartalmazott, és értelemszerűen nagyobb amplitúdójú volt (II.2. ábra). Az ébrenlét csukott-szem állapotban egyénileg igen változó hangsúllyal megjelent az alfa tevékenység a foramen ovale elektródákban. Egyébként ezt leszámítva ebben az állapotban is kissé több lassú tevékenységet lehetett észlelni a foramen ovale elektródákban, mint a temporolaterális skalp EEG-ben (II.3. ábra).



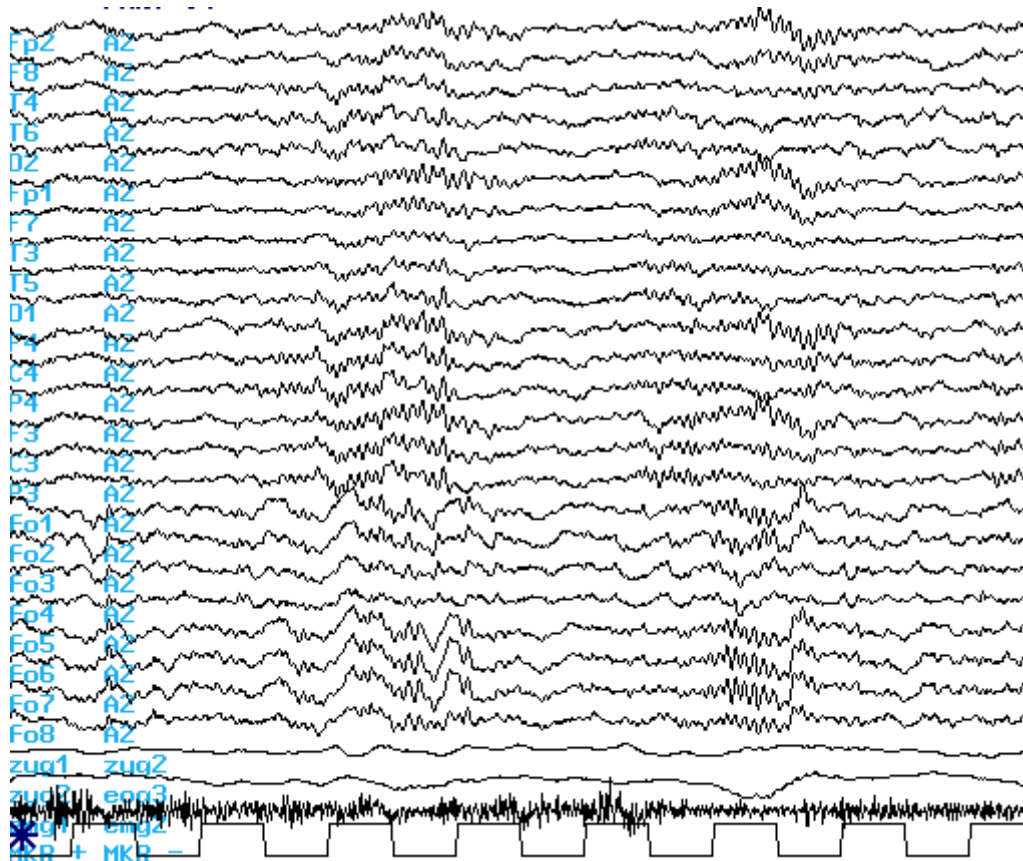
II.2. ábra. Az ébrenlét-nyitott szem EEG jellemzőinek szemléltetése a 10-20-as rendszer skalp elektródáiban és a foramen ovale elektródákban egy 24 éves jobb temporális epilepsiás beteg esetében. A G2 referens elektróda a vertexen van, az fo1-8 jelölések a foramen ovale elektródákra vonatkoznak (1-4 jobb hátsó-elülső, 5-8 bal hátsó-elülső), a zyg1-zyg2 és az alatta levő elvezetés a vízszintes és függőleges szemmozgásokat az emg1-emg2 pedig az izomtónust regisztrálják. A kalibrációs jel periódusideje 1 s, amplitúdója 100 microV.





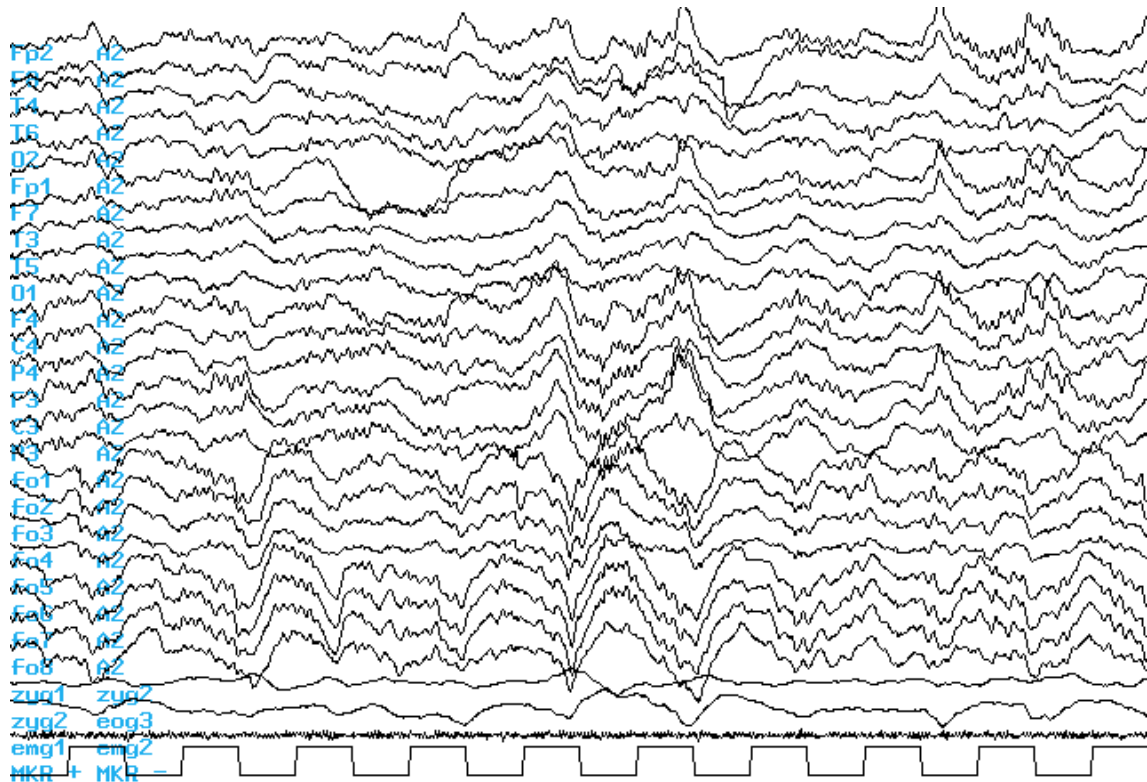
II.3. ábra. Az ébrenlét-csukott szem EEG jellemzőinek szemléltetése a 10-20-as rendszer skalp elektródáiban és a foramen ovale elektródákban egy 24 éves jobb temporális epilepsziás beteg esetében. A G2 referens elektróda a vertexen van, az fo1-8 jelölések a foramen ovale elektródákra vonatkoznak (1-4 jobb hátsó-elülső, 5-8 bal hátsó-elülső), a zyg1-zyg2 és az alatta levő elvezetés a vízszintes és függőleges szemmozgásokat az emg1-emg2 pedig az izomtónust regisztrálják. A kalibrációs jel periódusideje 1 s, amplitúdója 100 microV.

A felszínes lassú-hullámú alvásban (NREM 2. stádium) a foramen ovale és a skalp temporolaterális EEG mintázatai azonos mintázatot mutattak. Ezt az alvási orsók megjelenése, az ébrenléthez képest több lassú elem és nagyfeszültségű, K-komplexusoknak megfelelő kilengések jellemezték. Az alvási orsók fül- vagy mastoidreferencia esetén is megjelentek a foramen ovale elektródákban, tehát nem tekinthetők a vertex referencia kizárólagos következményének (II.4. ábra).



II.4. ábra. A felszínes NREM alvás EEG jellemzőinek szemléltetése a 10-20-as rendszer skalp elektródáiban és a foramen ovale elektródákban egy 24 éves jobb temporális epilepsziás beteg esetében. Az A2 referens elektróda a rohamindító oldalhoz képest ellenoldali, bal fülön van, az fo1-8 jelölések a foramen ovale elektródákra vonatkoznak (1-4 jobb hátsó-elülső, 5-8 bal hátsó-elülső), a zug1-zug2 és az alatta levő elvezetés a vízszintes és függőleges szemmozgásokat az emg1-emg2 pedig az izomtónust regisztrálják. A kalibrációs jel periódusideje 1 s, amplitúdója 100 microV.

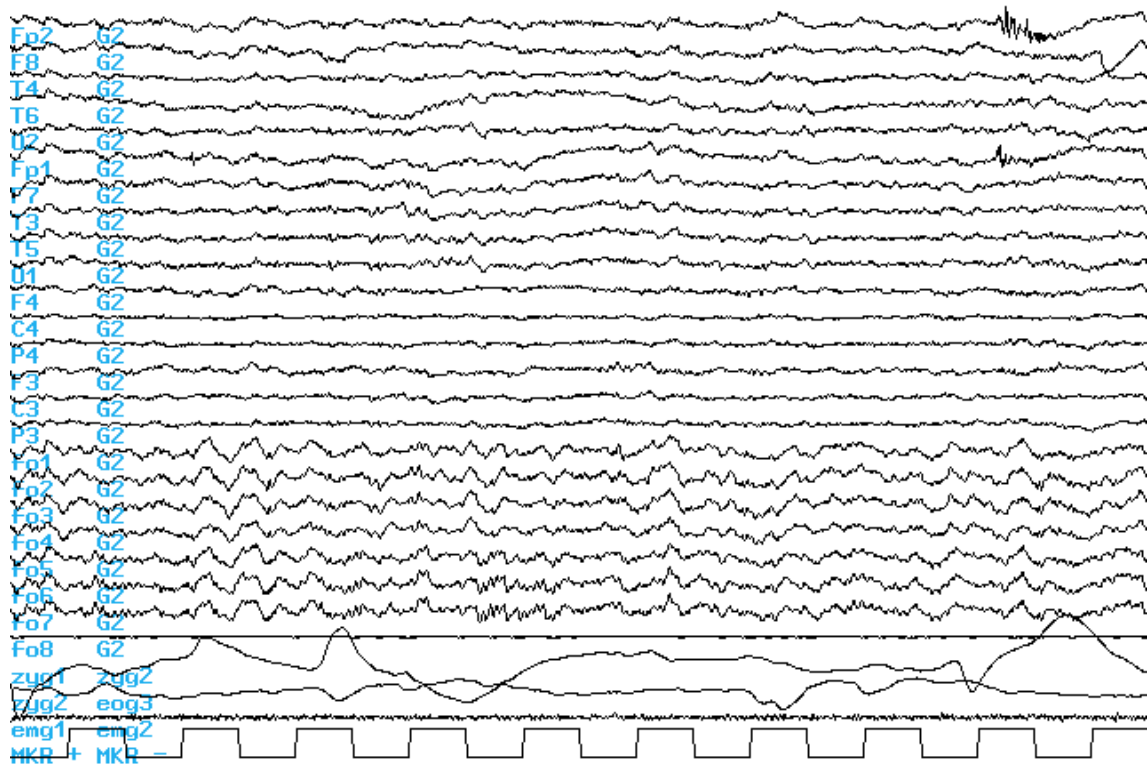
A mély lassú-hullámú alvásban (NREM 3. és 4. stádium) is nagyfokú egyezés mutatkozott a foramen ovale elektródákkal és a temporo-laterális skalp elektródákkal regisztrált tevékenység között. Ezt az állapotot, mindkét temporális felszínen (mediális és laterális) a lassú, 1 Hz-nél kisebb frekvenciájú és nagyfeszültségű EEG mintázat uralta, amibe átmenetileg 1-4 Hz-es delta aktivitás vegyült. A nagyfeszültségű 1 Hz alatti frekvenciájú lassú hullámok leszálló szárára gyakran alvási orsókként azonosítható tevékenység rakódott rá és a szuperpozíció esetenként ritmikus ismétlődést is mutatott (II.5. ábra).



II.5. ábra. A mély NREM alvás EEG jellemzőinek szemléltetése a 10-20-as rendszer skalp elektródáiban és a foramen ovale elektródákban egy 24 éves jobb temporális epilepsziás beteg esetében. Az A2 referens elektróda a rohamindító oldalhoz képest ellenoldali, bal fülön van, az fo1-8 jelölések a foramen ovale elektródákra vonatkoznak (1-4 jobb hátsó-elülső, 5-8 bal hátsó-elülső), a zug1-zug2 és az alatta levő elvezetés a vízszintes és függőleges szemmozgásokat az emg1-emg2 pedig az izomtónust regisztrálják. A kalibrációs jel periódusideje 1 s, amplitúdója 100 microV.

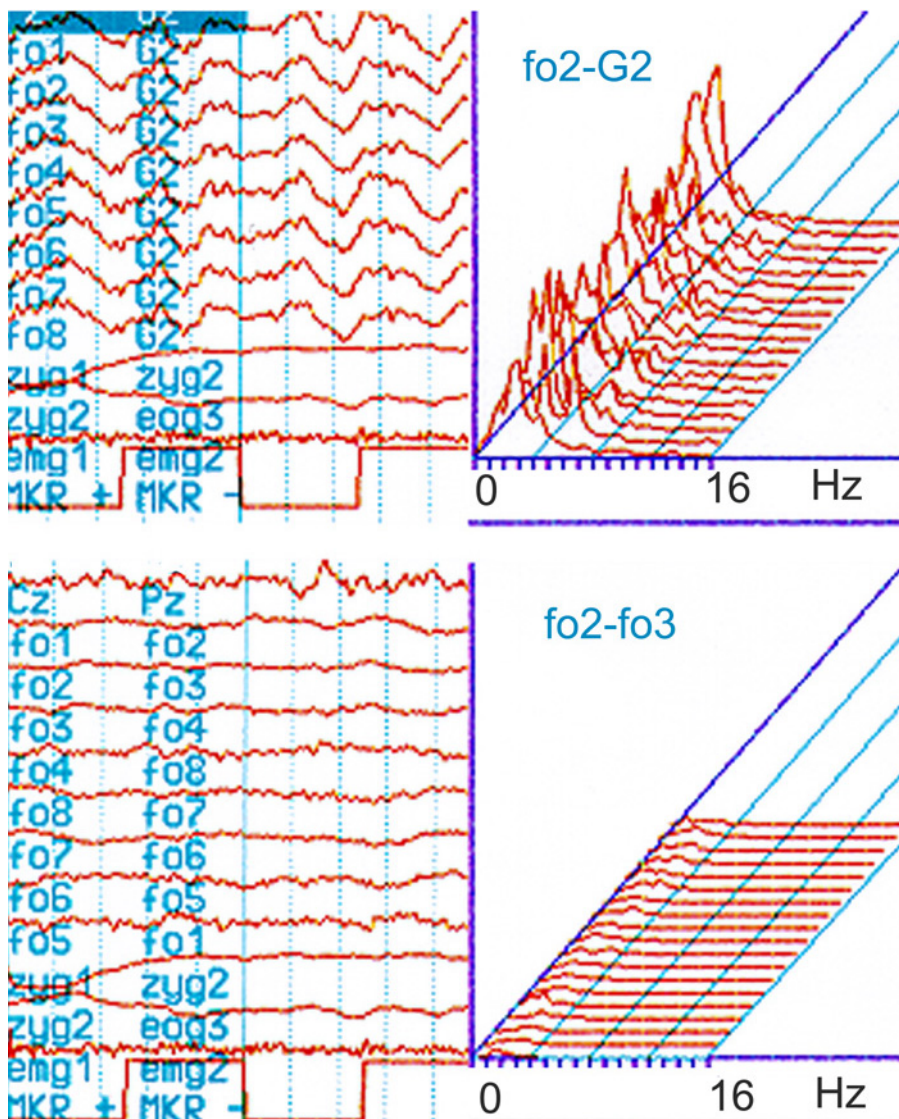
A REM alvás tónusos és fázisos szakaszaiban egyaránt markáns disszociáció állt fenn a temporo-mediális és laterális elvezetésekben észlelhető elektromos aktivitásmintázatok között. Míg a temporo-laterális skalp EEG-ben a jól ismert alacsony feszültségű, gyors, deszinkronizált aktivitás jelentkezett, a foramen ovale elektródákban az esetek nagyobb részében vizuálisan is értékelhető markáns ritmikus, delta tartományba eső, lassú tevékenység vált uralkodóvá (II.6. ábra). Ez az aktivitás folyamatosnak látszott a REM fázisok teljes időtartama alatt, és a tónusos és fázisos szakaszokban egyaránt jelentkezett. Egyes pácienseknél a fázisos REM szakaszokban intenzívebbé vált, másoknál azonban ez nem volt jellemző, sőt olyan eset is volt, amelyekben ez a ritmikus lassú hullámforma a tónusos szakaszokban volt feltűnőbb. Nem volt különbség az epilepsziás rohamindító oldali és az ellenoldali foramen ovale regisztrátumokban a lassú oszcilláció tekintetében, még az egyértelműen unilaterális

esetekben sem. Ugyanakkor ez a lassú oszcilláció nem csak vertex referenciával, hanem ellenoldali mastoidreferenciával (2 páciens) és fül referenciával (3 páciens) is kirajzolódott, minden olyan esetben, amelyben ezek a referencia pontok is rendelkezésre álltak. Ez kizárja azt a lehetőségét, hogy a lassú hullám a referencia pontban generálódik. Sőt, a vertex referencia esetén jelentősen nagyobb amplitúdóval jelentkezett, ami arra enged következtetni, hogy a szóban forgó hullámforma a foramen ovale elektródákhoz közel generálódik. Bipoláris elvezetésben viszont, ez a REM alvás alatti lassú oszcilláció nem rajzolódott ki, amiből arra lehet következtetni, hogy a hippocampus nagy területeit egyidejűleg bevonja (II.7. ábra).



II.6. ábra. A REM alvás EEG jellemzőinek szemléltetése a 10-20-as rendszer skalp elektródáiban és a foramen ovale elektródákban egy 24 éves jobb temporális epilepsziás beteg esetében. A G2 referens elektróda a vertexen van, az fo1-8 jelölések a foramen ovale elektródákra vonatkoznak (1-4 jobb hátsó-elülső, 5-8 bal hátsó-elülső), a zyg1-zyg2 és az alatta levő elvezetés a vízszintes és függőleges szemmozgásokat az emg1-emg2 pedig az izomtonust regisztrálják. A kalibrációs jel periódusideje 1 s, amplitúdója 100 microV.



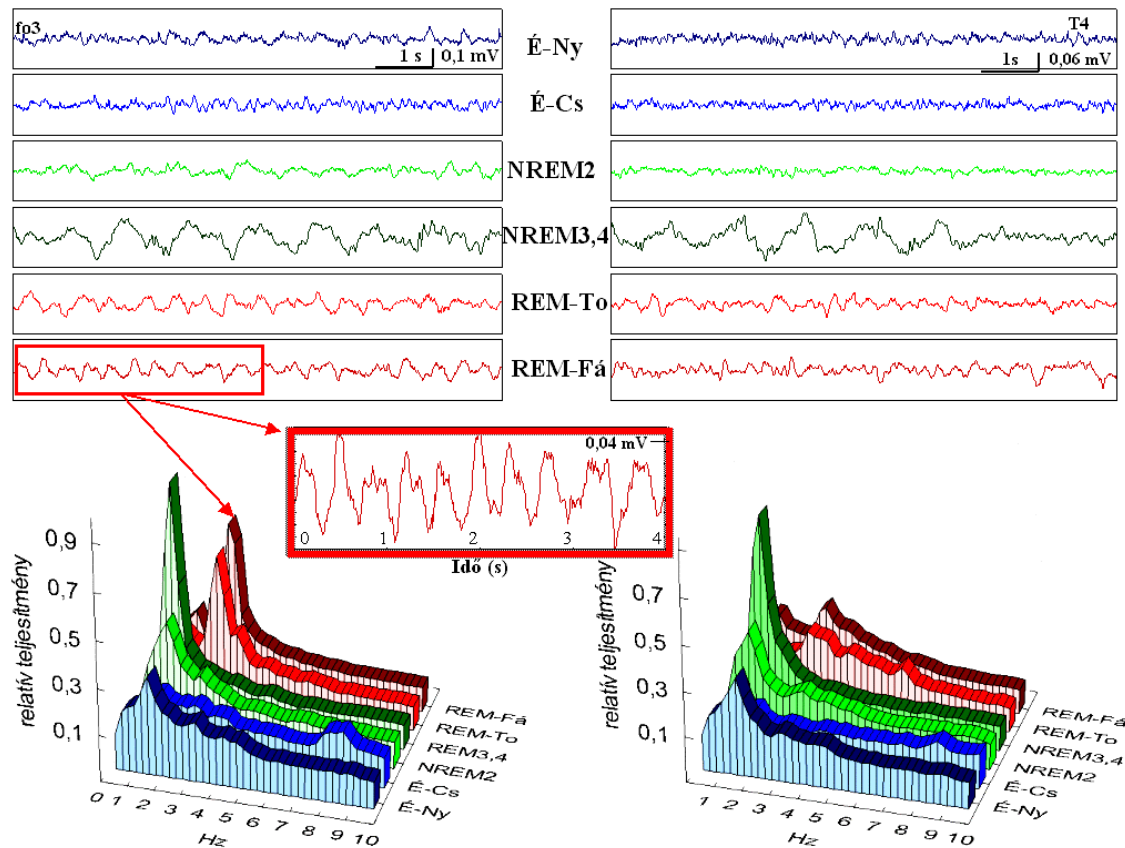


II.7. ábra. Példa a monopoláris és bipoláris elvezetések közötti különbségre foramen ovale elektródákkal készített REM alvásregisztrátumokban. Az ábra felső része a vertex-referenciával kirajzolódó EEG-mintázatot és egy kiválasztott elvezetés sűrített spektrális elrendezését, az alsó pedig ugyanennek a felvételnek bipoláris elvezetéséhez tartozó EEG-jét és sűrített spektrális elrendezését ábrázolja.

#### II.2.2.2. Az aktivitásmintázatok kvantitatív értékelése

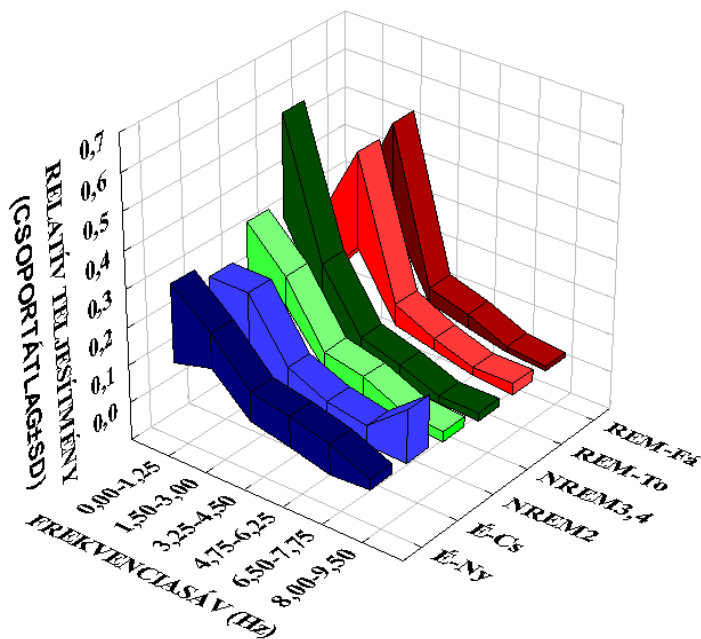
Az átlagos spektrális görbék két kiemelkedő tendenciát rajzoltak ki a foramen ovale elektródákkal regisztrált elektromos aktivitásban. Az egyik egy 0,75-1,00 Hz-es aktivitás, ami a mély-lassú hullámú alvást dominálta, de a felszínes lassú-hullámú alvásban is kimutathatóan jelen volt. A másik a tónusos és fázisos REM

alvásszakaszokban kiemelkedő 1,50-3,00 Hz-es tevékenység. A NREM és a REM alvás tehát különbözött a domináns frekvencia tekintetében. Minden más frekvenciasáv ezeknél sokkal kisebb hangsúllyal volt jelen (II.8. ábra).



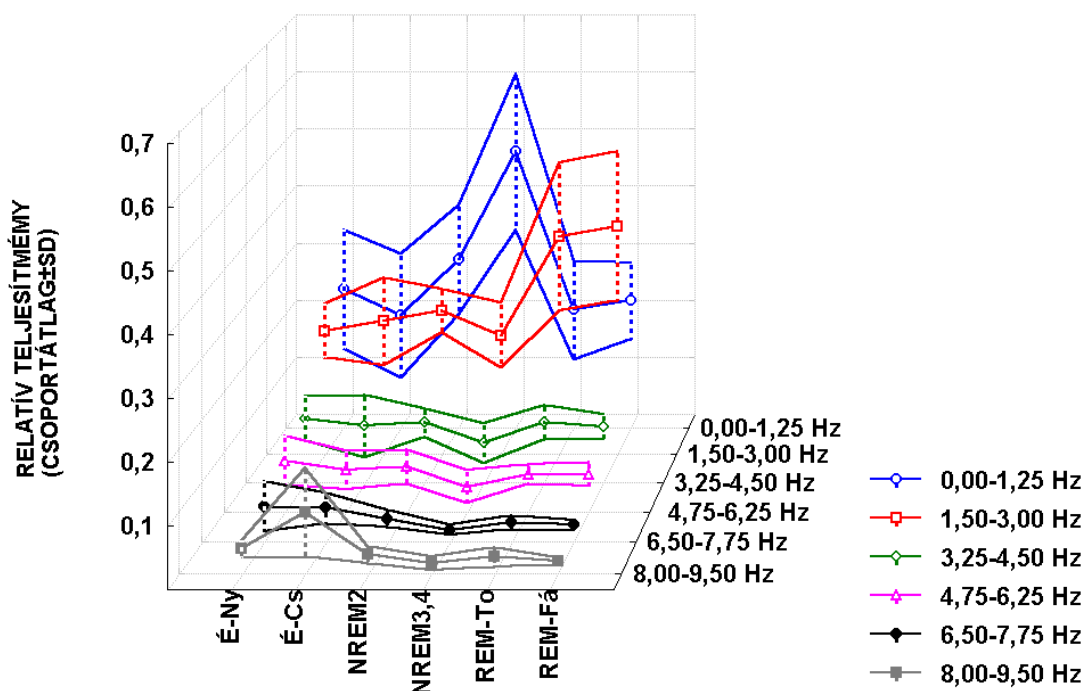
II.8. ábra. Példák foramen ovale elektródákból (bal oldali görbék) és temporolaterális skalp elektródákból (jobb oldal) származó EEG-mintázatokra különböző alvás-ébrenlét állapotokban, a hozzájuk tartozó átlagos spektrális görbékkel. É-Ny = ébrenlét-nyitott szem; É-Cs = ébrenlét-cukott szem; NREM2 = felszínes lassú-hullámú alvás; NREM3,4 = mély lassú-hullámú alvás; REM-To – tónusos REM periódusok; REM-Fá = fázisos REM periódusok. A REM alvást a foramen ovale elektródákban jelentkező ritmikus 2,25 Hz-es aktivitás jellemzi, ami az átlagos spektrális görbe meredek csúcsában is kirajzolódik.

Ez az összefüggés még meggyőzőbbé válik a személyek átlagos spektrális görbéinek átlagolása nyomán kapott eredményekből, ahol a szórások is élesen elkülönülnek a 0,00-1,25 Hz-es sávban és a 1,50-3,00 Hz-es sávban a mély NREM alvás és REM alvás között (II.9. ábra).



II.9. ábra. A foramen ovale elektródákból származtatott átlagos spektrális görbék átlaga és szórása élesen elkülöníti a NREM és a REM alvás frekvenciajellemzőit. É-Ny = ébrenlét-nyitott szem; É-Cs = ébrenlét-csukott szem; NREM2 = felszínes lassú-hullámú alvás; NREM3,4 = mély lassú-hullámú alvás; REM-To – tónusos REM periódusok; REM-Fá = fázisos REM periódusok.

A relatív teljesítményértékek statisztikai összehasonlítása a 1,50-3,00 Hz-es aktivitásnak a REM alvással való törvényszerű együttjárását támasztotta alá, míg a 0,00-1,25 Hz-es sáv NREM alvásban dominált (II.10. ábra).



II.10. ábra. A foramen ovale elektródákkal regisztrált elektromos tevékenység relatív teljesítményértékeinek átlagai és szórásai a vizsgált frekvenciasávokban. É-Ny = ébrenlét-nyitott szem; É-Cs = ébrenlét-csukott szem; NREM2 = felszínes lassú-hullámú alvás; NREM3,4 = mély lassú-hullámú alvás; REM-To – tónusos REM periódusok; REM-Fá = fázisos REM periódusok.

A 0,00-1,25 Hz-es sávban számított variancia-analízis egy szignifikáns alvás-ébrenlét hatást mutatott:  $F(5,45) = 29,32$ ;  $p < 0,0001$ . A Scheffé-féle post-hoc teszt a mély NREM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es aktivitást szignifikánsan nagyobbak ítélte, mint bármely más alvás-ébrenlét állapotban (II.1. táblázat).

II.1. táblázat. A post-hoc Scheffé-teszt  $p$  értékei a 0,00-1,25 Hz-es sávban, a foramen ovale elektródákra vonatkozóan. \* statisztikailag szignifikáns különbség; a nyíl a különbség irányát jelzi, ahol az oszlopban feltüntetett változó az összehasonlítás első tagja

	Ébrenlét-nyitott szem	Ébrenlét-csukott szem	Felszínes NREM alvás	Mély NREM alvás	Tónusos REM alvás	Fázisos REM alvás
Ébrenlét-nyitott szem		0,3478	0,9974	<0,0001*↑	0,8781	0,9476
Ébrenlét-csukott szem	0,3478		0,1457	<0,0001*↑	0,9475	0,8779
Felszínes NREM alvás	0,997483	0,1457		<0,0001*↑	0,6243	0,7566
Mély NREM alvás	<0,0001*↓	<0,0001*↓	<0,0001*↓		<0,0001*↓	<0,0001*↓
Tónusos REM alvás	0,8781	0,947	0,6243	<0,0001*↑		0,9999
Fázisos REM alvás	0,9476	0,8779	0,7566	<0,0001*↑	0,9999	

A fölérendelt állapotok közötti kontraszt-analízis a NREM alvás kiugró fölényét jelezte a 0,00-1,25 Hz-es sávban:  $F(1, 9) = 44,22$ ;  $p < 0,00009$ . Ugyanakkor a másik két kontrasztban az ébrenlét és a REM alvás szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, a NREM alvást is tartalmazó összevont csoportokkal szemben:  $F(1, 9) = 12,09$ ;  $p < 0,006$  az ébrenlét vs. egyéb és  $F(1, 9) = 17,43$ ;  $p < 0,002$  a REM vs. egyéb kontrasztokra.

A 1,50-3,00 Hz-es sávban az alvás-ébrenlét hatás szintén szignifikánsnak bizonyult:  $F(5, 45) = 11,54$ ;  $p < 0,0000001$ . Itt viszont a tónusos és fázisos REM alvás emelkedett ki a post-hoc Scheffé teszt alapján, míg más különbségek, a tónusos és fázisos REM közötti összehasonlítást is beleértve, nem voltak szignifikánsak (II.2. táblázat).



II.2. táblázat. A post-hoc Scheffé-teszt p értékei az 1,50-3,00 Hz-es sávban a foramen ovale elektródákra vonatkozóan. \* statisztikailag szignifikáns különbség; a nyíl a különbség irányát jelzi, ahol az oszlopban feltüntetett változó az összehasonlítás első tagja

	Ébrenlét-nyitott szem	Ébrenlét-csukott szem	Felszínes NREM alvás	Mély NREM alvás	Tónusos REM alvás	Fázisos REM alvás
Ébrenlét-nyitott szem		0,999954	0,971454	0,987235	0,00383*↑	0,002116*↑
Ébrenlét-csukott szem	0,999954		0,992635	0,958	0,007281*↑	0,004106*↑
Felszínes NREM alvás	0,971454	0,992635		0,714458	0,039062*↑	0,023696*↑
Mély NREM alvás	0,987235	0,958	0,714458		0,000424*↑	0,000223*↑
Tónusos REM alvás	0,00383*↓	0,007281*↓	0,039062*↓	0,000424*↓		0,999974
Fázisos REM alvás	0,002116*↓	0,004106*↓	0,023696*↓	0,000223*↓	0,999974	

A kontraszt-analízis eredményei alapján az összevont REM alvás (tónusos + fázisos) szignifikánsan kiugró:  $F(1, 9) = 15,45$ ;  $p < 0,003$  a REM vs. egyéb összehasonlításban. Az ébrenlét és a NREM alvás szignifikánsan alacsonyabb 1,50-3,00 Hz-es aktivitást mutatnak, mint a REM alvást is tartalmazó összevont csoportok:  $F(1, 9) = 9,02$ ;  $p < 0,01$  az ébrenlét vs. egyéb és  $F(1,9) = 14,90$ ;  $p < 0,003$  a NREM vs. egyéb kontrasztokra.

A delta tartománynak ez a két alosztálya (0,00-1,25 Hz és 1,50-3,00 Hz) tehát reciprok összefüggésben áll a NREM és a REM alvással a foramen ovale elvezetésekben. Ugyanakkor nyilvánvaló, hogy vannak átfedések a NREM és a REM alvás delta tevékenységének frekvenciája között, de a relatív teljesítményértékek élesebb különbséget rajzolnak ki a két alvófázis elkülönítésében.

A magas-delta (3,25-4,50 Hz) sávban a szignifikáns alvás-ébrenlét hatásért [ $F(5, 45) = 3,74$ ;  $p < 0,006$ ] a post-hoc Scheffé teszt szerint a mély NREM alvásnak más alvás-ébrenlét állapotokhoz képest alacsonyabb relatív teljesítménye felelős, ami az ébrenlét-nyitott-szem és a felszínes NREM alvás állapotával összehasonlítva bizonyul statisztikailag szignifikánsnak (II.3. táblázat).

II.3. táblázat. A post-hoc Scheffé-teszt p értékei a 3,25-4,50 Hz-es sávban a foramen ovale elektródákra vonatkozóan. \* statisztikailag szignifikáns különbség; a nyíl a különbség irányát jelzi, ahol az oszlopban feltüntetett változó az összehasonlítás első tagja

	Ébrenlét-nyitott szem	Ébrenlét-csukott szem	Felszínes NREM alvás	Mély NREM alvás	Tónusos REM alvás	Fázisos REM alvás
Ébrenlét-nyitott szem		0,98663	0,99999	0,025966*↓	0,982516	0,958393
Ébrenlét-csukott szem	0,98663		0,9959	0,135851	1	0,999963
Felszínes NREM alvás	0,99999	0,9959		0,039018*↓	0,994136	0,981895
Mély NREM alvás	0,025966*↑	0,135851	0,039018*↑		0,148303	0,203641
Tónusos REM alvás	0,982516	1	0,994136	0,148303		0,999988
Fázisos REM alvás	0,958393	0,999963	0,981895	0,203641	0,999988	

A kontraszt-analízis az ébrenlét vs. egyéb összehasonlítást [ $F(1, 9) = 0,92$ ;  $p = 0,36$ ], valamint a REM alvás vs. egyéb összehasonlítást [ $F(1, 9) = 0,07$ ;  $p = 0,78$ ] nem találta szignifikánsnak a 3,25-4,50 Hz-es sávban, míg a NREM vs. egyéb összehasonlításban a NREM alvás szignifikánsan alacsonyabb 3,25-4,50 Hz-es aktivitást mutatott [ $F(1, 9) = 8,58$ ;  $p < 0,01$ ].

A 4,75-6,25 Hz-es (alacsony-theta) sávban a szignifikáns alvás-ébrenlét hatásért [ $F(5,45) = 7,17$ ;  $p < 0,00005$ ] a post-hoc Scheffé-teszt eredményei a mély NREM alvásnak az ébrenlét és a felszínes NREM alvás állapotaihoz képest szignifikánsan alacsonyabb relatív teljesítményértéke tehető felelőssé (II.4. táblázat).

II.4. táblázat. A post-hoc Scheffé-teszt p értékei a 4,75-6,25 Hz-es sávban, a foramen ovale elektródákra vonatkozóan. \* statisztikailag szignifikáns különbség; a nyíl a különbség irányát jelzi, ahol az oszlopban feltüntetett változó az összehasonlítás első tagja

	Ébrenlét-nyitott szem	Ébrenlét-csukott szem	Felszínes NREM alvás	Mély NREM alvás	Tónusos REM alvás	Fázisos REM alvás
Ébrenlét-nyitott szem		0,869086	0,999125	0,000408*↓	0,356396	0,474564
Ébrenlét-csukott szem	0,869086		0,973447	0,01655*↓	0,955914	0,985598
Felszínes NREM alvás	0,999125	0,973447		0,001456*↓	0,587504	0,711578
Mély NREM alvás	0,000408*↑	0,01655*↑	0,001456*↑		0,151014	0,097501
Tónusos REM alvás	0,356396	0,955914	0,587504	0,151014		0,999962
Fázisos REM alvás	0,474564	0,985598	0,711578	0,097501	0,999962	

Ugyanakkor a kontraszt-analízisben az ébrenlét vs. egyéb [ $F(1, 9) = 4,00$ ;  $p = 0,07$ ] és

REM alvás vs. egyéb [F(1, 9) = 0,46; p = 0,51] összehasonlítások nem bizonyultak szignifikánsnak, míg a NREM alvás vs. egyéb szignifikánsan alacsonyabb NREM értékeket jelez: F(1, 9) = 5,74; p < 0,04. Ebben a vonatkozásban tehát a 4,75-6,25 Hz-es alacsony-theta sáv statisztikailag megegyező a 3,25-4,50 Hz-es magas-delta sávval: mindkettőt a NREM alvás mély szakaszaiban mért alacsony értékek jellemzik.

A közép-thetának nevezett 6,50-7,75 Hz-es sávban a szignifikáns alvás-ébrenlét hatást [F(5, 45) = 8,15; p = 0,0000152] egyrészt a mély NREM alvásnak az ébrenléthez képest mért alacsony értékei, másrészt pedig a tónusos és fázisos REM alvásnak az ébrenlét-csukott szem állapothoz viszonyított alacsony értékei idézik elő (II.5. táblázat). Vagyis a mély NREM alvás és a REM alvás 6,50-7,75 Hz-es relatív teljesítményértékei egyaránt alacsonyabbak, mint ébrenlétben, de statisztikai bizonyossággal a REM – ébrenlét-csukott szem összehasonlításról ez nem jelenthető ki.

II.5. táblázat. A post-hoc Scheffé-teszt p értékei a 6,50-7,75 Hz-es sávban, a foramen ovale elektródákra vonatkozóan. \* statisztikailag szignifikáns különbség; a nyíl a különbség irányát jelzi, ahol az oszlopban feltüntetett változó az összehasonlítás első tagja

	Ébrenlét-nyitott szem	Ébrenlét-csukott szem	Felszínes NREM alvás	Mély NREM alvás	Tónusos REM alvás	Fázisos REM alvás
Ébrenlét-nyitott szem		0,983444	0,751202	0,004001*↓	0,164913	0,099288
Ébrenlét-csukott szem	0,983444		0,323701	0,000388*↓	0,030558*↓	0,015918*↓
Felszínes NREM alvás	0,751202	0,323701		0,165985	0,903753	0,80251
Mély NREM alvás	0,004001*↑	0,000388*↑	0,165985		0,752989	0,868661
Tónusos REM alvás	0,164913	0,030558*↑	0,903753	0,752989		0,999916
Fázisos REM alvás	0,099288	0,015918*↑	0,80251	0,868661	0,999916	

A kontraszt-analízisek az ébrenlét magasabb értékeit [F(1, 9) = 9,86; p < 0,01 az ébrenlét vs. egyéb összehasonlításra], valamint a NREM és a REM alvás alacsonyabb értékeit emelték ki [F(1, 9) = 7,95; p < 0,02 a NREM alvás vs. egyéb összehasonlításra és F(1, 9) = 8,04; p < 0,01 a REM alvás vs. egyéb összehasonlításra], a 6,50-7,75 Hz-es sávban. A közép-theta (6,50-7,75 Hz) tehát a NREM és a REM alvás állapotaiban egyaránt alacsonyabb relatív teljesítményértéket mutat, mint ébrenlétben.

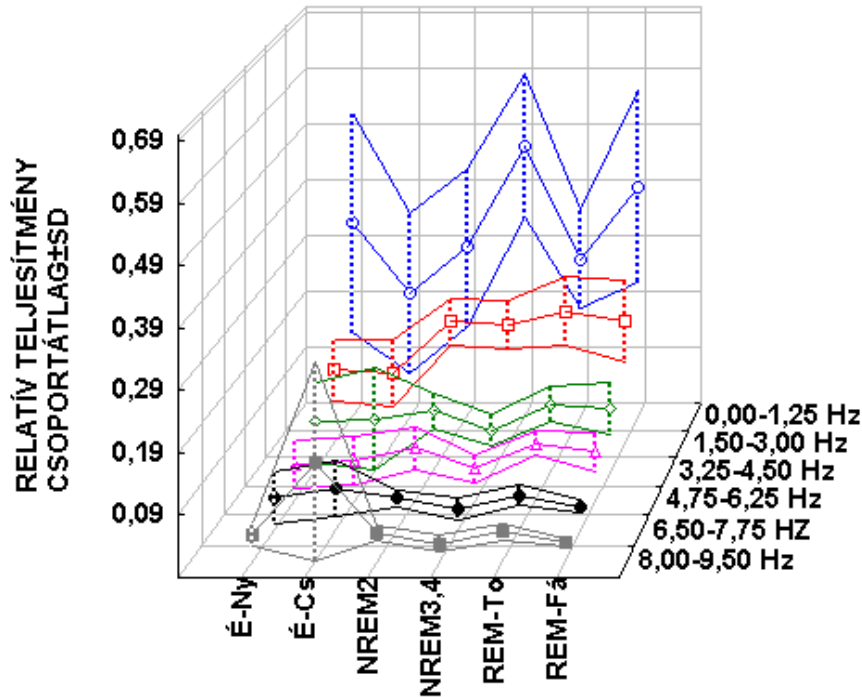
Végül a magas thetának vagy alacsony alfának megfelelő 8,00-9,50 Hz-es sávban az alvás-ébrenlét hatást [F(5, 45) = 13,52; p = 0,00000005] az ébrenlét-csukott szem minden más alvás-ébrenlét állapotnál magasabb értékei idézik elő (II.6. táblázat).

II.6. táblázat. A post-hoc Scheffé-teszt p értékei a 8,00-9,50 Hz-es sávban, a foramen ovale elektródákra vonatkozóan. \* statisztikailag szignifikáns különbség; a nyíl a különbség irányát jelzi, ahol az oszlopban feltüntetett változó az összehasonlítás első tagja

	Ébrenlét-nyitott szem	Ébrenlét-csukott szem	Felszínes NREM alvás	Mély NREM alvás	Tónusos REM alvás	Fázisos REM alvás
Ébrenlét-nyitott szem		0,000426*↑	0,995253	0,695921	0,964149	0,909939
Ébrenlét-csukott szem	0,000426*↓		0,000064*↓	0,000002*↓	0,000021*↓	0,000010*↓
Felszínes NREM alvás	0,995253	0,000064*↑		0,938486	0,999697	0,996102
Mély NREM alvás	0,695921	0,000002*↑	0,938486		0,988276	0,998133
Tónusos REM alvás	0,964149	0,000021*↑	0,999697	0,988276		0,999949
Fázisos REM alvás	0,909939	0,000010*↑	0,996102	0,998133	0,999949	

A kontraszt-analízis ennek megfelelően az ébrenlét magasabb [ $F(1, 9) = 17,19$ ;  $p < 0,002$  az ébrenlét vs. egyéb összehasonlításra], továbbá a NREM és REM alvás alacsonyabb értékeit eredményezte [ $F(1, 9) = 17,45$ ;  $p < 0,002$  a NREM alvás vs. egyéb összehasonlításra és  $F(1, 9) = 14,17$ ;  $p < 0,004$  a REM alvás vs. egyéb összehasonlításra]. Az ébrenlét-csukott szem állapotban tapasztalható kiugró értékektől eltekintve tehát, a 8,00-9,50 Hz-es aktivitás ugyanúgy viselkedik, mint a 4,75-6,25 Hz-es és a 6,50-7,75 Hz-es: mindhárom sáv ébrenlétben a legmagasabb, és alvásban viszonylag alacsony relatív teljesítményértékeket mutat.

A temporolaterális skalp EEG alvás-ébrenlét függése sok tekintetben hasonlóságot mutat a foramen ovale elvezetésekkel. A legnagyobb különbség a 1,50-3,00 Hz-es tevékenység állapotmegoszlásában mutatkozik, mivel az a foramen ovale elektródáktól eltérően nem uralja a REM fázisokat.



II.11. ábra. A temporo-laterális skalp elektródákkal regisztrált elektromos tevékenység relatív teljesítményértékeinek átlagai és szórásai a vizsgált frekvenciasávokban. É-Ny = ébrenlét-nyitott szem; É-Cs = ébrenlét-csukott szem; NREM2 = felszínes lassú-hullámú alvás; NREM3,4 = mély lassú-hullámú alvás; REM-To – tónusos REM periódusok; REM-Fá = fázisos REM periódusok.

A 0,00-1,25 Hz-es sáv szignifikáns alvás-ébrenlét hatást mutat:  $F(5, 45) = 10,37$ ;  $p = 0,0000012$ . A Scheffé-féle post-hoc teszt eredményei szerint ez a mély NREM alvás és a REM alvás magas értékeinek tulajdonítható (II.7. táblázat).

II.7. táblázat. A post-hoc Scheffé-teszt  $p$  értékei a 0,00-1,25 Hz-es sávban, a temporo-laterális skalp elektródákra vonatkoztatva. \* statisztikailag szignifikáns különbség; a nyíl a különbség irányát jelzi, ahol az oszlopban feltüntetett változó az összehasonlítás első tagja

	Ébrenlét-nyitott szem	Ébrenlét-csukott szem	Felszínes NREM alvás	Mély NREM alvás	Tónusos REM alvás	Fázisos REM alvás
Ébrenlét-nyitott szem		0,2790447	0,9451131	0,0242416*↑	0,9761009	0,6675276
Ébrenlét-csukott szem	0,2790447		0,8236380	0,0000169*↑	0,7355605	0,0060674*↑
Felszínes NREM alvás	0,9451131	0,8236380		0,0014063*↑	0,9999852	0,1647534
Mély NREM alvás	0,0242416*↓	0,0000169*↓	0,0014063*↓		0,0024089*↓	0,5539112
Tónusos REM alvás	0,9761009	0,7355605	0,9999852	0,0024089*↑		0,2274785
Fázisos REM alvás	0,6675276	0,0060674*↓	0,1647534	0,5539112	0,2274785	

A fölérendelt állapotok kontraszt-analízisében is a mély NREM alvás és a fázisos REM alvás magas értékei tükröződnek, így az a-priori párosítások nem minden esetben tükröznek egységes állapotokat. Az ébrenlét szignifikánsan alacsonyabb 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítményértékekkel jellemezhető a temporolaterális elvezetésekben, mint az összevont alvás-állapotok:  $F(1, 9) = 12,64$ ;  $p < 0,006$ . A NREM alvás kiugrása más alvásállapotok közül szintén statisztikailag igazolható:  $F(1, 9) = 29,19$ ;  $p < 0,0004$ . Ezzel szemben az összevont REM értékek nem különböznek a REM alvás vs. egyéb kontrasztban:  $F(1, 9) = 0,53$ ;  $p = 0,48$ .

A temporolaterális elektródákban a közép-delta sáv (1,50-3,00 Hz) csak részben viselkedett hasonlóan, mint a foramen ovale elektródákban. A szignifikáns alvás-ébrenlét hatásért [ $F(5, 45) = 10,63$ ;  $p = 0,0000009$ ] itt az alvás (NREM és REM) ébrenlétnél magasabb értékei felelősek a post-hoc teszt eredményei szerint, vagyis mindkét alvásfázist 1,50-3,00 Hz-es tevékenység jelenléte jellemzi, szemben a foramen ovale elektródákkal, ahol ez a frekvenciasáv a REM alvás kizárólagos sajátossága. Amint ezek alapján elvárható, a kontrasztanalízis az ébrenlét alacsonyabb [ $F(1, 9) = 26,91$ ;  $p < 0,0005$ , az ébrenlét vs. egyéb összehasonlításra], valamint a NREM és a REM alvás kiugró értékét jelezte:  $F(1, 9) = 12,38$ ;  $p < 0,006$  a NREM vs. egyéb összehasonlításra, és  $F(1, 9) = 7,91$ ;  $p < 0,02$  a REM vs. egyéb összehasonlításra.

A magas-delta (3,25-4,50 Hz), alacsony-theta (4,75-6,25 Hz), közép-theta (6,50-7,75Hz) és magas-theta vagy alacsony-alfa (8,00-9,50 Hz) sávokban végzett összehasonlítások eredményeit a II.8. táblázat tartalmazza. Ezek között a mély NREM alvás alacsonyabb értékeinek a tendenciája és a magas-thetának vagy alacsony alfának az ébrenlét-csukott szem állapotában való dominanciája volt megfigyelhető. Általános tendencia, hogy a temporolaterális skalp elektródákban, a mély NREM alvás során nem olyan egyeduralgó a nagyon lassú (0,00-1,25 Hz-es) aktivitás, mint a foramen ovale elektródákban.

II.8. táblázat. A temporolaterális skalp elektródák relatív teljesítményeinek összehasonlításából származó *p* értékek az alvás-ébrenlét állapotokon belül, variancia-analízishez kapcsolódó post-hoc Scheffé teszt alapján. \* statisztikailag szignifikáns különbség ( $p < 0,05$ ); a nyíl a különbség irányát jelzi, az összehasonlítás első tagja pedig az oszlopban feltüntetett állapot.

	Hz	Ébrenlét-nyitott szem	Ébrenlét-csukott szem	Felszínes NREM alvás	Mély NREM alvás	Tónusos REM	Fázisos REM
Ébrenlét nyitott szem	0,00-1,25		0,2790	0,9451	0,0242*↑	0,9761	0,6675
	1,50-3,00		0,9896	0,0105*↑	0,0496*↑	0,0020*↑	0,0421*↑
	3,25-4,50		0,9998	0,9135	0,9338	0,6246	0,9275
	4,75-6,25		0,9999	0,3785	0,5087	0,2436	0,8760
	6,50-7,75		0,8770	0,9999	0,3230	0,9999	0,8252
	8,00-9,50		0,0064	0,9999*↑	0,9962	0,9999	0,9995
Ébrenlét csukott szem	0,00-1,25	0,2790		0,8236	<0,0001*↑	0,7355	0,0060*↑
	1,50-3,00	0,9896		0,0014*↑	0,0084*↑	0,0002*↑	0,0069*↑
	3,25-4,50	0,9998		0,9740	0,8363	0,7800	0,9793
	4,75-6,25	0,9999		0,4625	0,4218	0,3113	0,9253
	6,50-7,75	0,8770		0,7700	0,0250*↓	0,8512	0,1896
	8,00-9,50	0,0064*↓		0,0085*↓	0,0012*↓	0,0090*↓	0,0022*↓
Felszínes NREM alvás	0,00-1,25	0,9451	0,8236		0,0014*↑	0,9999	0,1647
	1,50-3,00	0,0105*↓	0,0014*↓		0,9942	0,9954	0,9967
	3,25-4,50	0,9135	0,9740		0,3724	0,9938	1,0000
	4,75-6,25	0,3785	0,4625		0,0050*↓	0,9998	0,9604
	6,50-7,75	0,9999	0,7700		0,4515	0,9999	0,9156
	8,00-9,50	0,9999	0,0085*↑		0,9918	1,0000	0,9985
Mély NREM alvás	0,00-1,25	0,0242*↓	0,0000*↓	0,0014*↓		0,0024*↓	0,5539
	1,50-3,00	0,0496*↓	0,0084*↓	0,9942		0,8966	0,9999
	3,25-4,50	0,9338	0,8363	0,3724		0,1300	0,3950
	4,75-6,25	0,5087	0,4218	0,0050*↑		0,0021*↑	0,0571
	6,50-7,75	0,3230	0,0250*↑	0,4515		0,3561	0,9630
	8,00-9,50	0,9962	0,0012*↑	0,9918		0,9905	0,9999
Tónusos REM	0,00-1,25	0,9761	0,7355	0,9999	0,0224*↑		0,2274
	1,50-3,00	0,0020*↓	0,0002*↓	0,9954	0,8966		0,9180
	3,25-4,50	0,6246	0,7800	0,9938	0,1300		0,9916
	4,75-6,25	0,2436	0,3113	0,9998	0,0021		0,8839
	6,50-7,75	0,9999	0,8512	0,9999	0,3561		0,8535
	8,00-9,50	0,9999	0,0090*↑	1,0000	0,9905		0,9981
Fázisos REM	0,00-1,25	0,6675	0,0060*↓	0,1647	0,5539	0,2274	
	1,50-3,00	0,0421*↓	0,0069*↓	0,9967	0,9999	0,9180	
	3,25-4,50	0,9257	0,9793	1,0000	0,3950	0,9916	
	4,75-6,25	0,8760	0,9253	0,9604	0,0571	0,8839	
	6,50-7,75	0,8252	0,1896	0,9156	0,9630	0,8535	
	8,00-9,50	0,9995	0,0022*↑	0,9985	0,9999	0,9981	

A kontrasztanalízis további eredményei a már részletezettekkel együtt temporolaterális elektródák esetében a II.9. táblázatban összegezhetőek. A foramen ovale elektródákhoz képest a temporolaterális skalp elektródák állapotjellemzőiben van

néhány említésre méltó különbség. Egyrészt az 1,50 Hz-nél magasabb frekvenciájú sávok a mély NREM alvásban nem alacsonyabbak más állapotokhoz képest. Ugyanakkor, a 1,50-3,00 Hz-es sáv a NREM és a REM alvásban egyaránt kissé magasabbak, mint ébrenlétben, és ez a különbség statisztikailag szignifikáns. Továbbá a foramen ovale elektródáktól eltérően a 4,75-6,25 Hz-es alacsony-theta sáv REM alvásban magasabb, mint más állapotokban.

II.9. Táblázat. A temporolaterális skalp-EEG alvás-ébrenlét-specifikus frekvenciajellemzői a kontrasztanalízis eredményei alapján. \* statisztikailag szignifikáns különbség; a nyíl a különbség irányát jelzi, az oszlopban feltüntetett változó vs. egyéb összehasonlításban

	Ébrenlét	NREM alvás	REM alvás
<b>0,00-1,25 Hz</b>	F = 12,64; p = 0,006*↓	F = 29,19; p = 0,0004*↑	F = 0,53; p = 0,48
<b>1,50-3,00 Hz</b>	F = 26,91; p = 0,0005*↓	F = 12,38; p = 0,006*↑	F = 7,91; p = 0,02*↑
<b>3,25-4,50 Hz</b>	F = 0,27; p = 0,61	F = 1,43; p = 0,26	F = 3,52; p = 0,09
<b>4,75-6,25 Hz</b>	F = 1,13; p = 0,31	F = 2,21; p = 0,17	F = 9,55; p = 0,01*↑
<b>6,50-7,75 Hz</b>	F = 2,75; p = 0,13	F = 4,99; p = 0,052	F = 0,65; p = 0,43
<b>8,00-9,50 Hz</b>	F = 8,42; p = 0,017*↑	F = 10,33; p = 0,01*↓	F = 6,45; p = 0,03*↓

### II.2.3. Az I. vizsgálat eredményeinek összegzése és értelmezése

Az I. vizsgálat eredményei szerint az 1,50-3,00 Hz-es tevékenység statisztikailag szignifikánsan megkülönbözteti a REM alvást más alvás-ébrenlét állapotoktól. Ezt nem csak a vizuális értékelés támasztja alá, hanem az is, hogy az alvás-ébrenlét statisztikai hatásért ebben a frekvenciasávban egyedül a REM alvás kiugró értékei tehetők felelőssé a post-hoc tesztek eredményei alapján. Ugyanakkor a kontraszt-analízis is a REM alvás statisztikailag kiugró értékeit jelzi az 1,50-3,00 Hz-es sávban. A REM alvásnak más alvás-ébrenlét állapotoktól való elkülönítésében, semmilyen más frekvenciasáv nem bizonyult pozitív irányban szignifikánsnak. Ugyanakkor semmilyen más frekvenciasáv nem mutatta a spektrális görbék ritmikusságra utaló meredek csúcosságot a REM alvásban, az 1,50-3,00 Hz-es sávon kívül. A ritmikusság az egyik leghangsúlyosabb tulajdonsága az állatkísérletekben észlelt hippocampális RLA-nak. Vizsgálatunkban a foramen ovale elektródákkal detektált 1,50-3,00 Hz-es aktivitás leginkább szembeszökő tulajdonsága szintén a nagyfokú ritmikusság volt, ami kiugró csúcokat idézett elő a spektrális görbéken.

A hippocampuson belüli szinkronitás a különböző fajok hippocampális RLA-jának másik fontos tulajdonsága (136). Kimutatták, hogy a hippocampális RLA bipoláris elvezetésekben nem detektálható. Saját vizsgálatunkban is azt tapasztaltuk, hogy a



monopoláris elvezetések robusztus ritmicitása bipoláris elvezetésekben eltűnik. A foramen ovale elektródákkal észlelt aktivitásnak a különböző monopoláris elvezetésekben való stabilitása, valamint a referencia ponttól való távolság növekedésével párhuzamosan növekvő amplitúdója arra utal, hogy a foramen ovale elektródák közelében és nem a referencia elektródákban generálódó hullámformáról vagy egyéb műtermékről van szó.

Az itt észlelt 1,50-3,00 Hz-es aktivitás úgy véljük ún. alvásfüggő oszcilláció, amelyik REM alvásra specifikus. Más alvás-ébrenlét állapotokban nem jelentkezik. A nyers szignál vizuális értékelése és spektrális értékeinek statisztikai elemzése alátámasztja ezt a specifikusságot.

Ugyanakkor azokról a viselkedéses és kognitív helyzetekről, amelyeket az állatkísérleti eredmények alapján feltételezhetően hippocampális RLA kísér, ezen adatok alapján nem lehet következtetéseket levonni. A 1,50-3,00 Hz-es aktivitás folyamatos volt a REM periódusokon belül. Nem jelentkezett burst-ök formájában, mint a virtuális téri navigáció helyzeteiben Kahana és mtsai (91) által intrakraniális elektródákkal észlelt lassú aktivitás. Egyazon éjszaka alvásciklusainak REM fázisaiban és a különböző éjszakák REM fázisaiban szabályszerűen visszatért. Ez a tény erőteljesen alátámasztja, hogy a 1,50-3,00 Hz-es aktivitás a REM alvásra specifikus és annak egy tónusos sajátosságát képezi.

Patkányokban a hippocampális RLA a hippocampuson kívüli kérgi területekre is kiterjed (65). Jelen vizsgálat eredményei szintén szolgáltatnak erre vonatkozó bizonyítékokat, hiszen a temporolaterális elvezetésekben a 1,50-3,00 Hz-es frekvenciasáv némi specifikusságot mutat a REM alvásra anélkül, hogy az ismert neocorticális deszinkronizáció jelenségét megkérdőjelezné. További vizsgálatok kell tisztázzák a 1,50-3,00 Hz-es aktivitás neocorticális megoszlását az ember REM alvásában.

Saját vizsgálatunkban észlelt REM-függő hippocampális lassú aktivitás ugyanakkor alacsonyabb frekvenciájú, mint az, amit az állatkísérletekben észleltek, és nem a theta, hanem a delta sávba esik. Megjegyzendő viszont, hogy a különböző kognitív aktivációs helyzetekre épülő humán vizsgálatok egyikében sem igazolták egyértelműen a theta aktivitás hippocampális eredetét. A skalp EEG nem alkalmas a hippocampális elektromos aktivitás regisztrálására, Kahana és mtsai (91) intrakraniális regisztrátumai pedig nem mutattak fokozott theta (4-8 Hz) teljesítményt a hippocampushoz közelebb eső elektródákban az attól távolabb esőkhöz képest, mint ahogy azt le is szögezik

tanulmányukban. Ugyanakkor Arnolds és mtsai (7) viselkedéses aktiváció, és főleg írás közben 3 és 4 Hz közé (tehát a delta tartományba) eső hippocampális RLA-ról számolnak be, közvetlenül a hippocampusba helyezett mélyelektrodával készített regisztrátumaikban. Az emberi REM alvásban készített mélyelektrodás regisztrátumok ugyanakkor több delta, mint theta aktivitásról adnak számot (109, 186). Mann és mtsai (109) theta-analóg hippocampális RLA-ként értelmezik az általuk regisztrált ritmikus delta tevékenységet, míg Yu és mtsai (186) nem veszik figyelembe a nagyobb delta értékeket. Utóbbiak a 2. stádiumú alváshoz képest megnövekedett theta teljesítményt emelik ki REM alvásban, de annak ritmikusságáról nem közölnek értékelhető adatokat.

Specifikus frekvenciatartománya és neocortico-hippocampális megoszlása révén, az általunk tapasztalt REM alvás-specifikus hippocampális lassú tevékenység világosan elkülönül a NREM alvást jellemző lassú tevékenységtől. Az állatkísérleti eredményekhez képest tapasztalt alacsonyabb frekvencia Bragin és mtsai (24) eredményéhez hasonló, akik a patkányoknál leírt extrém magas 200 Hz-es frekvenciájú hippocampális fodrok humán megfelelőit lassúbbnak, 80-160 Hz-esnek találták. Ez egy általános tendenciát sugall, ami a nagyobb hippocampális formációk által generált lassúbb ritmusok tézisében fogalmazható meg. Az állatkísérletek eredményei szerint a REM alvás fázisos szakaszai közben a hippocampális RLA gyorsabb, mint a tónusos szakaszai közben. Ezt macskáknál (139), nyulaknál (74) és patkányoknál (137) is leírták, saját eredményeinkben viszont nem találtunk erre utaló jelet. A farmakológiai kísérletek eredményei szerint a fázisos REM alvászakaszokat kísérő hippocampális RLA atropin-rezisztens, vagyis a II. típusú, ébrenlét közbeni hippocampális thétának felel meg (119). Nyilvánvaló, hogy több vizsgálatra van szükség ennek a fajspecifikus különbségnek a tisztázása érdekében.

Mivel a vizsgálatok epilepsziás betegeken történtek, felmerülhet a lehetőség, hogy az általunk észlelt ritmikus lassú aktivitás patológiás eredetű. Ez azonban nagy valószínűséggel kizárható. A feldolgozott szakaszok mind a 32 párhuzamosan rögzített csatornában interiktális epilepsziás tüskéktől mentesek voltak, de azt észleltük, hogy még a tüskékkel kontaminált részekben is megmaradt a ritmikus 1,50-3,00 Hz-es aktivitás. Patológiás EEG meglapulás nem jelentkezett REM alvásban, még az egyértelműen unilaterális temporális epilepsziás esetekben sem. A szubklinikus iktális tevékenység lehetősége is elvethető, mivel a 1,50-3,00 Hz-es aktivitás folyamatosan jelen volt a REM fázisokban. Ugyanakkor Wieser (181), közleményében trigeminális neuralgiában szenvedő (tehát nem epilepsziás) páciensek hippocampális

regisztrátumaiban is 2,5 Hz-es ritmikus tevékenységről számol be.

Eredményeink szerint az ember REM alvása során, akárcsak más emlősök REM alvásában hippocampális RLA jelentkezik. Ennek ritmikussága, szinkronitása, állapotspecifikussága és más kérgi területekre való kiterjedése megegyezik vagy nagyon hasonló az állatkísérletekben tapasztaltakkal. Frekvenciája viszont alacsonyabb, ezért nem a theta, hanem a delta tartományba esik.

A legtöbb kvantitatív alvás-EEG vizsgálat arra a félrevezetőnek látszó előfeltevésre alapoz, miszerint a delta tevékenység a NREM alvás kizárólagos sajátossága, ezért a REM alvásban tapasztalható delta teljesítmény eredete értelmezés híján van (19, 22, 29). Nemrég egy a humán alvás-EEG főkomponens analízisére alapozó vizsgálatban felmerült, hogy a theta frekvenciatartomány elkülönítése az emberi REM alvás EEG-jében mesterkélt (41). A közlemény 1A ábrája ugyanakkor nagyobb delta teljesítményt mutat REM-ben, mint ébrenlétben, különösen a 2-3 Hz-es frekvenciatartományban. Eredményeink arra utalnak, hogy a temporolaterális elvezetésekben a delta tartomány egy jól meghatározott része (a 1,50-3,00 Hz-es sáv) a REM alvás alapvető neurofiziológiai sajátosságának tekinthető, de a NREM alvás delta hullámaitól eltérően nem a thalamocorticális rendszer működéséből, hanem feltehetőleg a hippocampo-neocorticális interakcióból eredeztethető.

Az I. vizsgálat másik fontos eredménye a 0,00-1,25 Hz-es sáv kizárólagos dominanciája a mély NREM alvásban. Ezt egy 0,75-1,00 Hz-es ritmikus tevékenység idézi elő, ami a skalpon is vizuálisan értékelhetően jelen van, és megfelel a NREM alvást jellemző lassú, 1 Hz alatti corticális oszcillációnak. Az 1 Hz alatti oszcillációról állatkísérletekben és humán vizsgálatokban is a közelmúltban mutatták ki, hogy a NREM alvást jellemző delta oszcillációtól elkülönülő frekvenciatartomány (2, 158). A skalp-EEG-től eltérően, a foramen ovale elektródákban a mély NREM alvás során észlelhető 1 Hz alatti oszcilláció kizárólagos jellegű, és nem társul a hagyományosan definiált 1 Hz fölötti delta tartománynak megfelelő aktivitással. Ezt támasztják alá azok a statisztikai adatok, amelyek szerint a 3 Hz fölötti frekvencia-tartományban, a legtöbb sáv szignifikánsan kisebb mértékben van képviselve a mély NREM alvásban, mint egyéb alvás-ébrenlét állapotokban. Tulajdonképpen a 3 Hz fölötti frekvenciasávok varianciájának legnagyobb része, és a szignifikáns kontrasztok zöme a mély NREM alvás alacsony értékeivel magyarázható.

Mivel nem rendelkezünk humán vizsgálati adatokkal az 1 Hz alatti corticális aktivitásnak a mediotemporális felszíni (parahippocampális-hippocampális) jelenlétéről,

megfigyelésünk első bizonyítéka annak, hogy a szóban forgó oszcilláció ezeken a kérgi területeken is megjelenik az emberi NREM alvás során. Megjegyzendő, hogy vizuális értékelés alapján, a skalpon és a foramen ovale elvezetésekben észlelt 1 Hz alatti tevékenység szikronnak látszik. Adataink arra engednek következtetni, hogy a felszíni regisztrálásokról jól ismert, thalamocorticalis eredetű delta tevékenység a mély NREM alvás során háttérbe szorul a mediotemporális régiókban és átadja a helyét ennek a hiperszinkronizált 1 Hz alatti lassú oszcillációnak. Egyedül az alvási orsók rakódnak rá a lassú oszcillációra, annak leszálló száraiban (a negatívból a pozitív irányba történő áthajláskor) némely felvételben. Ez megfelel Steriade (1977) állatkísérleti eredményeinek, aki a mélyelektrodákban pozitív (felszínen negatív) irányú lassú kilengéskor, a corticális neuronok intenzív tüzelése hatására az alvási orsók triggerelését figyelte meg. Eredményeinkből arra lehet következtetni, hogy a delta tevékenységtől (1-4 Hz) eltérően a thalamocorticalis rendszer oszcilláló üzemmódjának másik megnyilvánulása, az alvási orsó a mediotemporális régiókba is eljut. Nem zárható ki természetesen, hogy az alvási orsók a mediotemporális felszínen más mechanizmussal jönnek létre, mint a vertex régióban.

A 3 Hz fölötti frekvenciasávok nem mutatnak jellegzetes állapotspecifikusságot a foramen ovale elektrodákban. Ezeknek a relatív dominanciája a NREM alvás mély szakaszaiban feltűnően alacsony, ami az 1 Hz alatti frekvenciájú oszcilláció már említett kizárólagosságát fejezi ki ebben az alvásállapotban. A 8,00-9,50 Hz-es sáv ugyanakkor tükrözi az alfa tevékenység megjelenését a foramen ovale elektrodákban, hiszen minden összehasonlításban az ébrenlét-csukott szem állapota mutatja a legmagasabb értéket.

### **III.3. II. VIZSGÁLAT: AZ ALVÁS-ÉBRENLET-FÜGGŐ ALACSONYFREKVENCIAJÚ MEDIOTEMPORÁLIS AKTIVITÁS-MINTÁZATOK ÉS A MEMÓRIATELJESÍTMÉNYEK KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA**

#### **III.3.1. Vizsgálati módszerek**

##### *III.3.1.1. Vizsgálati személyek*

A vizsgálatban 13 farmakorezisztens epilepsziás páciens vett részt (4 férfi, 9, nő), akiket az 1998. szeptember és 2000. december közötti időszakban az OPNI-Epilepszia Centrumban foramen ovale elektródákkal vizsgálták ki. A csoport átlag életkora 34,23 év. Jobb temporomediális rohamindulást 4, bal temporomodiálisat 5, és bitemporálisat 4 beteg mutatott.

##### *III.3.1.2. A neuropszichológiai tesztelés, az elektrofiziológiai regisztrálás, az MRI és a statisztikai feldolgozás*

A klinikai kivizsgálás részét képező neuropszichológiai tesztelés napokkal vagy hetekkel megelőzte az elektrofiziológiai regisztrálást, és a verbális, valamint a vizuális memória különböző formáinak teszteléséből állt. A tesztek nem egyeztek meg teljesen, és a klinikai indikációnak, valamint a neuropszichológusok egyéni belátásának függvényében is változtak, így csak azok bemutatására és vizsgálatára kerül sor, amelyek minden vizsgálati személy esetében azonos módon alkalmazásra kerültek.

A verbális memória vizsgálatában a tíz-szó teszt, a vizuális memória vizsgálatában pedig a Rey-Osterrieth-féle komplex ábra képezte az azonos körülmények között alkalmazott és megbízhatóan kvantifikálható eljárást.

A tíz-szó memóriapróbában a vizsgálati személynek 10 egyszerű, hétköznapi magyar szót kellett megtanulnia. Minden személy esetében ugyanaz a lingvisztikai szempontok alapján is összeállított szókészlet hangzott el. A szavakat a neuropszichológus olvasta fel, bemutatási módjuk tehát auditív volt. A szavak között kb. 1 másodpercnyi idő telt el, és a bemutatási sorrend minden személy, minden próbálkozása esetében azonos volt. Minden bemutatást a személy szabad felidézési teljesítményének rögzítése követ. A próbálkozások száma 5. Harminc perccel az utolsó felidézést követően, előzetes figyelmeztetés nélkül a személynek újra föl kellett idéznie a szavakat. A közben eltelt időt más tesztek töltötték ki. A jelen vizsgálatba a verbális

memóriateljesítmények következő mutatói kerültek be: a) felidézett szavak száma az első bemutatást követő azonnali felidézéskor, ami a rövid-távú vagy munkamemória mutatója; b) a tanulási ráta, ami az ötödik felidézéskor visszamondott szavak számának és az első felidézéskor visszamondott szavak számának különbsége (a nagyobb értékek nagyobb tanulási rátát jelentenek); c) az ötödik felidézéskor visszamondott szavak abszolút száma (maximum 10); d) a késleltetett felidézéskor visszamondott szavak száma; e) a késleltetett teljesítmény és az ötödik felidézéskori teljesítmény különbsége, ami az emlékezeti megőrzés mutatója (általában negatív szám, a nagyobb értékek jobb megőrzést fejeznek ki).

A Rey-Osterrieth Komplex ábra tesztben (117) a személyeknek egy mértani alakzatokból álló ábrát kell lerajzolniuk. A megjegyzésre való explicit utalás nélkül először 5 perc elmúltával, majd 30 perc múlva emlékezetük alapján kell lerajzolniuk az ábrát. A teszt pontozási kritériumai objektíven rögzítettek, és a pontozás e kritériumok alapján történt. A vizuális memória kvantifikálása érdekében az 5 perces (rövid távú memória) és 30 perces (hosszú távú memória) késleltetéskor kapott pontszámok mellett, a kettő közötti különbségből számított megőrzési mutató lett a statisztikai adatelemzés tárgya. Utóbbi a verbális memóriában alkalmazott megőrzési mutató analógjaként általában negatív szám, és nagyobb értéke jobb emlékezeti megőrzést fejez ki. A 0 megőrzési mutató ennek megfelelően a teljes megőrzést fejezi ki (a késleltetett és a rövid távú teljesítmények között ezekben az esetekben nincs különbség).

Az elektrofiziológiai regisztrálás módszerei és körülményei megfeleltek az I. vizsgálatban leírtaknak. A statisztikai feldolgozás az I. vizsgálatban említett 6 frekvenciasáv foramen ovale és temporolaterális skalp elektródákhoz tartozó relatív teljesítményértékei, valamint a felsorolt memóriateljesítmények között számított Pearson-féle korrelációból állt. Az  $\alpha = 0,05$  érték képezte a statisztikai szignifikancia küszöbét. Mivel a foramen ovale elektródák elvezetési pontjai egymáshoz igen közel (5 mm) vannak, egy szignifikáns korreláció csak akkor minősült az értelmezés szempontjából is relevánsnak, ha az az azonos oldali elvezetések legalább két pontjában elérte a szignifikanciaszintet. Az életkornak, az MRI-vel mérhető hippocampális sclerosis mértékének és a farmakorezisztens rohamok fennállási idejének hatásait a parciális korreláció módszere útján zártuk ki az elektrofiziológiai mutatók és a memóriateljesítmények közötti összefüggésekből.

A pácienseket egy epilepszia MRI protokoll szerint vizsgáltuk (12), amelynek fő jellegzetességei a hippocampus tengelyére merőleges, koronális T2 proton densitású

(PD)/FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) képek és 3D MP-RAGE (multiplanar rapid acquisition gradient echo) 3 síkban készült vékony rétegű rekonstrukciós képek voltak. A hippocampális sclerosist a magas T2 és PD/FLAIR jelintenzitás, az alacsony T1 jelintenzitás, az elmosódott belső szerkezet, valamint a térfogatvesztés alapján becsültük fel. Mivel nem volt lehetőségünk volumetria véghezvitelére, a patológia kiterjedésének megállapításakor megszoroztuk a patológiás jeleket mutató szeletek számát a szeletek szélességének és a szeletek közötti távolságnak az összegével. A hippocampus patológiájának mértékét a patológiás jeleket mutató részek az egészhez viszonyított százalékos arányában fejeztük ki.

A rohamindító oldal szerinti csoportok összehasonlításának módszerét az egyszempontos variancia-analízis képezte. Amennyiben az egyes alvás-ébrenlét állapotok és a memóriateljesítmények közötti korrelációk az I. vizsgálatban nem elemzett összehasonlításokat vetettek föl, azokat szintén egyszempontos variancia-analízissel, valamennyi foramen ovale elektródához tartozó érték felhasználása útján végeztük.

### **III.3.2. A II. vizsgálat eredményei**

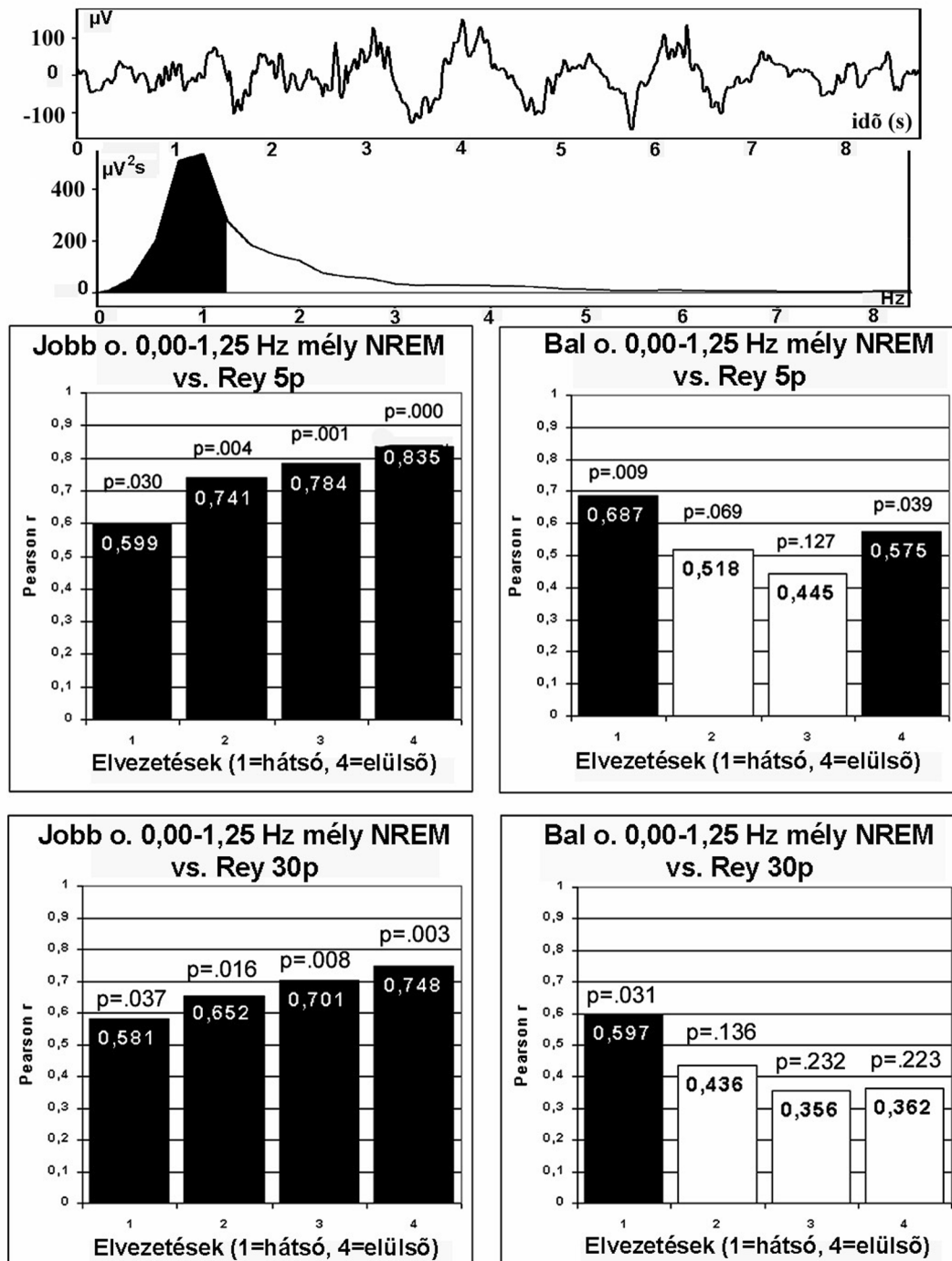
#### *III.3.2.1. A 0,00-1,25 Hz-es sáv*

A 0,00-1,25 Hz-es sávban a mély NREM alvás és a fázisos REM alvás mutatott szignifikáns és a kritériumoknak megfelelő korrelációt a memóriateljesítmények egyes formáival. A mély NREM alvás során, a jobb oldali foramen ovale elektródákban mért 0,00-1,25 Hz-es aktivitás relatív teljesítménysűrűsége pozitívan korrelált a rövid távú és a hosszú távú vizuális memóriateljesítményekkel. Ezzel szemben a baloldali foramen ovale elektródák, mély NREM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítményértékei a jobb oldaliaknál sokkal kisebb mértékű összefüggést mutattak a vizuális memóriával (III.1. táblázat és III.1. ábra).

*III.1. táblázat. A 0,00-1,25 Hz-es sáv relatív teljesítményértékeinek korrelációja a memóriával. VMM = verbális munkamemória; VTR = verbális tanulási ráta; VMEG = verbális megőrzés; VTA = verbális tanulás abszolút mutatója; REY\_5p = Rey-Osterrieth teszt eredménye az 5 perces késleltetési helyzetben; REY\_30p = Rey-Osterrieth teszt eredménye a 30 perces késleltetési helyzetben; Rey\_MEG = Rey-Osterrieth tesztből számított megőrzési mutató; É-Ny = ébrenlét-nyitott szem; É-Cs = ébrenlét-csukott szem; NREM2 = felszínes lassú-hullámú alvás; NREM3,4 = mély lassú-hullámú alvás; REM-To – tónusos REM periódusok; REM-Fá = fázisos REM periódusok; FO1-8 = foramen ovale elektródák (1-4 jobb hátsó-elülső, 5-8 bal hátsó-elülső); \*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$*

	VMM	VTR	VMEG	VTA	REY_5p	REY_30p	REY_MEG
É-NY-FO1	0,201994	0,021537	0,262968	0,284373	0,194216	0,281257	0,170876
É-NY-FO2	0,196773	0,049778	0,146529	0,201224	0,199465	0,169814	-0,07323
É-NY-FO3	0,113419	0,034054	-0,08359	0,068114	0,094826	0,021323	-0,14909
É-NY-FO4	0,052598	-0,07943	-0,24883	-0,01215	-0,22621	-0,26476	-0,0213
É-NY-FO5	0,388032	-0,5098	-0,24198	-0,06612	0,071765	-0,00496	-0,13662
É-NY-FO6	0,306086	-0,27919	-0,5109	-0,09405	-0,106	-0,20343	-0,14793
É-NY-FO7	0,25679	-0,3918	-0,54737	-0,16696	-0,07262	-0,19115	-0,20141
É-NY-FO8	0,414346	-0,0842	-0,31592	0,243032	0,146264	0,067414	-0,14182
É-CS-FO1	-0,08697	-0,07102	-0,11568	-0,14927	-0,11803	-0,05811	0,164018
É-CS-FO2	0,004591	-0,06332	-0,18869	-0,14968	-0,09263	-0,11743	-0,01124
É-CS-FO3	-0,10739	-0,03245	-0,36835	-0,26839	-0,15944	-0,21814	-0,0802
É-CS-FO4	-0,08896	-0,0075	-0,57411*	-0,28742	-0,24543	-0,34031	-0,13846
É-CS-FO5	-0,06111	-0,12985	-0,42439	-0,21182	-0,38717	-0,32156	0,222342
É-CS-FO6	-0,06445	-0,05815	-0,55604*	-0,30073	-0,22972	-0,30825	-0,10094
É-CS-FO7	-0,06004	-0,13483	-0,55156	-0,20254	-0,48961	-0,46971	0,153943
É-CS-FO8	-0,16323	0,092521	-0,51672	-0,16677	-0,4129	-0,36743	0,191665
NREM2-FO1	-0,20985	-0,08144	-0,34967	-0,36219	-0,24973	-0,32032	-0,08144
NREM2-FO2	-0,26191	-0,04708	-0,34753	-0,38113	-0,29868	-0,3658	-0,07393
NREM2-FO3	-0,29153	-0,10408	-0,39392	-0,47266	-0,29853	-0,39344	-0,14285
NREM2-FO4	-0,21102	-0,25143	-0,6039*	-0,5118	-0,39271	-0,50227	-0,15977
NREM2-FO5	-0,07191	-0,03774	-0,31742	-0,21781	-0,23616	-0,24954	0,033305
NREM2-FO6	-0,13572	-0,03989	-0,38861	-0,30576	-0,25788	-0,3265	-0,07587
NREM2-FO7	0,000362	-0,15704	-0,35514	-0,21917	-0,30764	-0,30834	0,079746
NREM2-FO8	-0,0601	-0,22684	-0,72652**	-0,37079	-0,33491	-0,43587	-0,13105
NREM3,4-FO1	0,018531	0,167877	0,3855	0,204667	0,599697*	0,581078*	-0,14807
NREM3,4-FO2	0,047914	0,026124	0,317228	0,080658	0,741383***	0,652559*	-0,31548
NREM3,4-FO3	0,048134	0,040596	0,332006	0,099013	0,784842***	0,701564**	-0,31155
NREM3,4-FO4	0,210425	-0,11383	0,249701	0,138591	0,835757**	0,748155**	-0,32175
NREM3,4-FO5	-0,05612	0,200302	0,360749	0,127892	0,687962	0,59772*	-0,3096
NREM3,4-FO6	-0,12516	0,230376	0,202711	0,073581	0,518626	0,436719	-0,25874
NREM3,4-FO7	-0,21084	0,152891	0,234033	-0,00097	0,445693	0,356325	-0,25268
NREM3,4-FO8	-0,16541	-0,0796	0,141059	-0,20113	0,57573*	0,362604	-0,52636
REM-TO-FO1	0,097816	0,013364	0,382932	0,252753	-0,03114	0,113051	0,312416
REM-TO-FO2	-0,04333	-0,30767	-0,37653	-0,30728	-0,2807	-0,35594	-0,10685
REM-TO-FO3	0,00903	0,013079	-0,19767	-0,03899	-0,01458	-0,02196	0,004745
REM-TO-FO4	0,193284	-0,33114	-0,60458*	-0,12033	-0,05248	-0,1228	-0,11213
REM-TO-FO5	0,180054	0,08177	-0,02534	0,308175	-0,44084	-0,225	0,561363*
REM-TO-FO6	0,30727	0,274352	-0,39553	0,390584	-0,31391	-0,17648	0,392972
REM-TO-FO7	0,202403	0,031894	-0,06486	0,343708	-0,34815	-0,11633	0,583314*
REM-TO-FO8	0,175105	0,210984	-0,45995	0,256815	-0,29353	-0,21314	0,264128
REM-FÁ-FO1	0,053464	0,288799	0,401279	0,314301	0,021969	0,193199	0,374914
REM-FÁ-FO2	0,131274	0,257379	0,311245	0,267787	0,081312	0,143591	0,138667
REM-FÁ-FO3	0,197495	0,368349	0,251231	0,383126	0,230742	0,311584	0,163293
REM-FÁ-FO4	0,408116	0,223171	-0,07384	0,49542	0,293968	0,3631	0,149924
REM-FÁ-FO5	0,358035	0,267832	0,382632	0,614776*	0,09055	0,375627	0,616333*
REM-FÁ-FO6	0,356014	0,390793	0,32811	0,551429	0,362624	0,498482	0,274979
REM-FÁ-FO7	0,348181	0,303923	0,174093	0,640712*	-0,02409	0,252581	0,629815*
REM-FÁ-FO8	0,32872	0,47363	0,225499	0,648957*	0,137367	0,366551	0,505387

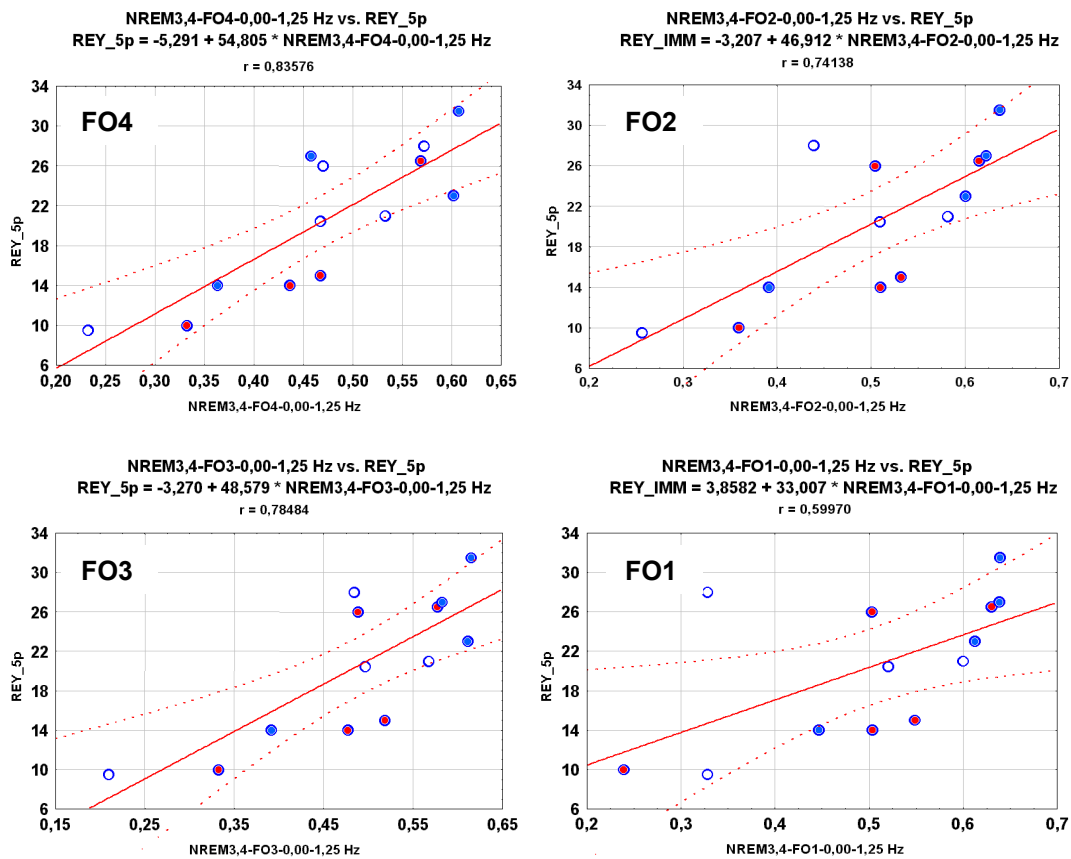




III.1. ábra. A Rey-Osterrieth teszt eredményeivel korreláló mély NREM alvás közbeni parahippocampális-hippocampális elektromos aktivitásmintázat és a megfelelő spektrális tartomány szemléltetése. A fekete terület azt a sávot jelzi, amelyiknek a relatív teljesítményértéke összefügg a rövid és hosszú távú vizuális memóriával. A fekete oszlopok  $p < 0,05$  szinten szignifikáns korrelációkat jelentenek.

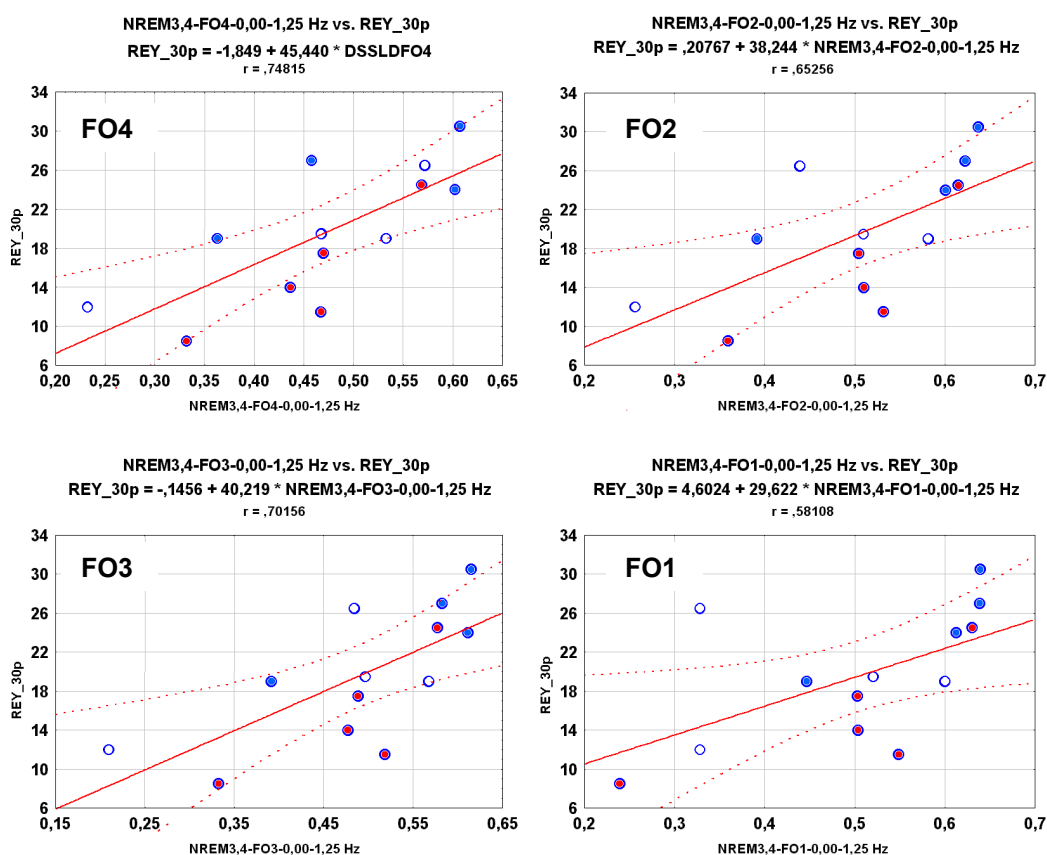
A korreláció szignifikanciája a korrelációs pontdiagramokból is megerősítést nyert.

Ezek kizárják a kiugró esetek által előidézett hatás lehetőségét (III.2. és III.3. ábra).



III.2. ábra. Korrelációs pontdiagrammok a jobb oldali foramen ovale elektródákkal mély NREM alvásban regisztrált 0,00-1,25 Hz-es aktivitás relatív teljesítménye és a Rey-Osterrieth teszt rövid távú vizuális memória pontszámai között. FO1-4 – jobb oldali foramen ovale elektródák (1-es hátsó, 4-es elülső). A kék pontok a jobb temporális rohamindulású, a pirosak a bal temporális rohamindulású, a kitöltetlenek pedig a bitemporális rohamindulású páciensek. A 0,05 szinten szignifikáns korrelációk regressziós egyenese és 95%-os konfidenciaintervalluma piros színű. A korreláció a jobb elülső elvezetési pontnál (FO4) a legerősebb és a hátsó (FO1) elvezetési pontig progresszíven csökken.

A korrelációs pontdiagramokon a jobb temporomediális, a bal temporomediális és a bitemporális rohamindulású páciensek nem különültek el. Az életkor nem magyarázza ezeket az összefüggéseket, mivel a Rey-Osterrieth teszt pontszámai az életkorral való korrelációi nem érik el a szignifikanciaszintet ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,070$  a rövid távú vizuális memória pontszámokra és  $r = -0,048$ ;  $p = 0,091$  a hosszú távú vizuális memória pontszámokra vonatkozóan). Továbbá a jobb oldali foramen ovale elektródák mély NREM alvásban regisztrált 0,00-1,25 Hz-es aktivitásának relatív teljesítményei és a vizuális memória pontszámok közötti parciális korrelációk az életkor hatásának kizárása esetén is szignifikánsak maradnak az elülső elvezetési pontokban (III.2. táblázat).



III.3. ábra. Korrelációs pontdiagramok a jobb oldali foramen ovale elektródákkal mély NREM alvásban regisztrált 0,00-1,25 Hz-es aktivitás relatív teljesítménye és a Rey-Osterrieth teszt hosszú távú vizuális memória pontszámai között. FO1-4 – jobb oldali foramen ovale elektródák (1-es hátsó, 4-es elülső). A kék pontok a jobb temporális rohamindulású, a pirosok a bal temporális rohamindulású, a kitöltetlenek pedig a bitemporális rohamindulású páciensek. A 0,05 szinten szignifikáns korrelációk regressziós egyenese és 95%-os konfidenciaintervalluma piros színű. A korreláció a jobb elülső elvezetési pontnál (FO4) a legerősebb és a hátsó (FO1) elvezetési pontig progresszíven csökken.

A farmakorezisztens rohamok fennállásának ideje szintén befolyással lehet a parahippocampális-hippocampális alvás-EEG-re és a memóriára. Ez a változó negatívan korrelált a mély NREM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es aktivitás relatív teljesítményével mind a négy jobb és egy bal oldali foramen ovale elektródában (III.3. táblázat). A rohamok fennállásának ideje és a Rey-Osterrieth teszt pontszámai közötti enyhe negatív korreláció ugyanakkor nem éri el a szignifikancia szintjét:  $r = -0,37$  a rövid és hosszú távú pontszámokra egyaránt. Amennyiben azonban parciális korrelációval kizárjuk az epilepsziás rohamok fennállási idejének változóját a mély NREM alvás közbeni jobb parahippocampális-hippocampális 1,25 Hz alatti tevékenység-vizuális memória

összefüggésből, úgy a négy elevezetési pontból háromnál szignifikáns marad a korreláció anélkül, hogy a lokalizációs mintázatban jelentkező elülső dominancia megváltozna (III.4. táblázat).

III.2. táblázat. Parciális korrelációs koefficiensek ( $r_p$ ) a mély NREM alvásban a jobb foramen ovale elvezetésekben regisztrált 0,00-1,25 Hz-es tevékenység és a vizuális memória között, az életkor kontrollja mellett. REY\_5p = Rey-Osterrieth teszt eredménye az 5 perces késleltetési helyzetben; REY\_30p = Rey-Osterrieth teszt eredménye a 30 perces késleltetési helyzetben; FO1-4 – jobb oldali foramen ovale elektródák (FO4 – elülső, FO1 – hátsó)

Memória mutatója	REY_5p		REY_30p	
	$r_p$	P	$r_p$	p
FO4	0,767246	0,003584	0,650768	0,021920
FO3	0,689906	0,013033	0,579169	0,048454
FO2	0,628563	0,028585	0,514217	0,087200
FO1	0,430464	0,162447	0,420041	0,173997

Vagyis a farmakorezisztens rohamok fennállásának ideje sem magyarázza a mély NREM alvás alatti 1 Hz körüli tevékenység jobb mediotemporális régióban regisztrált relatív teljesítménye és a vizuális memória közötti kapcsolatot.

III.3. táblázat. A mély NREM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítmények korrelációja a farmakorezisztens rohamok fennállásának idejével. FO1-8 - foramen ovale elektródák (1-4 jobb hátsó-elülső, 5-8 bal hátsó-elülső)

	FO1	FO2	FO3	FO4	FO5	FO6	FO7	FO8
r	-0,5861	-0,583	-0,6384	-0,5617	-0,5761	-0,4463	-0,5301	-0,3939
N	N = 13	N = 13	N = 13	N = 13	N = 13	N = 13	N = 13	N = 13
p	p = 0,035	p = 0,036	p = 0,019	p = 0,046	p = 0,039	p = 0,126	p = 0,062	p = 0,183

III.4. táblázat. Parciális korrelációs koefficiensek ( $r_p$ ) a mély NREM alvásban a jobb oldali foramen ovale elvezetésekben regisztrált 0,00-1,25 Hz-es aktivitás és a vizuális memória között, a farmakorezisztens rohamok fennállási idejének kontrollja mellett. REY\_5p = Rey-Osterrieth teszt eredménye az 5 perces késleltetési helyzetben; REY\_30p = Rey-Osterrieth teszt eredménye a 30 perces késleltetési helyzetben; FO1-4 – jobb oldali foramen ovale elektródák (FO4 – elülső, FO1 – hátsó)

Memória mutatója	REY_5p		REY_30p	
	$r_p$	p	$r_p$	p
FO4	0,813492	0,001287	0,701948	0,010936
FO3	0,762105	0,003960	0,649315	0,022318
FO2	0,692119	0,012627	0,577500	0,049259
FO1	0,503476	0,095173	0,482499	0,112125

A hippocampus MRI-vel mérhető patológiája (a hippocampális sclerosis mértéke)

szintén befolyással lehet a memóriateljesítményre. A jobb oldali foramen ovale elektródákban mély NREM alvás közben regisztrált 0,00-1,25 Hz-es tevékenység és a vizuális memória közötti korreláció azonban a jobb hippocampusban észlelt hippocampális sclerosis változójának statisztikai kontrollja mellett is szignifikáns maradt (III. 5. táblázat).

III.5. táblázat. Parciális korrelációs koefficiensek ( $r_p$ ) a mély NREM alvásban a jobb foramen ovale elvezetésekben regisztrált 0,00-1,25 Hz-es tevékenység és a vizuális memória között, a jobb hippocampális sclerosis mértékének kontrollja mellett. REY\_5p = Rey-Osterrieth teszt eredménye az 5 perces késleltetési helyzetben; REY\_30p = Rey-Osterrieth teszt eredménye a 30 perces késleltetési helyzetben; FO1-4 – jobb oldali foramen ovale elektródák (FO4 – elülső, FO1 – hátsó)

Memória mutatója	REY_5p		REY_30p	
	$r_p$	p	$r_p$	p
FO4	0,868461	0,000248	0,806093	0,001543
FO3	0,836425	0,000696	0,785318	0,002473
FO2	0,789606	0,002253	0,729537	0,007084
FO1	0,638605	0,025412	0,650925	0,021878

A páciensek rohamindító oldal szerinti csoportosítása nem idézett elő szignifikáns különbségeket a Rey-Osterrieth teszt 5 perces és 30 perces késleltetési eredményeiben [ $F(2, 10) = 0,63$ ;  $p = 0,54$  az 5 perces és  $F(2, 10) = 3,33$ ;  $p = 0,07$  a 30 perces késleltetésre]. A 30 perces késleltetési eredmények ugyanakkor tendenciaszerű hatást mutatnak a bal temporális epilepsziában tapasztalható gyengébb teljesítményre, és a bitemporális esetekkel összevont csoportnak a jobb temporálissal szemben végzett kontraszt-analízise már szignifikáns értéket ad:  $F(1, 10) = 5,24$ ;  $p < 0,05$ . Vagyis a bal temporomodiális területek érintettsége esetén (bal temporális és bitemporális epilepsziában) 30 perces késleltetéskor gyengébb teljesítmény jelentkezik, mint a csak jobb temporomediális érintettséget mutató epilepsziákban. A jobb parahippocampális-hippocampális 1,25 Hz alatti frekvenciájú elektromos aktivitás relatív teljesítménye a mély NREM alvásban nem különbözik szignifikánsan a rohamindító oldal függvényében:  $F(2, 10) = 0,29$ ;  $0,89$ ;  $1,02$  és  $1,23$  a jobb elülső foramen ovale elvezetéstől a hátsó irányába haladva (minden esetben  $p > 0,05$ ).

Az 1,25 Hz alatti elektromos tevékenységnek a vizuális memóriával való összefüggése nem korlátozódik a parahippocampális-hippocampális struktúrákra vagy a mediotemporális felszínre. A temporolaterális skalp elvezetésekben ugyanis szintén szignifikáns korrelációt tapasztaltunk a 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítmény és a Rey-

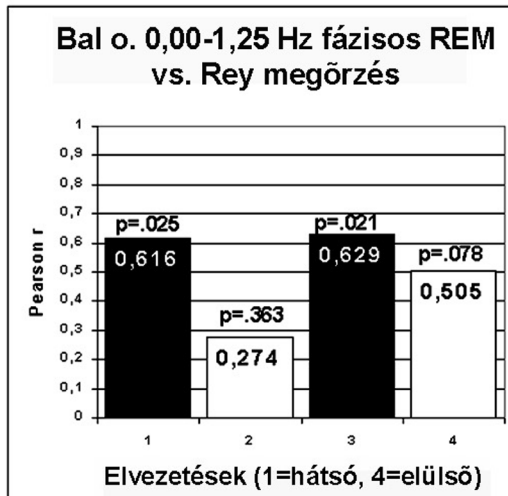
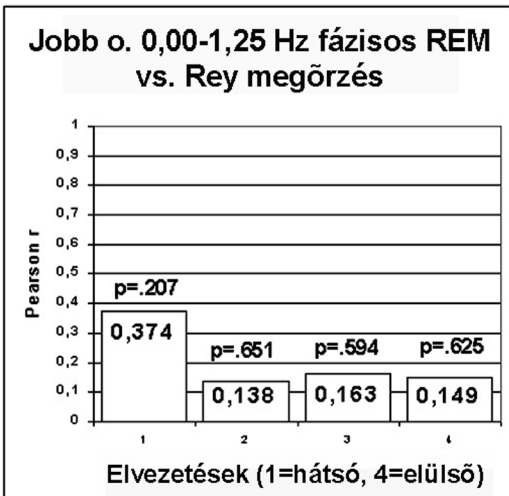
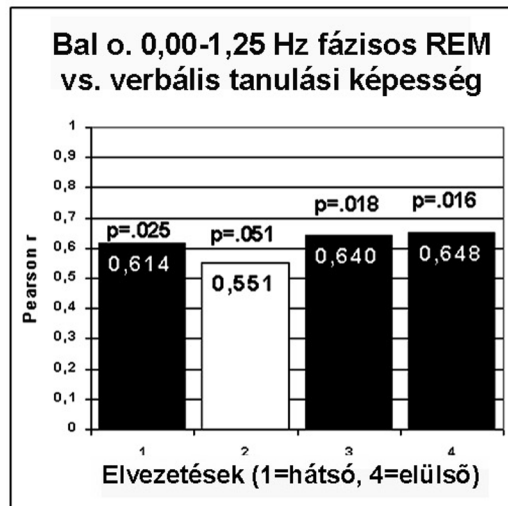
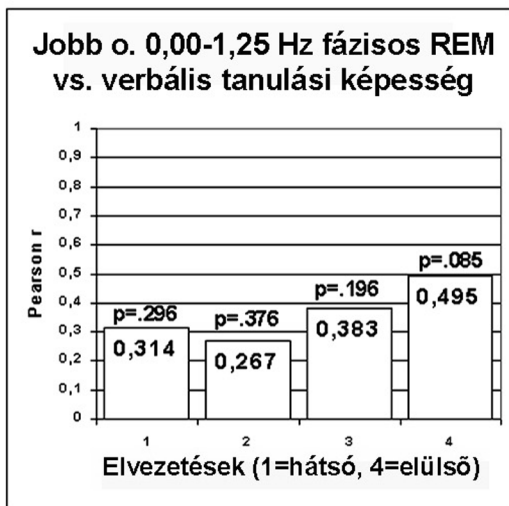
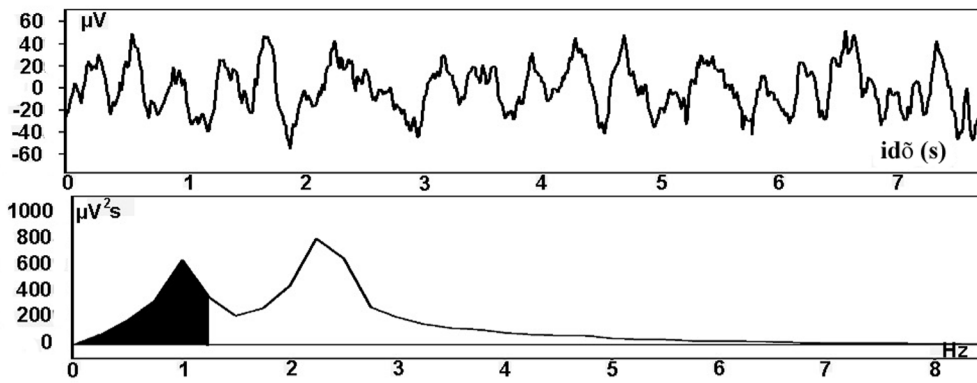
Osterrieth teszt pontszámai között. A korrelációk viszont a temporomediális felszínen tapasztaltnál szemben nem mutattak féltekei lateralításra utaló mintázatot, vagyis mindkét oldalon (a T3 és T4 elektródában egyaránt) szignifikánsak voltak (III. 6. táblázat).

III.6. táblázat. A mély NREM alvás alatt a temporolaterális elvezetésekben regisztrált 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítményértékek korrelációi a rövid- és hosszú távú vizuális memória pontszámokkal. REY\_5p = Rey-Osterrieth teszt eredménye az 5 perces késleltetési helyzetben; REY\_30p = Rey-Osterrieth teszt eredménye a 30 perces késleltetési helyzetben; T3 = bal oldali temporolaterális elektróda; T4 = jobb oldali temporolaterális elektróda

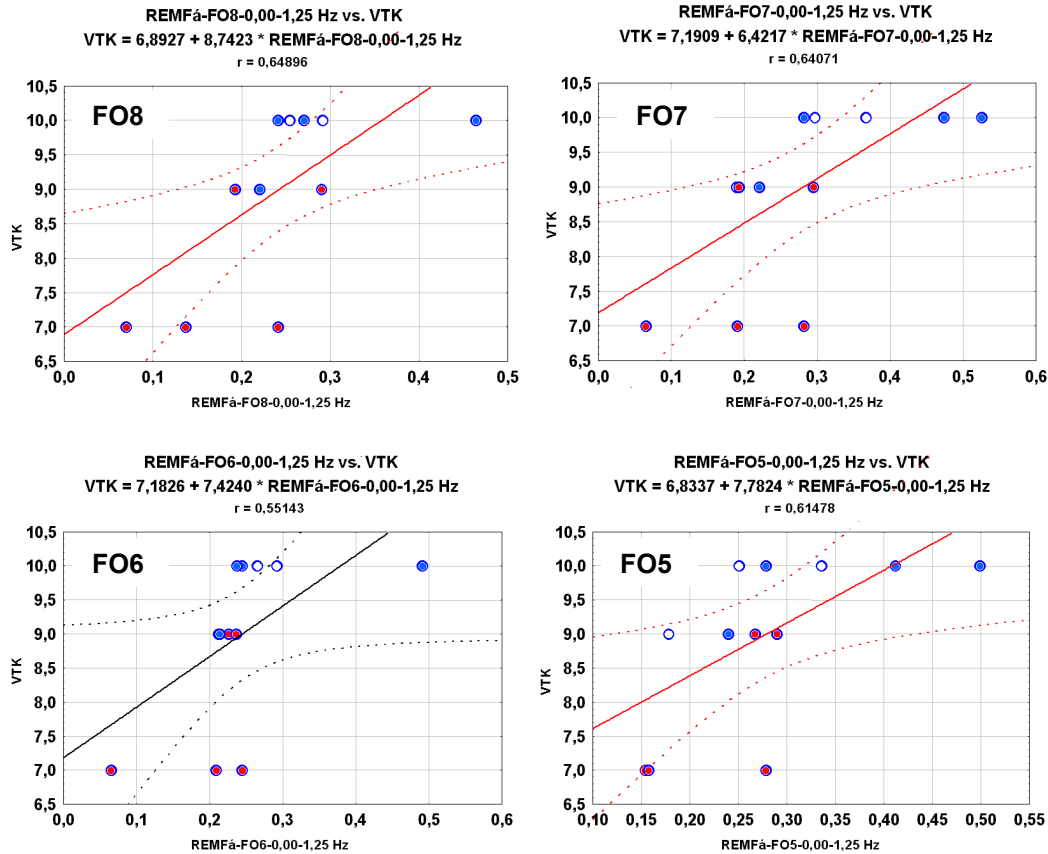
Statisztikai mutató	REY_5p		REY_30p	
	r	p	r	p
T3	0,8319	p = ,000	0,7775	p = ,002
T4	0,7908	p = ,001	0,6888	p = ,009

Az életkor hatásának parciális korrelációs számításával való kizárása után az összefüggés szignifikáns marad a rövid távú vizuális memóriával ( $r_p = 0,69$ ;  $p < 0,02$  a T4 és  $r_p = 0,79$ ;  $p < 0,002$  a T3 elektródára vonatkozóan) és a hosszú távú vizuális memóriával a bal temporolaterális elektródában ( $r_p = 0,56$ ;  $p = 0,058$  a T4 és  $r_p = 0,72$ ;  $p < 0,008$  a T3 elektródára vonatkozóan). A farmakorezisztens rohamok fennállási idejének statisztikai kontrollja szintén nem befolyásolja számottevően az összefüggést. A rövid távú vizuális memória esetében:  $r_p = 0,77$ ;  $p < 0,004$  a T4 elektródára és  $r_p = 0,81$ ,  $p < 0,002$  a T3 elektródára. A hosszú távú vizuális memória esetében:  $r_p = 0,63$ ;  $p < 0,03$  a T4 és  $r_p = 0,75$ ;  $p < 0,005$  a T3 elektródára.

A 0,00-1,25 Hz-es sávban a fázisos REM alvás is összefüggést mutat a memóriateljesítmények egyes formáival. Szignifikáns pozitív korreláció van egyrészt a bal oldali parahippocampális-hippocampális elektromos aktivitás fázisos REM alvás közbeni 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítménye és a verbális tanulási képesség között, valamint ugyanezen elektrofiziológiai mutató és a Rey-Osterrieth teszt megőrzési mutatója között (III.4. ábra). Előbbi az ötödik tanulási próba után felidézett szavak számát, utóbbi pedig a hosszú távú (30 perces) és rövid távú (5 perces) vizuális memóriák közötti különbségeket fejezi ki (ld. a módszertani fejezet megfelelő részeit).



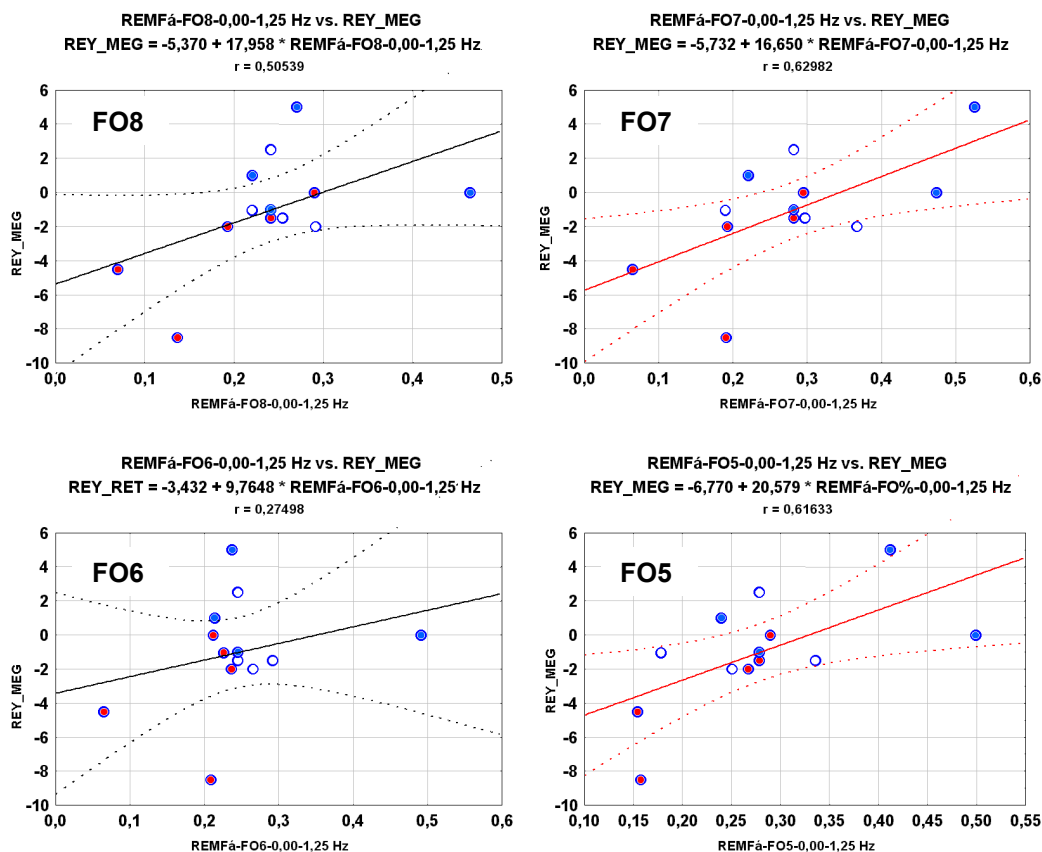
III.4. ábra. A verbális tanulási képességgel és a Rey-Osterrieth teszt megőrzési mutatójával korreláló fázisos REM alvás közbeni parahippocampális-hippocampális elektromos aktivitásmintázat és a megfelelő spektrális tartomány szemléltetése. A fekete terület azt a sávot jelzi, amelyiknek a relatív teljesítményértéke összefügg a rövid és hosszú távú vizuális memóriával. A fekete oszlopok  $p < 0,05$  szinten szignifikáns korrelációkat jelentenek.



III.5. ábra. Korrelációs pontdiagramok a bal oldali foramen ovale elektródákkal fázisos REM alvásban regisztrált 0,00-1,25 Hz-es aktivitás relatív teljesítménye és a verbális tanulási képesség között. FO5-8 – bal oldali foramen ovale elektródák (5-ös hátsó, 8-as elülső). VTK – verbális tanulási képesség. A kék pontok a jobb temporális rohamindulású, a pirosak a bal temporális rohamindulású, a kitöltetlenek pedig a bitemporális rohamindulású páciensek. A 0,05 szinten szignifikáns korrelációk regressziós egyenese és 95%-os konfidenciaintervalluma piros színű.

Ezzel az összefüggéssel kapcsolatban is megvizsgáltuk egyéb szóba jövő tényezők hatását. Az életkor nem függ össze a verbális tanulási képességgel ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,70$ ), és a parciális korrelációs koefficiensek értékei szerint nem befolyásolja a fázisos REM alvás 0,00-1,25 Hz-es tevékenységének a verbális tanulással való kapcsolatát (III.7. táblázat). Ugyanez vonatkozik a Rey-Osterrieth teszt megőrzési mutatójára: ez sem korrelál az életkorral ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,58$ ), és a fázisos REM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es aktivitással való összefüggését az életkor nem befolyásolja (III.7. táblázat).





III.6. ábra. Korrelációs pontdiagramok a bal oldali foramen ovale elektródákkal fázisos REM alvásban regisztrált 0,00-1,25 Hz-es aktivitás relatív teljesítménye és a Rey-Osterrieth test megőrzési mutatója között. FO5-8 – bal oldali foramen ovale elektródák (5-ös hátsó, 8-as elülső). REY\_MEG – a Rey-Osterrieth test megőrzési mutatója. A kék pontok a jobb temporális rohamindulású, a pirosak a bal temporális rohamindulású, a kitöltetlenek pedig a bitemporális rohamindulású páciensek. A 0,05 szinten szignifikáns korrelációk regressziós egyenese és 95%-os konfidenciaintervalluma piros színű.

III.7. táblázat. Parciális korrelációs együtthatók ( $r_p$ ) a fázisos REM alvásban a bal foramen ovale elvezetésekben regisztrált 0,00-1,25 Hz-es tevékenység és a memória között, az életkor kontrollja mellett. FO5-8 – bal oldali foramen ovale elektródák (FO8 – elülső, FO5 – hátsó)

Memória mutatója	Verbális tanulási képesség		Rey-Osterrieth megőrzés		
	Statisztikai mutató	$r_p$	p	$r_p$	p
FO8		0,659350	0,019676	0,505689	0,093492
FO7		0,635597	0,026334	0,664236	0,018477
FO6		0,559402	0,058611	0,273585	0,389549
FO5		0,608612	0,035721	0,654819	0,020839

A farmakorezisztens rohamok fennállási ideje, az életkorhoz hasonlóan nem korrelált szignifikánsan a verbális tanulással és a Rey-Osterrieth test megőrzési mutatójával ( $r = -0,18$ ;  $p = 0,54$  és  $r = 0,09$ ,  $p = 0,74$ ), és nem befolyásolta a fázisos REM alvás 1,25 Hz

alatti aktivitásának a memóriával való összefüggését (III.8. táblázat).

III.8. táblázat. Parciális korrelációs koefficiensek ( $r_p$ ) a fázisos REM alvásban a bal foramen ovale elvezetésekben regisztrált 0,00-1,25 Hz-es tevékenység és a memória között, a farmakorezisztens rohamok fennállási idejének kontrollja mellett. FO5-8 – bal oldali foramen ovale elektródák (FO8 – elülső, FO5 – hátsó)

Memória mutatója	Verbális tanulási képesség		Rey-Osterrieth megőrzés		
	Statisztikai mutató	$r_p$	p	$r_p$	p
FO8		0,649930	0,022149	0,514989	0,086645
FO7		0,630846	0,027840	0,655536	0,020652
FO6		0,566669	0,054719	0,273513	0,389679
FO5		0,604177	0,037465	0,641791	0,024461

A bal oldali hippocampális sclerosis statisztikai kontrollja kismértékben csökkenti a korrelációkat. A verbális tanulási képesség és a bal oldali parahippocampális-hippocampális aktivitás fázisos REM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítménye közötti korreláció így is szignifikáns marad a foramen ovale elektródák elülső elvezetési pontjainál. A Rey-Osterrieth teszt megőrzési mutatója azonban csak tendenciaszerűen korrelál a bal oldali parahippocampális-hippocampális aktivitás fázisos REM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítményével a hippocampális sclerosis változójának statisztikai kontrollja mellett (III. 9. táblázat).

III.9. táblázat. Parciális korrelációs koefficiensek ( $r_p$ ) a fázisos REM alvásban a bal foramen ovale elvezetésekben regisztrált 0,00-1,25 Hz-es tevékenység és a memória között, a bal oldali hippocampális sclerosis kontrollja mellett. FO5-8 – bal oldali foramen ovale elektródák (FO8 – elülső, FO5 – hátsó)

Memória mutatója	Verbális tanulási képesség		Rey-Osterrieth megőrzés		
	Statisztikai mutató	$r_p$	p	$r_p$	p
FO8		0,639124	0,025255	0,475777	0,117953
FO7		0,580059	0,048028	0,581943	0,047135
FO6		0,562061	0,057165	0,252735	0,428052
FO5		0,561174	0,057645	0,572896	0,051531

A REM alvást jellemző 1,50-3,00 Hz-es aktivitás mellett (ld. I. vizsgálat) a spektrális görbék minden esetben egy másodlagos, 1 Hz körüli csúcsot is kirajzolnak (III. 4. ábra). Ezt tranziens, nem-ritmusos, szabálytalan morfológiájú hullámok idézik elő. A 0,00-1,25 Hz-es frekvenciasáv relatív teljesítményértéke csak a fázisos REM alvászakaszokban korrelál a verbális tanulással. A fázisos REM alvásban ugyanakkor magasabb is a 0,00-1,25 Hz-es sáv relatív teljesítménye, mint tónusos REM alvásban:

$F(1, 123) = 21,38; p < 0,00001$ .

A verbális tanulás szignifikáns mértékben különbözött a rohamindító oldal függvényében. Variancia-analízissel  $F(2, 10) = 9,28; p < 0,006$ . A hatásért a post-hoc Scheffé teszt alapján a bal temporális rohamindulású páciensek alacsonyabb teljesítménye felelős ( $p < 0,02$  a jobb temporális és a bitemporális csoporttal összehasonlítva), ami a korrelációs pontdiagramokból is leolvasható (III.5. ábra).

A Rey-Osterrieth teszt megőrzési mutatója és a fázisos REM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es tevékenység relatív teljesítménye nem különböztek szignifikánsan a rohamindító oldal függvényében:  $F(2, 10) = 3,06; p = 0,09$  a Rey-Osterrieth megőrzési mutatóra és  $F(2, 10) = 2,06; 2,80; 1,64; 2,56$ , a bal oldali foramen ovale elektróda elvezetési pontjaira vonatkozóan elülső-hátsó irányban (minden esetben  $p > 0,05$ ).

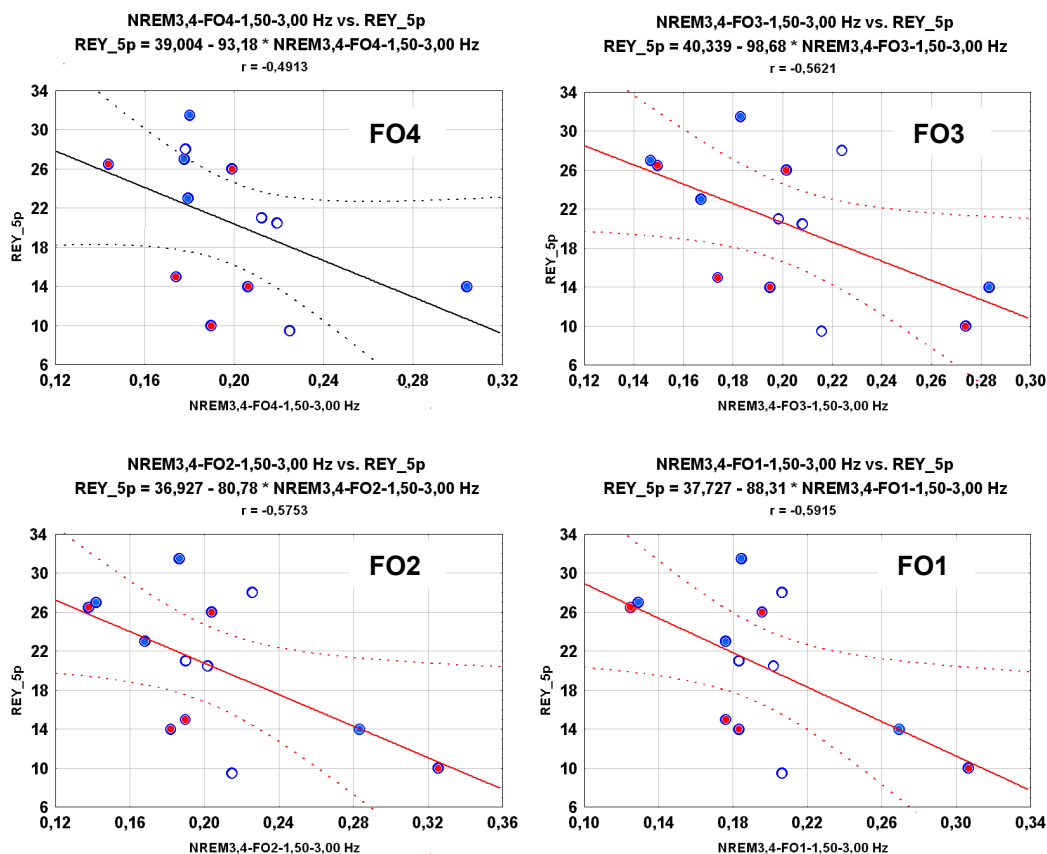
A fázisos REM alvászakaszok 0,00-1,25 Hz-es sáv relatív teljesítményének a verbális tanulással és a Rey-Osterrieth teszt megőrzési mutatójával való pozitív korrelációja csak a parahippocampális-hippocampális elvezetésekben jelentkezett és nem volt kimutatható a temporolaterális skalp elektródákban. A T3 és T4 elektródákra  $r = 0,26$  illetve  $0,32$  a verbális tanulással való korreláció. Ugyancsak a T3 és T4 elektródákra  $r = 0,14$  illetve  $0,17$  a Rey-Osterrieth teszt megőrzési mutatójával (mind a négy esetben  $p > 0,1$ ).

### III.3.2.2. A 1,50-3,00 Hz-es sáv

Mély NREM alvásban a jobb oldali foramen ovale elektródák 1,50-3,00 Hz-es relatív teljesítményértéke negatívan korrelál a Rey-Osterrieth teszt rövid távú vizuális memória pontszámaival. A hosszú távú (30 perces késleltetéskor mért) vizuális memóriapontszámokkal észlelt negatív korreláció csak az egyik (bal oldali) elvezetésben érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (III. 10. táblázat és III. 7. ábra).

	REY_5p	REY_30p
FO1	-0,59148*	-0,52933
FO2	-0,57532*	-0,52557
FO3	-0,56209*	-0,46201
FO4	-0,49132	-0,27792
FO5	-0,66972*	-0,57185*
FO6	-0,3802	-0,34523
FO7	-0,47236	-0,35797
FO8	-0,42847	-0,23941

III.10. táblázat. A mély NREM alvásban foramen ovale elektródákkal regisztrált elektromos tevékenység 1,50-3,00 Hz-es relatív teljesítményértékeinek korrelációja a Rey-Osterrieth teszt pontszámaival. REY\_5p = Rey-Osterrieth teszt eredménye az 5 perces késleltetési helyzetben; REY\_30p = Rey-Osterrieth teszt eredménye a 30 perces késleltetési helyzetben; FO1-8 = foramen ovale elektródák (1-4 jobb hátsó-elülső, 5-8 bal hátsó-elülső); \*  $p < 0,05$



III.7. ábra. Korrelációs pontdiagramok a jobb oldali foramen ovale elektródákkal mély NREM alvásban regisztrált 1,50-3,00 Hz-es aktivitás relatív teljesítménye és a Rey-Osterrieth teszt rövid távú vizuális memória pontszámai ( $REY_5p$ ) között. FO1-4 – jobb oldali foramen ovale elektródák (1-es - hátsó, 4-es - elülső). A kék pontok a jobb temporális rohamindulású, a pirosak a bal temporális rohamindulású, a kitöltetlenek pedig a bitemporális rohamindulású páciensek. A 0,05 szinten szignifikáns korrelációk regressziós egyenese és 95%-os konfidenciaintervalluma piros színű.

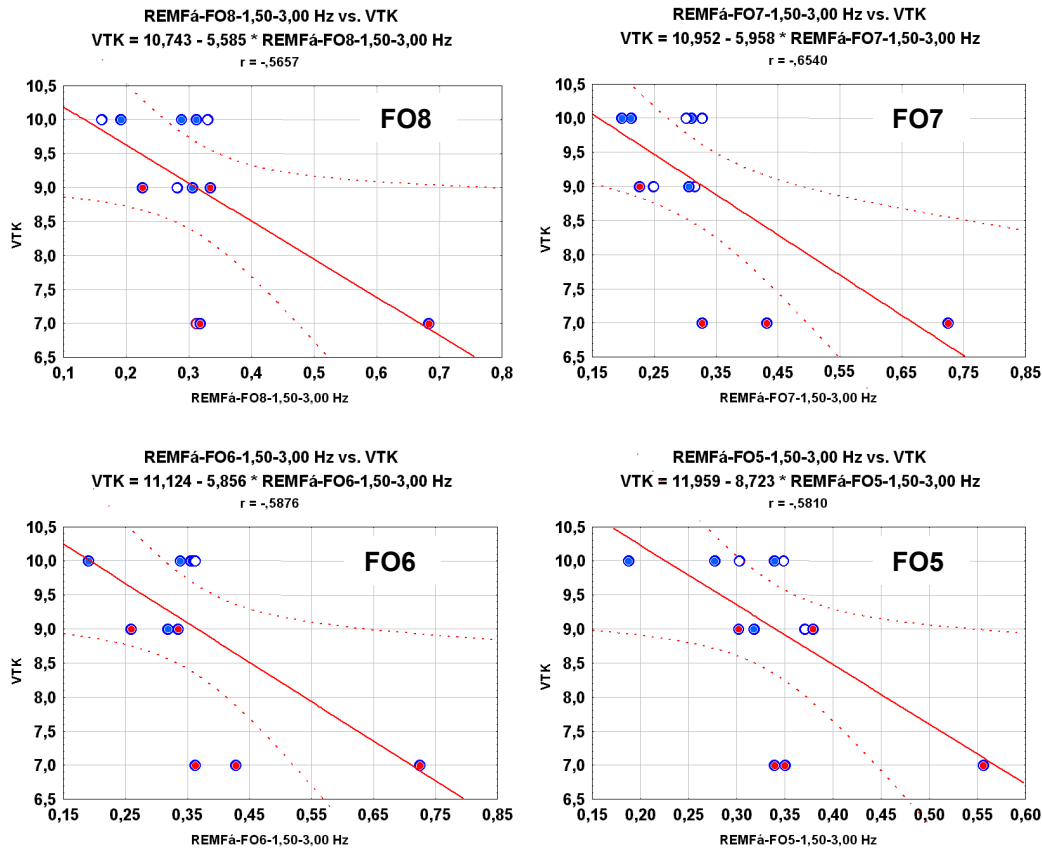
A jobb oldali foramen ovale elektródákkal regisztrált aktivitás 1,50-3,00 Hz-es relatív teljesítménye és a Rey-Osterrieth teszt pontszámai közötti korreláció (III. 10. táblázat és III. 7. ábra) azonban, az életkorak, a farmakorezisztens rohamok fennállási idejének, valamint a jobboldali hippocampális sclerosisnak a kontrollja esetében nem szignifikáns (ld. A III. 11. táblázat parciális korrelációs koefficienseit).

III.11. táblázat. Parciális korrelációs koefficiensek ( $r_p$ ) a mély NREM alvásban a jobb foramen ovale elvezetésekben regisztrált 1,50-3,00 Hz-es tevékenység és a vizuális memória között, az életkor, a farmakorezisztens rohamok fennállási idejének, valamint a jobb oldali hipocampális sclerosis kontrollja mellett. FO1-4 – jobb oldali foramen ovale elektródák (FO4 – elülső, FO1 – hátsó); REY\_5p – a Rey-Osterrieth teszt pontszáma 5 perces késleltetési helyzetben; REY\_30p – a Rey-Osterrieth teszt pontszáma 30 perces késleltetési helyzetben

	ÉLETKOR kontrollja				ROHAMOK FENNÁLÁSI IDEJÉNEK kontrollja				JOBBDALI HIPPOCAMPÁLIS SCLEROSIS kontrollja			
	REY_5p		REY_30p		REY_5p		REY_30p		REY_5p		REY_30p	
	$r_p$	$p$	$r_p$	$p$	$r_p$	$p$	$r_p$	$p$	$r_p$	$p$	$r_p$	$p$
<b>FO4</b>	-0,48	0,11	-0,23	0,47	-0,5	0,09	-0,27	0,39	-0,48	0,11	-0,25	0,44
<b>FO3</b>	-0,47	0,11	-0,35	0,25	-0,48	0,11	-0,36	0,23	-0,55	0,07	-0,44	0,15
<b>FO2</b>	-0,49	0,10	-0,43	0,15	-0,48	0,1	-0,43	0,16	-0,55	0,06	-0,50	0,09
<b>FO1</b>	-0,5	0,09	-0,42	0,16	-0,5	0,09	-0,43	0,15	-0,56	0,06	-0,49	0,10

A 1,50-3,00 Hz-es sáv relatív teljesítményértéke ezen kívül a fázisos REM alvásszakaszokban mutatott szignifikáns negatív korrelációt a verbális tanulási képességgel. A korrelációs pontdiagramok azonban arra utalnak, hogy e hatásért egy kiugró érték tehető felelőssé. Ennek kizárása megszünteti vagy nagymértékben csökkenti a korrelációt mind a 4 bal oldali foramen ovale elektródában (III. 8. ábra).

A temporolaterális skalp elektródákhoz tartozó 1,50-3,00 Hz-es relatív teljesítményértékek nem korrelálnak a memóriával.



III.8. ábra. Korrelációs pontdiagramok a bal oldali foramen ovale elektródákkal fázisos REM alvásban regisztrált 1,50-3,00 Hz-es aktivitás relatív teljesítménye és a verbális tanulási képesség között. FO5-8 – bal oldali foramen ovale elektródák (5-ös hátsó, 8-as elülső). VTK – verbális tanulási képesség. A kék pontok a jobb temporális rohamindulású, a pirosak a bal temporális rohamindulású, a kitöltetlenek pedig a bitemporális rohamindulású páciensek. A 0,05 szinten szignifikáns korrelációk regressziós egyenese és 95%-os konfidenciaintervalluma piros színű. A korrelációkat minden esetben egy kiugró érték idézi elő.

### III.3.2.3. A 3,25 Hz fölötti sávok

A jobb oldali foramen ovale elektródák mély NREM alvásban regisztrált jeleinek 3,25 Hz fölötti frekvenciakomponensei a 1,50-3,00 Hz-es sávéhoz hasonlóan negatívan korreláltak a Rey-Osterrieth teszt 5 perces és 30 perces pontszámaival. A korrelációk a jobb elülső és a bal hátsó foramen ovale elvezetésekénél szignifikánsak (III. 12. táblázat). Az életkort, a farmakorezisztens rohamok fennállási idejét, valamint a hippocampális sclerosis mértékét kontrolláló parciális korrelációs együtthatók azonban a legtöbb párosításban nem szignifikánsak, ezért ezek számszerű közlésétől eltekintünk.

III. 12. táblázat. A mély NREM alvás alatt a foramen ovale elvezetésekben regisztrált 3,25 Hz fölötti frekvenciasávok relatív teljesítményének korrelációi a Rey-Osterrieth teszt pontszámaival. REY\_5p = Rey-Osterrieth teszt eredménye az 5 perces késleltetési helyzetben; REY\_30p = Rey-Osterrieth teszt eredménye a 30 perces késleltetési helyzetben; FO1-8 = foramen ovale elektródák (1-4 jobb hátsó-elülső, 5-8 bal hátsó-elülső); \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

	3,25-4,50 Hz		4,75-6,25 Hz		6,50-7,75 Hz		8,00-9,50 Hz	
	REY_5p	REY_30p	REY_5p	REY_30p	REY_5p	REY_30p	REY_5p	REY_30p
FO1	-0,53095	-0,57856*	-0,5416	-0,60451*	-0,37387	-0,36043	-0,21952	-0,18337
FO2	-0,33577	-0,26177	-0,65401*	-0,58473*	-0,56055*	-0,46333	-0,58359*	-0,51289
FO3	-0,55819*	-0,47252	-0,69365**	-0,65525*	-0,66244*	-0,62187*	-0,64607*	-0,62537*
FO4	-0,61663*	-0,58514*	-0,64396**	-0,64552*	-0,70682**	-0,70694**	-0,69207**	-0,72496**
FO5	-0,62572*	-0,58869*	-0,74334	-0,63965*	-0,71042**	-0,5341	-0,77951**	-0,72635**
FO6	-0,30171	-0,26633	-0,51605	-0,42685	-0,60391*	-0,43587	-0,78444**	-0,68796**
FO7	-0,30005	-0,30561	-0,42862	-0,35842	-0,3231	-0,27307	-0,40614	-0,32083
FO8	-0,4153	-0,32641	-0,57628*	-0,48358	-0,51408	-0,39424	-0,49234	-0,37651

A mély NREM alvás EEG-jének 3,25 Hz fölötti frekvenciakomponensei és a Rey-Osterrieth teszt pontszámai közötti negatív korreláció a temporolaterális skalp elektródáknál is megjelent. Akárcsak a 0,00-1,25 Hz-es sáv esetében, itt sem mutatkozott különbség a jobb és a bal temporolaterális elektródák között (III. 13. táblázat). Ebben az esetben viszont, a foramen ovale elektródáktól eltérően az életkor és a farmakorezisztens rohamok fennállási idejének kontrollja mellett is szignifikánsak maradtak a korrelációk (III. 14. táblázat).

III. 13. táblázat. A mély NREM alvásban temporolaterális skalp elektródákkal regisztrált 3,25 Hz fölötti frekvenciasávok relatív teljesítményének korrelációi a Rey-Osterrieth teszt pontszámaival. REY\_5p = Rey-Osterrieth teszt eredménye az 5 perces késleltetési helyzetben; REY\_30p = Rey-Osterrieth teszt eredménye a 30 perces késleltetési helyzetben; T3 = bal oldali temporolaterális elektróda; T4 = jobb oldali temporolaterális elektróda; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

	3,25-4,50 Hz		4,75-6,25 Hz		6,50-7,75 Hz		8,00-9,50 Hz	
	REY_5p	REY_30p	REY_5p	REY_30p	REY_5p	REY_30p	REY_5p	REY_30p
T3	-0,74379**	-0,80619**	-0,8248**	-0,85726***	-0,73965**	-0,67365*	-0,77377**	-0,74433**
T4	-0,75671**	-0,60934*	-0,79379**	-0,69387**	-0,76526**	-0,73074**	-0,84189***	-0,83088***

III. 14. táblázat. Parciális korrelációs koefficiensek a mély NREM alvásban a temporolaterális elvezetésekben regisztrált 3,25 Hz fölötti frekvenciasávjai és a vizuális memória között, az életkor és a farmakorezisztens rohamok fennállási idejének kontrollja mellett. REY\_5p – a Rey-Osterrieth teszt pontszáma az 5 perces késleltetési helyzetben; REY\_30p – a Rey-Osterrieth teszt pontszáma a 30 perces késleltetési helyzetben; T3 – bal oldali temporolaterális elektróda; T4 – jobb oldali temporolaterális elektróda

		ÉLETKOR kontrollja				FARMAKOREZISZTENS rohamok kontrollja			
		REY_5p		REY_30p		REY_5p		REY_30p	
		r <sub>p</sub>	p	r <sub>p</sub>	p	r <sub>p</sub>	p	r <sub>p</sub>	p
3,25-4,50 Hz	T3	-0,68	0,01	-0,76	0,00	-0,70	0,00	-0,77	0,00
	T4	-0,66	0,01	-0,47	0,11	-0,70	0,01	-0,52	0,07
4,75-6,25 Hz	T3	-0,75	0,00	-0,80	0,00	-0,80	0,00	-0,85	0,00
	T4	-0,70	0,01	-0,56	0,05	-0,82	0,00	-0,67	0,01
6,50-7,75 Hz	T3	-0,63	0,02	-0,55	0,06	-0,68	0,01	-0,60	0,03
	T4	-0,66	0,01	-0,62	0,02	-0,75	0,00	-0,70	0,01
8,00-9,50 Hz	T3	-0,70	0,01	-0,67	0,01	-0,74	0,00	-0,70	0,01
	T4	-0,78	0,00	-0,78	0,00	-0,86	0,00	-0,85	0,00

### III.3.3. A II. vizsgálat eredményeinek összegzése és értelmezése

Vizsgálatunkban 6 alvás-ébrenlét állapot mediotemporális és temporolaterális EEG jellemzői, valamint a memóriateljesítmények közötti összefüggéseket igyekeztünk feltárni. Ezek az összefüggések természetesen nem tükrözik az alvásnak az emlékezésre gyakorolt közvetlen hatását, mert a memóriavizsgálatok hetekkel megelőzték az elektrofiziológiai regisztrálást. Ez azt jelenti, hogy az itt keresett és talált összefüggések a hippocampus egy általánosabb, az alvás alatti memóriefolyamatokban játszott szerepét tükrözhetik. A hippocampusban a memóriában játszott szerepe kétségtelenül igazolt (156). Ennek lehetnek részben morfológiai részben funkcionális mutatói. A morfológiai mutatók közül például a hippocampus MRI-vel mérhető atrófiája egyértelmű kapcsolatot mutat a memóriateljesítménnyel (96). A funkcionális mutatók kevésbé feltártak. Mivel az alvásban feltételezhetően a memória szempontjából is fontos működések zajlanak, lehetséges, hogy éppen a hippocampus alvásban elektromos paraméterei lehetnek szenzitívebbek a memóriefunkciókra.

A hat alvás-ébrenlét állapot közül kettőt jellemezték olyan elektromos aktivitásmintázatok, amelyek korreláltak a memóriateljesítmények egyes mutatóival. Ez a két állapot a mély NREM alvás és a fázisos REM alvás.

A mély NREM alvás 1 Hz-nél lassúbb oszcillációjának intenzitása pozitívan korrelált a Rey-Osterrieth teszt vizuális memória pontszámával. A korrelációk a



temporolaterális elektródákra- valamint a jobb oldali parahippocampális-hippocampális elektródákra vonatkozóan szignifikánsak (III. 1., III. 2. és III. 3. ábra, III.1. és III. 6. táblázat). A bal parahippocampális-hippocampális elektródákban mért 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítmények kisebb mértékű korrelációban álltak a vizuális memóriateljesítményekkel (III. 1. ábra). A jobb parahippocampális-hippocampális 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítményeknek a vizuális memóriával való korrelációi az elülső elvezetésekben a legerőteljesebbek. A korreláció mértéke hátsó-elülső irányban lineárisan nő (III. 1. ábra). Ezek az összefüggések a rövid- és a hosszú távú vizuális memóriával kapcsolatban egyaránt érvényesek, de a rövid távú vizuális memória esetében a korrelációk magasabb értékűek, mint a hosszú távú vizuális memória esetében (III. 1. ábra).

A Rey-Osterrieth teszttel mért vizuális memória teljesítmények tehát összefüggésben állnak a kéreg mély NREM alvás alatti 1 Hz-nél lassúbb, szinkronizált oszcillációt generáló képességével. A korrelációk lokalizációs mintázata jobb elülső mediotemporális dominanciát mutat, ami megfelel a vizuális memória féltekei lateralizációjáról és neuropszichológiai lokalizációjáról szóló eredményeknek. Az 5 perces késleltetéskor számszerűsített rövid távú vizuális memória pontszámoknak az alvás-EEG-mintázatokkal való összefüggése erőteljesebb volt, mint a 30 perces késleltetéskor mért hosszú távú vizuális memória pontszámok ilyen összefüggése.

A 0,00-1,25 Hz-es frekvenciasáv minden páciens minden elektródája esetében egy 1 Hz-es vagy annál lassúbb csúcsot fedett le a NREM alvás során (ld. I. vizsgálat, valamint a II. 5., II. 8., II. 9. és III. 1. ábrák). Ez minden vonatkozásban megfelel az állatkísérletekben (158, 157) és humán skalp-EEG vizsgálatokban is leírt (2) enyhén 1 Hz alatti oszcillációnak, ami a kérgi neuronokban generálódik az intenzív neuronális kisülésekkel jellemzett depolarizációs és hosszú hiperpolarizációs fázisok váltakozása nyomán. Az alvás mélyülésekor az 1 Hz alatti oszcilláció szinkronizáltabbá és gyorsabbá (0,8-0,9 Hz) válik (158).

A parciális korrelációs együtthatók segítségével az életkor, a farmakorezisztens rohamok fennállási ideje és a hippocampális sclerosis mértéke kizárható a mély NREM alvás alatti lassú (<1 Hz) oszcillációnak a vizuális memóriával való összefüggéséből (III. 2., III. 4. és III. 5. táblázat). Jóllehet a farmakorezisztens rohamok fennállási ideje negatívan korrelál a foramen ovale elektródákban mély NREM alvás alatt regisztrált 0,00-1,25 Hz-es tevékenységgel (III. 3. táblázat), ez nem csökkenti jelentősen a korrelációkat, és nem változtatja meg a lokalizációs mintázatukat, tehát a szóban forgó

elektrofiziológiai mutató nem az életkort vagy a farmakorezisztens rohamok fennállási idejét tükrözi. A korrelációs pontdiagramok vizuális értékelése (III. 2. és III. 3. ábra) és a rohamindító oldal szerinti csoportosításra alkalmazott statisztika alapján nem tehetünk különbséget a jobb, a bal és a bitemporális epilepszia esetek között a vizsgált mutatók tekintetében. Az alacsony esetszám azonban nem teszi lehetővé az alcsoportok közötti különbségekkel kapcsolatos egyértelmű következtetések levonását.

A mély NREM alvás alatti lassú (<1 Hz) oszcillációnak a vizuális memóriával való összefüggése tehát nem magyarázható az életkorral, a farmakorezisztens rohamok fennállási idejével, a hippocampális sclerosis mértékével és az epilepsziás rohamindulási oldal csökkent oszcillációjával. A mély NREM alvás alatti 1 Hz-nél lassúbb oszcilláció tehát megbízhatóbb mutatója a vizuális memóriateljesítményeknek, mint az életkor, a farmakorezisztens rohamok fennállásának ideje vagy a hippocampális sclerosis mértéke. Ez kiegészül még azokkal az összefüggésekkel is, melyek szerint a 3,25 Hz fölötti frekvenciasávok mély NREM alvás alatti intenzitása negatívan korrelál a vizuális memóriateljesítményekkel. A foramen ovale elektródákban ezek a korrelációk az életkori különbségeket és a farmakorezisztens rohamok fennállási idejében mutatkozó eltéréseket is tükrözik. A temporolaterális felszínen azonban az életkor és a farmakorezisztens rohamok fennállási idejének kontrollja mellett is negatív korrelációt tapasztaltunk a 3,25 Hz fölötti frekvenciakomponensek és a vizuális memória között (III. 14. táblázat).

Összefoglalva az elmondottakat: a gyorsabb frekvenciakomponensek jelenléte a mély NREM alvásban, kedvezőtlen mutatója a vizuális memóriateljesítménynek. A mély NREM alvás alatti elektromos aktivitásmintázatok közül tehát elsősorban és kiemelkedően az 1 Hz alatti oszcilláció képezi kedvező mutatóját a vizuális memóriaképességeknek. A mediotemporális felszínen (a parahippocampális-hippocampális régióban) egy jobb elülső dominancia figyelhető meg az összefüggésben. A temporolaterális skalp elvezetésben ugyanakkor nem mutatható ki féltekei lateralitásra utaló jel.

A memóriateljesítményekkel összefüggést mutató másik alvás-ébrenlét állapot a fázisos REM alvás. Ez az összefüggés a szemmozgásokkal jellemezhető REM szakaszokban regisztrált 0,00-1,25 Hz-es aktivitás relatív teljesítményének és a megtanult szavak számának a korrelációját jelenti (III. 4. és III. 5. ábra). A korreláció csak a bal oldali foramen ovale elektródákban szignifikáns, és a mély NREM alvástól eltérően nem mutatható ki a temporolaterális elvezetésekben.

A REM alvást a foramen ovale regisztrátumok ritmikus 1,50-3,00 Hz-es tevékenysége jellemzi. A spektrális görbéken minden esetben egy másodlagos csúcs olvasható le, általában az 1 Hz-es értéknél. Ez tranziens, nem-ritmusos, szabálytalan morfológiájú hullámokból adódik, amelyeknek az eredetével kapcsolatban egyelőre csak spekulációkat fogalmazhatunk meg.

Állatkísérletek szerint a fázisos és a tónusos REM periódusok többek között a ponto-geniculo-occipitális (PGO) aktivitás tekintetében különböznek egymástól. A PGO aktivitás a fázisos REM szakaszokban intenzívebb. Újabban kimutatták, hogy a REM fázis meghatározó neurofiziológiai ismérvének tekinthető PGO hullámok nem csak az occipitális kéregre, hanem a hippocampusra és az entorhinális kéregre is kiterjednek. Ezek a kérgi területek az emlékezés folyamatában meghatározó jelentőségűek (156). Ugyanakkor a PGO aktivitás pozitívan korrelál a patkányok elkerülő tanulási teljesítményével (42).

A verbális tanulással korreláló 0,00-1,25 Hz-es teljesítmény a fázisos REM szakaszokban szignifikánsan nagyobb, mint a tónusos REM szakaszokban. A korrelációk oldal-specifikussága (csak a bal oldali foramen ovale elvezetésekben mutathatóak ki) kizárja a szemmozgás-műtermékek lehetőségét. A bemutatott összefüggések alapján feltételezzük, hogy a REM alvásban regisztrált 1 Hz körüli csúcs a PGO aktivitás mediotemporális kiterjedése, ami az állatkísérleti eredményeknek megfelelően a fázisos REM periódusokban nagyobb, és összefügg a memóriával. Az életkor és a farmakorezisztens rohamok fennállási idejének kizárása nem befolyásolja ezt az összefüggést. A verbális tanulási képesség a rohamindító oldal érintettségét is tükrözte, mivel a bal temporális epilepsziás csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt. Ez a korrelációs pontdiagramokból is leolvasható (III. 5. ábra). A bal temporális epilepsziás csoportnak ugyanakkor nem volt alacsonyabb a fázisos REM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es tevékenysége. Ez részben az alacsony esetszámból is adódhat, de azt is tükrözi, hogy a baloldali foramen ovale elektródákkal fázisos REM alvásban regisztrált tevékenység 0,00-1,25 Hz-es sávja nem teljes mértékben az epilepsziás folyamatot tükrözi, hiszen ez esetben a tanulási teljesítménnyel együtt a bal oldali csoportban kellett volna alacsonyabbnak lennie. A másik lehetőség szerint a páciensek rohamindító oldal szerinti kategorizációja nem tükrözi megfelelően a jobb és a bal hippocampus funkcionális érintettségét. Ez a feltevés akkor nyerne megerősítést, ha a baloldali hippocampális sclerosis változójának statisztikai kontrollja megszüntetné a korrelációt a két változó (baloldali FO elvezetések 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítménye fázisos

REM-ben és verbális tanulási képesség) között. Eredményeink azonban nem felelnek meg ennek a feltevésnek (III. 9. táblázat), ezért a fázisos REM alvásban regisztrált bal parahippocampális-hippocampális elektromos aktivitás 0,00-1,25 Hz-es teljesítménye és a verbális tanulás közötti korreláció a rendelkezésünkre álló adatok alapján nem magyarázható az epilepsziás kórfolyamattal.

A fázisos REM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es tevékenység relatív teljesítménye a Rey-Osterrieth teszt megőrzési mutatójával is pozitívan korrelál. Az életkor és a farmakorezisztens rohamok fennállási ideje ezeket a korrelációkat sem befolyásolják, szemben a bal hippocampális sclerosis változójával, amelynek statisztikai kontrollja csökkenti a korrelációkat. Érdekes, hogy ez az összefüggés a bal oldali foramen ovale elvezetésekben volt szignifikáns, pedig a Rey-Osterrieth teszt rövid- és hosszú távú pontszámai egyaránt a jobb elülső mediotemporális struktúrák aktivitásával korreláltak. A megőrzési mutató az 5 perces és a 30 perces késleltetés közötti felejtés mértékét tükrözi, és eredményeink szerint ez a bal parahippocampális-hippocampális struktúrákkal kapcsolatos. Minél alacsonyabb a bal foramen ovale elektródákkal regisztrált 0,00-1,25 Hz-es aktivitás a fázisos REM alvászakaszokban, annál gyengébb megőrzés, tehát kisebb megőrzési mutató várható a Rey-Osterrieth megőrzési tesztben.

### **III. MEGBESZÉLÉS**

#### **III.1. Hippocampális RLA az emberi REM alvásban**

A legtöbb vizsgált emlősfajban hippocampális RLA a hippocampális formáció egyik alapvető üzemmódja és a REM alvás meghatározó élettani sajátossága. Az ébrenlét közbeni és a REM alvás közbeni hippocampális RLA-nak egyaránt szerepe van a memóriarögzülés folyamatában. Mindaddig azonban nagyon kevés szisztematikus és meggyőző adat áll rendelkezésre a humán hippocampális RLA létezésével kapcsolatban. A humán hippocampális RLA vizsgálatának nehézségei azonban nemcsak az elektrofiziológiai regisztrálás mikéntjében rejlenek, hanem a megfelelő tesztelési szituáció meghatározásának nehézségeiből is fakadnak.

Mivel a primáták hippocampális aktivitásmintázatában a ritmikusság nem tűnik meghatározó sajátosságnak, a megfelelő viselkedéses szituáció kiválasztása perdöntő lehet a vizsgálatok megtervezésében és a következtetések levonásában. A REM alvás egyetemes létállapot az emlősök körében, amelynek elektrofiziológiai és viselkedéses

korrelátumai az evolúció folyamán keveset változtak, ezért feltételezésünk szerint alkalmas az emberi hippocampális RLA vizsgálatához.

Az állatkísérletek tapasztalatai alapján hippocampális RLA-t a hippocampustól távoli referenciaponttal regisztrált monopoláris elvezetésekben lehet kimutatni. A bipoláris elvezetések csak akkor alkalmasak, ha a piramissejt-réteg alatti és fölötti elvezetési pontokat referálunk egymáshoz (136). Számos humán vizsgálat nem felel meg ezeknek a követelményeknek (87, 116, 55, 66, 140), más tanulmányok pedig nem számolnak be az elvezetések referenciapontjainak lokalizációjáról (186, 91, 109), ami megnehezíti eredményeik értelmezését. Jól példázzák ezeket a problémákat Freemon és Walter (55), valamint Giaquinto (66) vizsgálatai. Mindkét vizsgálatban az emberi REM alvást jellemző hippocampális EEG deszinkronizációjáról számolnak be, de példákkal szemléltetik azokat a kivételeket, amelyekben ritmikus tevékenységet regisztráltak. Mivel a hippocampális RLA a hippocampusban és a környező kérgi és kéreg alatti területeken szinkron jelenség (136), az ezekben a vizsgálatokban használt bipoláris elvezetésekkel csak azokat a kisfeszültségű potenciálkülönbségeket tudták regisztrálni, amelyek a szinkron oszcilláció egyes pontjai között fennállhattak. Az a személyek közötti eltérés, amit REM alvásban észlelt ritmikus EEG mintázatok lokalizációjában tapasztaltak, a hippocampális RLA szinkronizációját és az elektródák lokalizációjának egyéni eltéréseit tükrözhetette. Okfejtésünkkel összhangban van az említett vizsgálatok másik eredménye is, miszerint a valamely REM fázisban ritmikus elemeket mutató elvezetések más REM fázisban is ritmikus elemeket tartalmaztak. Ha a hippocampális RLA szórványos jelenség az ember REM alvása során, akkor valószínűtlennek látszik, hogy ilyen szigorúan következetes lokalizációja legyen, ami mm-es nagyságrenddel mérhető. Valószínűbbnek látszik az a feltételezés, hogy a szinkronizált hippocampális RLA amplitúdója tér el következetesen az egyes elvezetési pontok között. Amennyiben a nagyfokú szinkronizáció miatt ilyen eltérés nincs, a hippocampális RLA bipoláris elvezetésben nem jelenik meg.

Saját eredményeink ez utóbbi feltételezéssel vannak összhangban. Az általunk észlelt REM-függő hippocampális RLA nagymértékben szinkron a mediotemporális felszín egymástól 5 mm-re levő pontjai között. A hippocampustól távoli referenciapontokat használva (a vertexen, a mastoidon vagy a fülcimpán) REM-függő hippocampális RLA látható, míg bipoláris elvezetésben ugyanez nem jelenik meg (II. 7. ábra).

A vizuális és a kvantitatív elemzés egyaránt egy REM alvásra specifikus

1,50-3,00 Hz-es ritmikus tevékenység jelenlétét támasztja alá. Ez a tevékenység vetette föl azt a gondolatot, hogy az emberi hippocampális RLA nem theta, hanem delta frekvenciának felel meg. Eredményünk alapján az irodalomban rendelkezésre álló közleményeket a delta aktivitás változása szempontjából értelmezhetjük újra. Több más tanulmány is a delta aktivitás dominanciájára vonatkozó adatokat közöl (7, 181, 109, 186, 116, 87, 187), mégis a szerzők legnagyobb része a theta aktivitás jelenléte vagy hiánya köré csoportosította eredményeit (87, 116, 186). Ennek valószínűleg az az oka, hogy az ébrenlét közben regisztrált hippocampális aktivitásmintázatok nem tartalmaztak ritmikus elemeket, ezért a frekvencia meghatározásában csak az állatkísérleti eredményekre lehetett támaszkodni. A delta aktivitás azonban gyakran a theta szinkronizáció hiányáról szóló közlésekben is értelmezésünkkel összhangban változott. A hippocampus elektromos aktivitását téri-vizuális feladathelyzetben a theta teljesítmény csökkenése és a delta teljesítmény fokozódása jellemezte Meador és mtsai (116) vizsgálatában. A szerzők értelmezésükben a theta-csökkenésből indulnak ki, és erre kísérlelnek meg magyarázatot találni, holott a delta-növekedést ugyanúgy lehetne értelmezni. Arnolds és mtsai (7) írás közben fokozott szinkronizációt figyeltek meg a hippocampális EEG-ben, ami a 3,2-4,2 Hz-es frekvenciatartományt jellemezte. Meador és mtsai (116) vizsgálatában ez inkább a delta sávnak felelne meg, mivel a theta alsó határát hagyományosan 4 Hz-nél adták meg. Mint már említettük Yu és mtsai (186) is nagyobb delta (1-4 Hz), mint theta (4-8 Hz) teljesítményt találtak REM alvásban, mégis a theta teljesítmény relatív változását kísérelték meg értelmezni. A spontán vagy feladathelyzetben észlelt szórványos vagy folyamatos ritmikus hippocampális aktivitásról szóló humán vizsgálatokban 1 és 6 Hz között változó frekvenciát találtak (55, 66, 181, 91, 109, 7, 187). A tanulmányok által megjelölt frekvenciaértékek átlaga 3,71 Hz, ami tartalmazza, a fent megjelölt módszertani nehézségekkel jellemezhető kísérletek eredményeit is. Ennek ellenére az átlagérték a delta sávba esik, de az általunk észlelt 1,50-3,00 Hz-es REM alvás közbeni hippocampális RLA-nál valamivel gyorsabb. Ugyanakkor a felsorolt tanulmányok egy része az ébrenlét állapotában regisztrált ritmikus hippocampális tevékenységet elemzi, és ez állatkísérletekben is nagyobb frekvenciájú, mint a REM alvás közbeni hippocampális RLA (vagy II. típusú theta). Ha csak az ébrenlét közbeni humán ritmikus hippocampális tevékenységről szóló közléseket vesszük figyelembe (91, 7, 187) az átlagos frekvencia 4,42 Hz. A REM alvás alatti ritmikus hippocampális tevékenységmintázatok eddigi közlemények alapján (55, 66, 181, 109) számított átlagos frekvenciája 3 Hz, tehát az ébrenlétben tapasztaltnál

alacsonyabb. A különbség megfelel az állatkísérleti tapasztalatoknak, a frekvencia pedig saját eredményeinknek. A saját vizsgálatunkban tapasztalt hippocampális RLA frekvenciasávjának középvértékét (2,25 Hz) is beszámítva a REM alvás alatti humán hippocampális RLA átlagos frekvenciája 2,85 Hz. Ezzel az átlagértékkel illetve saját eredményeinkkel megegyező tapasztalatokról számol be Wieser (181) tanulmánya is, amelyben egy 2,5 Hz-es ritmikus hippocampális lassú aktivitásnak a REM alvás alatti jelentkezését írja le.

A fentiek alapján tehát az emberi hippocampális RLA nem a theta, hanem a delta frekvenciasávnak felelhet meg. Lehetséges, hogy az agy mérete és a filogenetikei különbségek (ld. Az I. vizsgálat diszkusziójában részletesebben) okozzák a fajspecifikus különbségeket. Mindenesetre azok a vizsgálatok, amelyek a ritmikus EEG-jegyek hiánya mellett a hagyományosan definiált theta sáv (4-8 Hz) kvantitatív mutatóiban kerestek feladatspecifikus különbségeket (87, 116) fenntartásokkal értelmezhetőek. A rendelkezésre álló adatok alapján legfeljebb a theta sáv alsó határánál levő értékeket értelmezhetjük a hippocampális RLA mutatójaként. Ezekben a vizsgálatokban ráadásul a delta sáv teljesítményértékei nőttek a téri-vizuális feladathelyzetek megoldása közben (7, 87, 116). A rendelkezésre álló tapasztalatok alapján nehéz értékelni az általunk észlelt REM-függő hippocampális RLA frekvenciatartományának szélességét. Állatkísérletekben és más humán vizsgálatokban az általunk észlelt 1,5 Hz-es változékonyságnál jóval nagyobb eltéréseket észleltek az egyedek között. Saját vizsgálatunkban viszont csak a 1,50-3,00 Hz-es sávban tapasztaltunk szignifikáns REM-függő, ritmikus aktivitást.

Fölmerül természetesen az a kérdés, hogy a REM alvásban folyamatos és vizuális értékelés számára is hozzáférhető hippocampális RLA miért nem jelentkezik pregnánsabban ébrenlét közben is. Valószínű, hogy a két állapot közül az ébrenlét változott többen az evolúció során (123). Ez az ébrenlét közbeni agyműködés üzemmódjának változását jelentheti. Másrészt a főemlősöknél a hippocampus inputjainak nagy része az ipsilaterális entorhinális kéregből származik, ami háttérbe szoríthatja a filogenetikailag ősi, kéreg alatti területekről származó inputok hatását. Mivel a hippocampális RLA létrejöttében ezeknek a kéreg alatti struktúráknak fontos szerepük van, a főemlősöknél a hippocampális RLA háttérbe szorul (87). Más feltételezések szerint a neocortex és a hippocampus közötti feedback hurkok a főemlősök méretesebb agya és alrendszerében differenciált memóriarögzítése miatt nem idéznek elő kiterjedt szinkronizált tevékenységet (95).

Eredményeink szerint, az ember REM alvására egy 1,50-3,00 Hz-es hippocampális ritmus jellemző. Az emberi REM alvás szabályozásában filogenetikailag ősi, kéregalatti (agytörzsi) területek vesznek részt (84), amit a modern agyi képalkotó vizsgálatok is alátámasztanak (111, 26, 124). Feltételezhető, hogy a REM alvás alatti hippocampális aktivitásra nagyobb befolyással vannak a kéregalatti inputok, mint az ébrenlét alatti hippocampális aktivitásra. Ez magyarázattal szolgálna arra, hogy az embernél ébrenlét közben csak speciális feladathelyzetekben (7, 91) vagy egyáltalán nem kimutatható (72, 87, 116) hippocampális RLA, miért válik REM alvásban dominánssá, illetve miért jelenik meg ébrenlét ideje alatt, hátsó hypothalamus stimuláció hatására (140). Hasonló megfontolás alapján értelmezhető az az eredmény is, amely szerint a septumban és az amygdalában orgazmus közben ritmikus delta aktivitást figyeltek meg embernél (79). Feltételezhető, hogy a septumban és az amygdalában a szomszédos hippocampális RLA tükröződik.

### **III.2. Az alvásfüggő parahippocampális-hippocampális aktivitásmintázatok összefüggének az ébrenlét alatti memóriateljesítményekkel**

A vizsgálatunkban észlelt 1,50-3,00 Hz-es REM-függő humán hippocampális RLA temporolaterális kérgi területekre való kiterjedése az alváskutatás több területén is számot tarthat az érdeklődésre. Temporolaterális elektródákat az alvásvizsgálatokban általában nem használnak. A temporolaterális elvezetésekben regisztrált EEG tevékenység 1,50-3,00 Hz-es sávjának vizsgálata a REM alvás alatti hippocampális RLA szinkronizációjának és neocorticális kiterjedésének feltételeit tárhatja fel. Lehetőség nyílik arra, hogy az álmok affektív és kognitív jellegzetességeit a hippocampális RLA függvényében vizsgáljuk. Ezeket a vizsgálatokat különböző kórformák, elsősorban az ismétlődő rémálmok, a poszttraumás-stressz szindróma, valamint a szorongásos és affektív kórképek esetében elvégezve és kontroll csoportokkal összehasonlítva esetleg képet kaphatunk a REM alvás alatti hippocampális RLA-nak az említett kórformák patomechanizmusában való részvételére.

A másik lehetséges vizsgálati irányt az alvásnak az emlékezésben játszott szerepe képezheti. Vizsgálatunk második részében korrelatív és retrospektív megközelítéssel vizsgáltuk az alvás alatti hippocampális-parahippocampális elektromos tevékenységnek a memóriateljesítményekkel való összefüggését.

A memóriát eddig, mint a körülményektől, beavatkozásoktól, patológiás folyamatoktól vagy alvásfázisoktól is függő plasztikusan módosítható folyamatot



vizsgálták, miközben háttérbe szorult az a hétköznapi tény, hogy az emberek különböznek a mnesztikus képességeiket illetően. Vagyis a memóriát befolyásoló tényezők bizonyos egyéni korlátok között érvényesülnek, amit a személy mnesztikus képességei határoznak meg. A memória tehát vonás-szerűnek is tekinthető, amennyiben az emberek különböznek abban, hogy bizonyos téren milyen hatékony az emlékezésük. A memóriafunkciók egyén-specifikus jellegzetességeinek funkcionális vagy neuroanatómiai korrelátumairól keveset tudunk. Az egyik erre vonatkozó összefüggés Klimesch (95) már említett eredménye, miszerint a gyorsabb alfa-hullámokkal jellemezhető személyeknek az átlagosnál jobb mnesztikus képességeik vannak. Mivel alvás alatt a hippocampusban és a környező területeken a memória szempontjából is fontos folyamatok zajlanak (31, 23) lehet, hogy az alvás alatti hippocampális elektromos aktivitásmintázatok elemzése nyújthat támpontot az emlékezés további személy-függő jellegzetességeinek vizsgálatában. Retrospektív vizsgálatunkban ennek a kérdésnek az elemzését tűztük ki célul.

Az eddigi vizsgálatok eredményei a mély NREM alvásnak az explicit memórianyomok konszolidációjában játszott szerepét támasztják alá (85, 54, 129, 130; ld. még az I.2.2.2. alfejezetet). Feltételezhető, hogy az explicit memórianyomok NREM alvás alatti konszolidációja összefügg a hippocampo-neocorticális interakció alvásra specifikus jellegzetességeitől: a hippocampális visszajátszás folyamata elősegítheti a hippocampusfüggő emléknymok neocorticális hálózatokba való beépülését és tartós rögzülését (31, 23; ld. még az I.1.4.2. alfejezetet). Mély NREM alvásban tehát azok a hippocampális neurális rendszerek válnak aktívvá, amelyek az explicit memórianyomok hosszú távú tárolását szolgálják. Amennyiben tehát a mély NREM alvásban az explicit memórianyomok rögzülése szempontjából fontos folyamatok játszódnak a hippocampusban úgy elvárható, hogy ennek az alvásfázisnak az EEG jegyei az explicit memóriateljesítményekkel mutassanak összefüggést. A memória ingeranyag-specifikus lateralizációja alapján a jobb oldali parahippocampális-hippocampális elektromos tevékenységnek a vizuális-, a bal oldali parahippocampális-hippocampális elektromos tevékenységnek pedig a verbális memóriával való összefüggése valószínűsíthető (43, 68, 60, 61; ld. I.1.3.).

Humán vizsgálati eredmények szerint a REM alvás az implicit memórianyomok konszolidációjában játszik szerepet (150, 113, 92, 129, 130). Állatkísérletekben azonban, hippocampus-függő, vélhetően az ember explicit memóriájával analóg memória-feladatok is összefüggést mutatnak az alvás REM fázisával és a hippocampális

thetával (150, 131). A humán vizsgálatok és az állatkísérletek eredményei közötti különbség oka nem tisztázott. Vizsgálatunkban retrospektív módszerrel vizsgáltuk a REM alvás alatti parahippocampális-hippocampális aktivitásmintázatoknak és hippocampális RLA-nak az explicit, hippocampus-függő memóriateljesítményekkel való összefüggését. Ez újabb támpontot adhat a REM alvás alatti parahippocampális-hippocampális működésmintázatoknak az explicit memóriával való összefüggéséről.

Vizsgálatunkban alkalmazott memóriatesztek explicit, epizodikus emlékezési feladatokból álltak, amelyek az irodalmi adatok alapján a hippocampális formáció működésével hozhatóak összefüggésbe (156, 174).

A REM alvás alatti hippocampális RLA nem függött össze az általunk vizsgált memóriateljesítményekkel. Eredményeink tehát nem erősítették meg a REM-függő hippocampális RLA és a memória közötti kapcsolatot. Vagyis a REM-függő hippocampális RLA közötti egyéni különbségek nem mutattak összefüggést a memóriateljesítményekkel.

Vizsgálatunkból viszont az derült ki, hogy a mély NREM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es frekvenciasáv relatív teljesítménye és a vizuális memória között szoros korreláció van. A korreláció a jobb oldali foramen ovale elektródákban volt a legerőteljesebb, ami megfelel a vizuális memória féltekei lateralizációjának. A mély NREM alvás és az explicit memória közötti összefüggés több újabb tanulmányban is megerősítést nyert (129, 130). Saját vizsgálatunkban ezektől a tanulmányoktól eltérő megközelítést alkalmaztunk. Az alvás alatti parahippocampális-hippocampális elektromos tevékenységnek a memóriával való összefüggése eredményeink szerint egy vonás-szerű együttjárásként értelmezhető. Vagyis a nagyobb amplitúdójú és/vagy szinkronizáltabb mély NREM alvás alatti lassú (<1 Hz) oszcilláció a jobb oldali parahippocampális-hippocampális struktúrákban, jobb vizuális memóriateljesítménnyel járt együtt a Rey-Osterrieth tesztben. Ez az összefüggés a temporolaterális elvezetésekre is érvényes, féltekei lateralizációra utaló jelek nélkül.

A mély NREM alvás alatti 1 Hz-nél lassúbb oszcilláció és a vizuális memória közötti vonás-szerű együttjárás új szempontból erősíti meg a NREM alvás és a vizuális, explicit memória közötti bizonyított összefüggést (130). Eredményeink szerint a vizuális memóriában részt vevő és a mély NREM alvást jellemző 1 Hz alatti lassú oszcillációt generáló jobb temporomediális neuronális hálózatok nagymértékben átfedik egymást. Vagyis a vizuális memória létrejöttében részt vevő neuronális rendszerek nagymértékben közösek a mély NREM alvás alatti 1 Hz-nél lassúbb oszcilláció

generálásában részt vevő neuronális rendszerekkel. Erre engednek következtetni a jobb elülső parahippocampális-hippocampális elvezetésekben tapasztalt 0,80 körüli igen magas korrelációk, főleg ha azt is figyelembe vesszük, hogy a napok vagy hetek teltek el a memóriatesztelés és az elektrofiziológiai regisztrálás között. Eredményünk megerősíti azt a neurofiziológiai adatokon nyugvó hipotézist, amely szerint a NREM alvást jellemző lassú, 1 Hz alatti oszcilláció hozzájárul a corticothalamicus és a cortico-corticális hálózatok reorganizációjához és a szinaptikus plaszticitáshoz (157).

A korrelációknak ugyanakkor neuropszichológiai relevanciája is van. A klinikai gyakorlatban széleskörben használatos Rey-Osterrieth tesztben nyújtott teljesítmény erőteljes összefüggésben állt a parahippocampális-hippocampális területek egyik funkcionális jellemzőjével, ami a teszt neuropszichológiai indikációjának (jobb temporomediális funkciózavar kivizsgálása esetén) meghatározásában nyújthat támpontokat.

Kétségtelen, hogy a hippocampus döntő szerepet játszik a verbális memóriában is (68, 60, 61). A mély NREM alvásnak a verbális memóriára gyakorolt kedvező hatását több kísérletben is sikerült megerősíteni (85, 54, 129). Saját vizsgálatunkban azonban tendenciaszerű összefüggést sem kaptunk a verbális memória és a mély NREM alvás alatti parahippocampális-hippocampális aktivitásmintázatok között. Ez nem áll ellentmondásban a meglévő kísérleti adatokkal, mivel jelen vizsgálatban nem a tanulást követő alvás hatását vizsgáltuk. Az összefüggés hiánya ugyanakkor, nem enged meg feltevéseket a NREM alvás alatt aktív parahippocampális-hippocampális neuronális hálózatok és a verbális emlékezés megvalósításában részt vevő mediotemporális neurális rendszerek közötti kapcsolatról.

A verbális tanulás a fázisos REM alvás egyik elektrofiziológiai mutatójával, a baloldali parahippocampális-hippocampális területek 0,00-1,25 Hz-es relatív teljesítményével mutatott összefüggést. A verbális tanulási képesség azonban nem egyezik meg a verbális memóriával. Azt fejezi ki, hogy 5 egymás utáni próbálkozással a páciens hány szót tud megtanulni, tehát elsősorban a tanulással és nem a tárolással vagy előhívással kapcsolatos mutató. Eredményünk tehát a bal parahippocampális-hippocampális területeknek verbális tanulási folyamatokban játszott szerepét erősíti meg. A korrelációk az előző gondolatmenethez hasonlóan fölvetik azt a lehetőséget, hogy a fázisos REM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es aktivitást előidéző baloldali parahippocampális-hippocampális neuronhálózatok azonosak vagy nagymértékben átfedők a verbális tanulásban résztvevő neuronális hálózatokkal. Állatkísérleti

eredmények alapján a fázisos REM alvás alatt a foramen ovale elektródákban regisztrált 0,00-1,25 Hz-es aktivitást a PGO hullámokkal hoztuk összefüggésbe. Ez megfelel annak az állatkísérleti eredménynek, amely korrelációt talált a PGO aktivitás és az elkerülő tanulási teljesítmény között (42), azzal a különbséggel, hogy a mi vizsgálatunkban nem a tanulást követő REM alvásban történt az elektrofiziológiai regisztrálás.

A fázisos REM alvás és a kogníció közötti kapcsolat más humán vizsgálatokban is megerősítést nyert. Mentális retardációban és Alzheimer kórban a fázisos REM alvás csökkenését tapasztalták (40, 16). Ugyanakkor mentális retardációban a REM alvás alatti szemmozgások mennyisége korrelált az intelligenciával (49, 132). Az olyan nehéz tanulási szituációkban, mint az egyetemisták vizsgaidőszaka vagy a morze nyelv intenzív tanulása a fázisos REM alvás mennyisége nőtt (153, 108). Az acetilcholinesteráz gátló donepezil egészséges idős személyekben növelte a fázisos REM alvás és az össz-REM alvás mennyiségét. Ugyanakkor a REM alvás időtartamának növekedése korrelált a verbális tanulási teljesítmény javulásával (145). Saját eredményeink a fázisos REM alvás egyik funkcionális jellemzője és a verbális tanulási képesség közötti korrelációt támasztják alá.

A verbális tanulási teljesítménynek a bal parahippocampális-hippocampális aktivitással való összefüggése neuropszichológiai relevanciájú eredmény is egyben. Egyrészt újabb bizonyíték a verbális tanulás féltekei lateralizációjára vonatkozóan, másrészt a klinikai neuropszichológiai tesztelés mikéntjéről és a bal parahippocampális-hippocampális területekre érzékeny mutatókról is információt nyújt. Vizsgálatunkban auditorosan bemutatott szavak tanulására és megőrzésére vonatkozó mutatókat alkalmaztunk, amelyek közül az 5 egymás utáni próbában elsajátított szavak száma mutatott erőteljes összefüggést a bal parahippocampális-hippocampális aktivitás egyik mutatójával. Ez azt jelentheti, hogy az egymás utáni próbákban elsajátított szavak száma érzékeny mutatója a bal parahippocampális-hippocampális területek funkcionális kapacitásának.

A vizuális memória és a REM alvás közötti kapcsolatot kevés vizsgálatban követték nyomon. Smith (151) a Corsi teszt téri-vizuális változatában nyújtott teljesítményt REM megvonásra érzékenynek találta. Az általunk is használt Rey-Osterrieth tesztben nyújtott teljesítmény REM megvonás hatására nem csökkent. Mivel a Corsi teszt gyakorlás hatására bekövetkező teljesítményfokozódáson alapult, eredménye az implicit-explicit memória dualitása szempontjából értelmezhető. Eszerint

a REM megvonás csak az implicit memóriatesztekben nyújtott teljesítményt károsítja (151). Ennek megfelel Plihal és Born (130) eredménye is, amely szerint a téri-vizuális memóriafeladatokban nyújtott teljesítmény REM alvásban bővelkedő hajnali alvásperiódus hatására nem javult. Saját eredményeink szerint, a vizuális memória megőrzési mutatója szignifikánsan korrelált a fázisos REM alvás alatti 0,00-1,25 Hz-es bal parahippocampális-hippocampális aktivitással. Eredményeink szerint a rövid távú- és hosszú távú vizuális memória teljesítmények közötti különbség összefüggésben áll a fázisos REM alvással. Mivel ugyanaz az elektrofiziológiai mutató korrelál a vizuális memória megőrzéssel, mint a verbális tanulási képességgel, feltételezzük, hogy a két folyamat mögött azonos neuroanatómiai és szubsztrátum húzódik meg. Megjegyzendő, hogy a vizuális memória általunk használt megőrzési mutatója nem a vizuális memória abszolút mértékét, hanem az anyag felejtésének ütemét fejezi ki.

Az unilaterális temporális lobektómiák kapcsán szerzett neuropszichológiai tapasztalatok a téri-vizuális memóriának a jobb temporális lebennyel való összefüggését igazolják (68). Ennek a tapasztalatnak részben saját eredményeink is megfelelnek, mivel a Rey-Osterrieth Tesztben nyújtott teljesítmények a jobb parahippocampális-hippocampális EEG-vel korrelálnak. A vizuális memória megőrzési mutatója, vagyis az ingeranyag felejtésének üteme azonban a bal parahippocampális-hippocampális aktivitással korrelált. Ez azt jelentheti, hogy a vizuális memória teljesítmény mindkét parahippocampális-hippocampális területtel összefügg, de a rövid távú (5 perces) teljesítmény inkább a jobb oldalon, míg az anyag hosszú távú tárolásra alkalmas szervezése a baloldalon lokalizálható. Nyilvánvaló, hogy a teljesítményt nagyobb mértékben befolyásolja a kiinduláskor rögzült ingeranyag mennyisége, hiszen a rövid és a hosszú távú abszolút teljesítmények egyaránt a jobb parahippocampális-hippocampális aktivitással korrelálnak.

Amennyiben eredményeink más vizsgálatokban is megerősítést nyernek, az általunk alkalmazott módszerek új lehetőséget nyitnak meg az emlékezés, a hippocampus és az alvás összefüggéseinek kutatásában. Az agyi elektromos tevékenység finom elemzése eredményes lehet a humán memóriakutatás területén minden olyan esetben, amikor a hippocampus közelében nyílik lehetőség a regisztrálásra. Módszertani és tematikai szempontból ez azt jelentheti, hogy nemcsak a temporális epilepszia hagyományos műtét előtti és utáni kivizsgálása képezhet „természetes laboratóriumot” a memóriakutatás számára, hanem külön hangsúllyal minden olyan eset is, amikor a kivizsgálás foramen ovale elektródákkal történik.

### III. 3. Következtetések

1. Az ember REM alvásában hippocampális RLA regisztrálható.
2. Az emberi REM alvást jellemző hippocampális RLA nem a theta, hanem a delta sávnak felel meg (1,50-3,00 Hz-es).
3. Mély NREM alvásban a parahippocampális-hippocampális régiókban, a neocorticális régiókhoz hasonlóan, szinkronizált 1 Hz-nél lassúbb, ritmikus tevékenység jelenik meg.
4. A mély NREM alvást jellemző jobb parahippocampális-hippocampális 1 Hz-nél lassúbb tevékenység pozitívan korrelál a rövid és a hosszú távú vizuális memória teljesítményekkel.
5. A mély NREM alvásban mindkét temporolaterális felszín 1 Hz-nél lassúbb tevékenysége pozitívan korrelál a vizuális memória teljesítményekkel.
6. A fázisos REM alvásban a bal parahippocampális-hippocampális régióban regisztrált aktivitás 0,00-1,25 Hz-es sávja pozitívan korrelál a verbális tanulási képességgel és a vizuális memória megőrzési mutatójával.

### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Halász Péternek, aki témavezetői minőségén messze túlmutató szakmai és emberi segítséget nyújtott munkám elvégzésében. Köszönöm Szabó Gábornak és Kulcsár Antalnak a leküzdhetetlennek tűnő technikai akadályok leküzdésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségüket. Az EEG-laboratórium asszisztenseinek megértéséért, türelméért és együttműködéséért köszönetet szeretnék mondani Csepella Zitának, Kakuk Etelkának, Filep Andrásnak és Jamriska Mónikának.

Külön köszönet illeti Szendrő Annamáriát, aki korlátlanul rendelkezésemre bocsátotta lap-topját, amivel háborítatlanul és mégis mobilisan dolgozhattam.

## HIVATKOZÁSOK\*

1. Achermann, P. (2000). Topography of the sleep EEG in humans: Power and coherence analysis. In: Borbély, A.A., Hayaishi, O., Sejnowsky, T.J., Altman, J.S. (Eds). *The regulation of sleep*. HFSP, Strasbourg. 75-85.
2. Achermann, P. & Borbély, A.A. (1997). Low-frequency oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, 80(1):213-22.
3. Apartis, E., Poindessous-Jazat, F.R., Lamour, Z.A. & Bassant, M.H. (1998). Loss of rhythmically bursting neurons in rat medial septum following selective lesion of septohippocampal cholinergic system. *J Neurophysiol*, 79:1633-42.
4. Arnolds, D.E.A.T., Lopes Da Silva, F.H., Aitink, J.W. & Kamp, A. (1979). Hippocampal EEG and behaviour in dog. I. Hippocampal EEG correlates of gross motor behaviour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 46:552-70.
5. Arnolds, D.E.A.T., Lopes Da Silva, F.H., Aitink, J.W. & Kamp, A. (1979). Hippocampal EEG and behaviour in dog. II. Hippocampal EEG correlates with elementary motor acts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 46:571-80.
6. Arnolds, D.E.A.T., Lopes Da Silva, F.H., Aitink, J.W. & Kamp, A. (1979). Hippocampal EEG and behaviour in dog. III. Hippocampal EEG correlates of stimulus response tasks and of sexual behaviour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 46:581-91.
7. Arnolds, D.E.A.T., Lopes Da Silva, F.H., Aitink, J.W., Kamp, A. & Boeijinga, P. (1980). The spectral properties of hippocampal EEG related to behaviour in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 50:324-8.
8. Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In: Spence, K.W. (Ed.): *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*, vol. 2. New York: Academic Press. 89-195.
9. Baddeley, A. (1992). Working memory: The interface between memory and cognition. *J Cogn Neurosci*, 4(3):281-8.
10. Baddeley, A. (1996). The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 13468-72.
11. Baddeley, A.D. & Warrington, E.K. (1970). Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *J Verb Learn Verb Behav*, 9:176-89.
12. Barsi, P., Kenéz, J., Solymosi, D., Kulin, A., Halász, P., Rásonyi, G., Janszky, J., Kaloczkai, A., Barcs, G., Neuwirth, M., Paraicz, E., Siegler, Z., Morvai, M.,

- Jerney, J., Kassay, M., & Altmann, A. (2000). Hippocampal malrotation with normal corpus callosum: a new entity? *Neuroradiology*, **42**, 339-345.
13. Benson, K. & Feinberg, I. (1975). Sleep and memory: Retention 8 and 24 hours after initial learning. *Psychophysiology*, *12*:192-5.
  14. Benson, K. & Feinberg, I. (1977). The beneficial effect of sleep in an extended Jenkins and Dallenbach paradigm. *Psychophysiology*, *14*:375-84.
  15. Bliss, T.V.P. & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol (Lond)*, *232*:331-56.
  16. Bliwise, L. (1993). Sleep in normal aging and dementia. *Sleep*, *16*:40-81.
  17. Bódizs R. (2000). Az alvás és az álmodás pszichobiológiája. In: Novák M. (Ed.). *Az alvás- és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája*. Budapest: Okker. 67-86.
  18. Bódizs R. (2000). *Alvás, álom, bioritmusok*. Budapest: Medicina.
  19. Borbély, A.A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, *1*:195-204.
  20. Borbély, A.A. & Tobler, I. (1989). Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiol Rev*, *69*(2):605-70.
  21. Borbély, A.A., Achermann, P., Trachsel, L. & Tobler, I. (1989). Sleep initiation and initial sleep intensity: interactions of homeostatic and circadian mechanisms. *J Biol Rhythms*, *4*(2):149-60.
  22. Borbély, A.A. & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* *14*:557-68.
  23. Born, J. & Fehm, H.L. (1998). Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: A coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, *106*:153-63.
  24. Bragin, A., Engel, J. Jr., Wilson, C.L., Fried, I. & Buzsáki, G. (1999). High-frequency oscillation in human brain. *Hippocampus*, *9*:137-42.
  25. Brazier, M.A.B. (1968). Studies of the EEG activity of limbic structures in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *25*:309-18.
  26. Braun, A.R., Balkin, T.J., Wesensten, N.J., Carson, R.E., Varga, M., Baldwin, P., Selbie, S., Belenkey, G. & Herscovitch, P. (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. *Brain*, *120*:1173-97.
  27. Bremer, F. (1977). Cerebral hypnogenic centers. *Ann Neurol*, *2*(1):1-6.



28. Bremner, J.D. (1999). Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry*, 45(7):797-805.
29. Buchsbaum, M.S., Mendelson, W.B., Duncan, W.C., Coppola, R., Kelsoe, J. & Gillin, J.C. (1982). Topographic cortical mapping of EEG sleep stages during daytime naps in normal subjects. *Sleep* 5:248-55.
30. Buzsáki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: A role for “noisy” brain states. *Neuroscience*, 31(3):551-70.
31. Buzsáki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex*, 6:81-92.
32. Buzsáki, G. & Solt, V. (1996). Slow wave sleep contribution to memory consolidation. *SRS Bulletin* 1(2), <http://bisleep.medsch.ucla.edu/srs/srs/Buzsaki.htm>
33. Cartwright, R.D. (1974). The influence of a conscious wish on dreams: A methodological study of dream meaning and function. *J Abnor Psychol*, 83(4):387-393.
34. Cartwright, R.D., Lloyd, S., Butters, E., Weiner, L., McCarthy, L., & Hancock (1975). Effects of REM time on what is recalled. *Psychophysiology*, 12:561-8.
35. Cavallero, C. & Cicogna, P. (1993). Memory and dreaming. In. Cavallero, C. & Foulkes, D. (eds). *Dreaming as Cognition*. New-York/London: Harvester Wheatsheaf, 38-57.
36. Cave, C.B. & Squire, L.R. (1992). Intact verbal and nonverbal short-term memory following damage to the human hippocampus. *Hippocampus*, 2(2):151-64.
37. Chelune, G.J. (1995). Hippocampal adequacy versus functional reserve: Predicting memory functions following temporal lobectomy. *Arch Clin Neuropsychol*, 10(5):413-32.
38. Cipolli, C. (1995). Sleep, dreams and memory: An overview. *J Sleep Res*, 4:2-9.
39. Cipolli, C., Baroncini, P., Cavallero, C., Cicogna, P. & Fagioli, I. (1986). Incorporation of cognitive stimuli into mental sleep experience and contextual emotive stress. *8th European Congress of Sleep Research, Szeged (Hungary), Abstracts book*, p. 60.
40. Clausen J, Sersen EA, Lidsky A. 1977. Sleep patterns in mental retardation: Down's syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 43:183-191.
41. Corsi-Cabrera, M., Guevara, M.A., Del Rio-Portilla, Y., Arce, C. & Villanueva-Hernandez, Y. (2000). EEG bands during wakefulness, slow-wave and paradoxical sleep as a result of principal component analysis in man. *Sleep*

23:738-44.

42. Datta, S. (2000). Avoidance task training potentiates phasic pontine wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *J Neurosci*, 20:8607-13.
43. Daum, I., Schugens, M.M., Channon, S., Polkey, C.E. & Gray, J.A. (1991). T-maze discrimination and reversal learning after unilateral temporal or frontal lesions in man. *Cortex*, 27:613-22.
44. DeKonick, J.M. & Koulack, D. (1975). Dream content and adaptation to a stressful situation. *J Abnor Psychol*, 84:250-60.
45. DeKonick, J., Lorrian, D., Christ, G., Proulx, G. & Columbe, D. (1989). Intensive language learning and increases in rapid eye movements sleep: evidence of a performance factor. *Int J Psychophysiol*, 8:43-47.
46. DeKonick, J. (1996). Intensive Learning, REM Sleep, and REM Sleep Mentation. *SRS Bulletin*, 1(2), <http://bisleep.medsch.ucla.edu/srs/srs/koni.htm>
47. Eichenbaum, H.B. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci*, 1:41-50.
48. Ekstrand, B.R. (1967). Effect of sleep on memory. *J Exp Psychol*, 75, 64-72.
49. Feinberg, I. (1968). Eye movement activity during sleep and intellectual function in mental retardation. *Science*, 159(3820):1256.
50. Finelli, L.A., Baumann, A., Borbély, A.A. & Achermann, P. (2000). Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: Correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience*, 101(3):523-9.
51. Fishbein, W. (1995). Sleep and memory: A look back, a look forward. *SRS Bulletin* 1(3):53-8. <http://www.srssleep.org/srs/Fishb.htm>
52. Folkard, S. Monk, T.H., Bradbury, R. & Rosenthal, J. (1977). Time of day effects in school children's immediate and delayed recall of meaningful material. *Br J Psychol*, 68, 25-50.
53. Folkard, S. & Monk, T.H. (1980). Circadian rhythms in human memory. *Br J Psychol*, 71, 295-307.
54. Fowler, M.J., Sullivan, M.G., & Ekstrand, B.R. (1972). Sleep and memory. *Science*, 179:302-4.
55. Freeman, F.R. & Walter, R.D. (1970). Electrical activity of human limbic system during sleep. *Compr Psychiatry*, 11(6):544-51.
56. Freud, S. (1900/1986). *Álomfajtés*. Budapest: Helikon.

57. Freund, T.F, & Antal, M. (1988). GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*, 336:170-3.
58. Freund, T.F. & Buzsáki, G. (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, 6:347-470.
59. Frey, U. & Morris, R.G.M. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, 385:533-6.
60. Frisk, V. & Milner, B. (1990). The role of left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia*, 28(4):349-59.
61. Frisk, V. & Milner, B. (1991). Does left temporal lobectomy adversely affect the rate at which verbal material can be processed? *Neuropsychologia*, 29(2):113-23.
62. Fuster, J. (1997). Network memory. *Trends Neurosci*, 20(10):451-60.
63. Gais, S., Plihal, W., Wagner, U. & Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci*, 3(12):1335-9.
64. Gemma, C., Imeri, L. & Mancina, M. (1999). Hippocampal type I. (movement-related) theta rhythm positively correlates with serotonergic activity. *Arch Ital Biol*, 137:151-60.
65. Gerbrandt, L.K., Lawrence, J.C., Eckardt, M.J. & Lloyd, R.L. (1978). Origin of the neocortically monitored theta rhythm in the curarized rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 45:454-67.
66. Giaquinto, S. (1973). Sleep recordings from limbic structures in man. *Confin Neurol (Basel)*, 35:285-303.
67. Goldman-Rakic, P.S. (1994). The issue of memory in the study of prefrontal function. In: Thierry, A.-M. et al. (Eds.): *Motor and Cognitive Functions of the Prefrontal Cortex*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag. 112-21.
68. Goldstein, L. (1991). Neuropsychological investigation of temporal lobe epilepsy. *J Roy Soc Med*, 84:460-5.
69. Grastyán, E. & Karmos, G. (1961). A study of a possible "dreaming" mechanism in the cat. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 20:41-50.
70. Greenberg, R., Pillard, R. & Pearlman, C. (1972). The effect of dream deprivation on adaptation to stress. *Psychosom Med*, 34:257-62.
71. Grieser, C., Greenberg, R. & Harrison, R.H. (1972). The Adaptive Function of Sleep: The differential effects of sleep and dreaming on recall. *J Abnorm Psychol*, 80(3):280-6.
72. Halgren, E., Babb, T.L. & Crandall, P.H. (1978). Human hippocampal formation

- EEG desynchronizes during attentiveness and movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 44:778-81.
73. Hars, B., Hennevin, E. & Pasquez, P. (1985). Improvement of learning by cuing during postlearning paradoxical sleep. *Behav Brain Res*, 1:241-50.
  74. Harper, R.M. (1971). Frequency changes in hippocampal electrical activity during movement and tonic immobility. *Physiol Behav* 7:55-8.
  75. Hasselmo, M.E. (1999). Neuromodulation: Acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, 3(9):351-9.
  76. Hasselmo, M.E. & McClelland, J.L. (1999). Neural models of memory. *Curr Opin Neurobiol*, 9:184-8.
  77. Hastings, M.H. (1997). Central clocking. *Trends Neurosci*, 20(10):459-64.
  78. Hayman, C.A.G., MacDona-, C.A. & Tulving, E. (1993). The role of repetition and associative interference in new semantic learning in amnesia: A case experiment. *J Cogn Neurosci*, 5(4):375-89.
  79. Heath, R.G. (1972). Pleasure and brain activity in man: Deep and surface electroencephalograms during orgasm. *J Nerv Ment Dis*, 154(1):3-18.
  80. Hennevin, E. & Hars, B. (1987). Impairment of learning by cueing during postlearning slow wave-sleep in rats. *Neurosci Lett*, 79:290-4.
  81. Hennevin, E. & Hars, B. (1992). Second order conditioning during sleep. *Psychobiology*, 20:166-76.
  82. Hennevin, E., Hars, B. & Maho, C. (1996). Memory Processing in Paradoxical Sleep. *SRS Bulletin*, 1(3), <http://bisleep.medsch.ucla.edu/srs/srs/henne.htm>
  83. Hobson, J.A. (1988). *The Dreaming Brain*. New York: Basic Books.
  84. Hobson, J.A., Lydic, R. & Bagdhoyan, H.A. (1986). Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain centers to neural populations. *Behav Brain Sci*, 9:371-448.
  85. Hockey, G.R.J., Davies, S. & Gray, M.M. (1972). Forgetting as a function of sleep at two different times of day. *Quart J Exp Psychol*, 24: 386-93.
  86. Horne, J.A. & Minard, A. (1985). Sleep and sleepiness following a behaviourally 'active' day. *Ergonomics*, 28(3):567-75.
  87. Huh, K., Meador, K.J., Lee, G.P., Loring, D.W., Murro, A.M., King, D.W., Gallagher, B.B., Smith, J.R. & Flanigin, H.F. (1990). Human hippocampal EEG: Effects of behavioral activation. *Neurology*, 40:1177-81.
  88. Idzikowski, C. (1984). Sleep and memory. *Br J Psychol*, 75, 439-449.

89. Jenkins, J.G. & Dallenbach, K.M. (1924). Oblivescence during sleep and waking. *Am J Psychol*, 35:605-12.
90. Jouvet, M. (1965). Paradoxical sleep – a study of its nature and mechanisms. In: K. Akert, C. Bally and J.P. Shadé (Eds.). *Sleep Mechanisms*. New York: Elsevier. 20-62.
91. Kahana, M.J., Sekuler, R., Caplan, J.B., Kirschen, M. & Madsen, J.R. (1999). Human theta oscillation exhibits task dependence during virtual maze navigation. *Nature*, 399:781-4.
92. Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B.S., Askenasy, J.J. & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 2625:679-82.
93. Kattler, H., Dijk, D.J. & Borbély, A.A. (1994). Effect of unilateral sensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *J Sleep Res*, 3:159-164.
94. Kleshchevnikov, A.M. (1999). Synaptic plasticity in the hippocampus during afferent activation REM-Fároducing the pattern of the theta rhythm (theta plasticity). *Neurosci Behav Physiol*, 29(2):185-96.
95. Klimesch, W. (1996). Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *Int J Psychophysiol*, 24(1-2):61-100.
96. Kopelman, M.D., Lasserson, D., Kingsley, D., Bello, F., Rush, C., Stanhope, N., Stevens, T., Goodman, G., Heilpern, G., Kendall, B. & Colchester, A. (2001). Structural MRI volumetric analysis in patients with organic amnesia, 2: correlations with anterograde memory and executive tests in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71(1):23-8.
97. Kramis, R. & Vanderwolf, C.H. (1980). Frequency-specific RSA-like hippocampal patterns elicited by septal, hypothalamic, and brain stem electrical stimulation. *Brain Res*, 192:383-98.
98. Krueger, J.M. & Obál, F. Jr. (1993). A neuronal group theory of sleep function. *J Sleep Res*, 2:63-9.
99. Krueger, J.M., Obál, F. Jr., Kapás, L. & Fang, J. (1995). Brain organization and sleep function. *Behav Brain Res*, 69:177-85.
100. Laureys, S., Peigneux, P., Phillips, C., Fuchs, S., Degueldre, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Petiau, C., Luxen, A., Van der Linden, M., Cleeremans, A., Smith, C. & Maquet, P. (2001). Experience-dependent changes in cerebral functional connectivity during human rapid eye movement sleep. *Neuroscience*, 105(3):521-5.

101. Legault, G., Annett, R. & Smith, C. (1996). Increased arachidonic acid in the hippocampus after acquisition of the Morris water maze spatial task. *APSS 10<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington DC*, <http://bisleep.medsch.ucla.edu/htdocs/fbeds.html>
102. Leung, L.S. (1998). Generation of theta and gamma rhythms in the hippocampus. *Neurosci Biobehav Rev*, 22(2):275-90.
103. Lowatt, D.J. & Warr, P.B. (1968). Recall after sleep. *Am J Psychol*, 81:253-7.
104. Lupien, S.J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N.P., Thakur, M., McEwen, B.S., Hauger, R.L. & Meaney, M.J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*, 1(1):69-73.
105. Lynch, G. & Granger, R. (1992). Variations in synaptic plasticity and types of memory in corticohippocampal networks. *J Cogn Neurosci*, 4(3):189-99.
106. Magoun, H.W. (1963). *The Waking Brain*. Springfield: Charles C Thomas Publisher.
107. Maho, C. & Bloch, V. (1992). Responses of hippocampal cells can be conditioned during paradoxical sleep. *Brain Res*, 581(1):115-22.
108. Mandai, O., Guerrien, A., Sockeel, P., Dujardin, K. & Leconte, P. (1989). REM sleep modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiol Behav*, 46(4):639-42.
109. Mann, C., Simmons, J., Wilson, C., Engel, J. & Bragin, A. (1997). EEG in human hippocampus, amygdala and entorhinal cortex during REM and NREM sleep. *Sleep Res*, 26:27.
110. Maquet, P. (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res*, 9(3):207-31.
111. Maquet, P., Peters, J., Aerts, J., Delfiore, G., Degue-re, C., Luxen, A. & Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383(6596):163-6.
112. Maquet, P. & Franck, G. (1997). REM sleep and amygdala. *Mol Psychiatry*, 2(3):195-6.
113. Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degue-re, C., Meulemans, T., Luxen, A., Franck, G., Van Der Linden, M., Smith, C. & Cleeremans, A. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*, 3(8):831-6.
114. McGrath, M.J. & Cohen, D.B. (1978). REM sleep facilitation of adaptive waking

- behavior: A review of the literature. *Psychol Bull*, 85(1):24-57.
115. McKay, B.E., Persinger, M.A. & Koren, S.A. (2000). Exposure to a theta-burst patterned magnetic field impairs memory acquisition and consolidation for contextual but not discrete conditioned fear in rats. *Neurosci Lett* 292:99-102.
  116. Meador, K.J., Thompson, M.S., Loring, D.W., Murro, A.M., King, D.W., Gallagher, B.B., Lee, G.P., Smith, J.R. & Flanigin, H.F. (1991). Behavioral state-specific changes in human hippocampal theta activity. *Neurology*, 41:869-72.
  117. Meyers, J.E. & Meyers, K.R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial. Professional Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
  118. Milner, B., Squire, L.R. & Kandel, E.R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20:445-68.
  119. Mody, I. & Soltesz, I. (1993). Activity-dependent changes in structure and function of hippocampal neurons. *Hippocampus*, 3(special issue):99-112.
  120. Morris, R.G.M. & Morris, R.J. (1997). Memory floxed. *Nature*, 385:680-1.
  121. Nachkebia, N.G. & Oniani, T.N. (1985). The role of the septo-hippocampal system in the regulation of learning and memory. In: Oniani, T.N. (Ed.): *Neurophysiology of motivation, memory and sleep-wakefulness cycle*. Tbilisi: Metsniereba Publishers.59-99.
  122. Newman, E.B. (1939). Forgetting of meaningful material during sleep and waking. *Am J Psychol*, 52:65-71.
  123. Nicolau, M.C., Akaarir, M., Gamundí, A., González, J. & Rial, R.V. (2000). Why we sleep: The evolutionary pathway to mammalian sleep. *Prog Neurobiol*, 62:379-406.
  124. Nofzinger, E.A., Mintun, M.A., Wiseman, M., Kupfer, D.J. & Moore, R.Y. (1997). Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain Res* 770(1-2):192-201.
  125. Oddie, S.D., Bland, B.H., Colom, L.V. & Vertes, R.P. (1994). The midline posterior hypothalamic region comprises a critical part of the ascending brainstem hippocampal synchronizing pathway. *Hippocampus*, 4(4):454-73.
  126. Ohl, F. & Fuchs, E. (1999). Differential effects of chronic stress on memory processes in the tree shrew. *Brain Res Cogn Brain Res*, 7(3):379-87.
  127. Ohl, F., Michaelis, T., Vollmann-Honsdorf, G.K., Kirschbaum, C. & Fuchs, E. (2000). Effect of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot-study in tree

- shrews. *Psychoneuroendocrinology*, 25(4):357-63.
128. Pace-Schott, E.F., Stickgold, R. & Hobson, J.A. (1997). Memory processes within dreaming: An affirmative probe for intra-state dreaming and waking memory events. *Sleep Res*, 26:276.
  129. Plihal, W. & Born, J. (1997). Differential effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 9:534-47.
  130. Plihal, W. & Born, J. (1999). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, 36:571-82.
  131. Poe, G.R., Nitz, G.A., McNaughton, B.L. & Barnes, C.A. (2000). Experience-dependent reversal of theta phase discharge profiles in REM sleep. *Brain Res*, 855:176-80.
  132. Pregram, G.V., Connell, B.E., Gnadt, J. & Weiler, D. (1986). Neuropsychology and the field of sleep and sleep disorders. In: Filskov, S.B. & Boll, J.B. (eds.): *Handbook of Clinical Neuropsychology*. Vol. 2. New York: Wiley Interscience. 426-92.
  133. Raber, J. (1998). Detrimental effects of chronic hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. From obesity to memory deficits. *Mol Neurobiol*, 18(1):1-22.
  134. Rechtschaffen, A. & Kales, A. (eds) (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: UCLA, Brain Information Service.
  135. Revonsuo, A. (2000). The reinterpretation of dreams: An evolutionary hypothesis of the function of dreaming. *Behav Brain Sci*, 23(6):877-901.
  136. Robinson, T.E. (1980). Hippocampal rhythmic slow activity (RSA; theta): A critical analysis of selected studies and discussion of possible species differences. *Brain Res Rev*, 2:69-101.
  137. Robinson, T.E., Kramis, R.C. & Vanderwolf, C.H. (1977). Two types of cerebral activation during active sleep: Relations to behavior. *Brain Res* 124:544-9.
  138. Rose, G.M. & Smith, C. (1992). A paradoxical sleep window for place learning in the Morris water maze. *Soc Neurosci Abstr*, 18:1226.
  139. Sakai, K., Sano, K. & Iwahara, S. (1973). Eye movements and hippocampal theta activity in cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 34:547-549.
  140. Sano, K., Mayanagi, Y., Sekino, H., Ogashiwa, M. & Ishijama, B. (1970). Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J Neurosurg*, 33:689-707.



141. Schacter, D.L., Chiou, C.-Y.P. & Ochsner, K.N. (1993). Implicit memory: A selective review. *Annu Rev Neurosci*, 16:159-82.
142. Schacter, D.L. & Buckner, R.L. (1998). Priming and the brain. *Neuron*, 20:185-95.
143. Schredl, M. (1999). Dream recall: Research, clinical implications and future directions. *Sleep and Hypnosis*, 1(2):72-81.
144. Schredl, M. (1999). Dream recall in patients with primary alcoholism after acute withdrawal. *Sleep and Hypnosis*, 1(1):35-40.
145. Schredl, M., Weber, B., Leins, M.-L. & Heuser, I. (2001). Donepezil-induced REM sleep augmentation enhances memory performance in elderly healthy persons. *Exp Gerontol*, 36:353-61.
146. Schwartz, W.J. (1997). Understanding circadian clocks: From c-Fos to fly balls. *Ann Neurol*, 41(3):289-97.
147. Scoville, W.B. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 20:11-21.
148. Shors, T.J., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T. & Gou-, E. (2001). Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 410:372-5.
149. Smith, C. (1993). REM Sleep and Learning: Some Recent Findings. In: Moffitt, M., Kramer, M. & Hoffman, R.(eds.). *The Functions of Dreaming*. New-York: SUNY Press, 341-6.
150. Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav Brain Res*, 69(1-2): 137-45.
151. Smith, C. (1996). Sleep and Memory. *SRS Bulletin*, 1(3), <http://bisleep.medsch.ucla.edu/srs/srs/Smith.htm>.
152. Smith, C. & Weeden, K. (1990). Post training REMs coincident auditory stimulation enhances memory in humans. *Psychiatr J Univ Ottawa*, 15, 85-90.
153. Smith, C. & Lapp, L. (1991). Increases in number of REMs and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep*, 14:325-30.
154. Smith, C., & MacNeill, C. (1994). Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *J Sleep Res*, 3:206-13.
155. Solms, M. (1998). *The neuropsychology of dreams: A clinico-anatomical study*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
156. Squire, L.R. & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253:1380-6.

157. Steriade, M. (2000). Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience*, 101(2):243-76.
158. Steriade, M. & Amzica, F. (1998). Coalescence of sleep rhythms and their chronology in corticothalamic networks. *Sleep Res Online*, 1(1):1-10.
159. Stewart, M. & Fox, S.E. (1991). Hippocampal theta activity in monkeys. *Brain Res*, 538:59-63.
160. Stickgold, R. (1998). Sleep: Off-line memory Re-processing. *Trends Cogn Sci*, 2:484-92.
161. Stickgold, R., Malia, A., Maguire, D., Roddenberry, D. & O'Connor, M. (2000). Replaying the game: Hypnagogic images in normals and amnesics. *Science*, 290:350-3.
162. Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V. & Hobson, J.A. (2000). Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci*, 12(2):246-54.
163. Stones, M.J. (1973). The effect of prior sleep on rehearsal, encoding and memory. *Br J Psychol*, 64:537-43.
164. Sutherland, G.R. & McNaughton, B. (2000). Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neural ensembles. *Curr Opin Neurobiol*, 10:180-6.
165. Szűcs, A., Bódizs, R., Barsi, P. & Halász, P. (2001). Insomnia and frontobasal tumor: A case report. *Eur Neurol*, 46:54-6.
166. Szymusiak, R. (1995). Magnocellular nuclei of the basal forebrain: Substrates of sleep and arousal regulation. *Sleep*, 18(6):478-500.
167. Thompson, R.F. & Kim, J.J. (1996). Memory systems in the brain and localization of memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:13438-44.
168. Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In: Tulving, E. & Donaldson, W. (Eds.): *Organization of memory*. London: Academic Press.
169. Ungerleider, L.G. (1995). Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. *Science*, 270:769-75.
170. Valjakka, A., Vartiainen, J., Tuomisto, L., Tuomisto, J.T., Olkkonen, H. & Airaksinen, M.M. (1998). The fasciculus REM-Toroflexus controls the integrity of REM sleep by supporting the generation of hippocampal theta rhythm and rapid eye movement sleep in rats. *Brain Res Bull*, 47(2):171-84.
171. Van Ormer E.B. (1932). Retention after intervals of sleep and waking. *Arch Psychol*, 21:1-49.

172. Vanderwolf, C.H., Kramis, R. & Robinson, T.E. (1978). Hippocampal electrical activity during waking behaviour and sleep: analyses using centrally acting drugs. In: *Functions of the septo-hippocampal system (CIBA Foundation Symposium)*, 58:199-226.
173. Vanderwolf, C.H., Leung, L. -W.S. & Stewart, D.J. (1985). Two afferent pathways mediating hippocampal rhythmical slow activity. In: Buzsáki, G. & Vanderwolf, C.H. (eds). *Electrical activity of the archicortex*. Akadémiai Kiadó, Budapest,47-66.
174. Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., Watkins, K.E., Connelly, A., Van Paesschen, W. & Miskhin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277:376-80.
175. Vertes, R.P. (1995). Memory Consolidation in REM Sleep: Dream On. *SRS Bulletin*, 1(2), 27-32.
176. Vertes, R.P. & Eastman, K.E. (2000). The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav Brain Sci*, 23(6):867-76.
177. Wagner, U., Gais, S. & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem*, 8:112-9.
178. Walker, D.L. & Gold, P.E.(1991). Effects of the novel NMDA antagonist NPC 12626 on long term potentiation, learning and memory. *Brain Res*, 549:213-21.
179. Warrington, E.K. & Weiskrantz, L. (1968). New method of testing long-term REM-Toention with special reference to amnesic patients. *Nature*, 217:972-74.
180. Warrington, E.K. & Weiskrantz, L. (1974). The effect of prior learning on subsequent REM-Toention in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 12:4419-28.
181. Wieser, H.G. (1984). Temporal lobe epilepsy, sleep and arousal: Stereo-EEG findings. In: Degen, R. & Niedermeyer, E. (eds.): *Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation*. Elsevier Science Publishers B.V. 137-67.
182. Willingham, D.B. (1997). Systems of memory in the human brain. *Neuron*, 18:5-8.
183. Wilson, R.I., Yanovsky, J., Gödecke, A., Stevens, D.R., Schrader, J. & Haas, H.L. (1997). Endothelial nitric oxide synthase and LTP. *Nature*, 386:338.
184. Winson, J. (1974). Patterns of hippocampal theta rhythm in the freely moving rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 36:291-301.
185. Wyatt, J.K. & Bootzin, R.R. (1994). Cognitive processing and sleep: Implications

for enhancing job performance. *Hum Performance*, 7(2):119-39.

186. Yu, Q., Rayport, M., Farison, J.B., Dennis, M.J. & Choi, Y.S. (1997). Computer analysis of human depth EEG in different sleep stages. *Biomed Sci Instrum*, 33:184-90.
187. Zaveri, H.P., Duckrow, R.B., de Lanerolle, N.C. & Spencer, S.S. (2001). Distinguishing subtypes of temporal lobe epilepsy with background hippocampal activity. *Epilepsia*, 42(6):725-30.
188. Zola-Morgan, S. & Squire, L.R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annu Rev Neurosci*, 16:547-63.

\* Az irodalmi hivatkozások jegyzéke 2001 augusztusában lett lezárva.

## A TÉZISEK ANYAGÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

### **Cikkek:**

**Bódizs, R.,** Kántor, S., Szabó, Sz., Szűcs, A., Erőss, L., Halász, P. Rhythmic hippocampal slow oscillation characterizes REM sleep in humans. *Hippocampus* 2001;11(6):747-753.

**Bódizs, R.,** Szűcs, A., Halász, P. Does hippocampal theta exist in the human brain? [letter, comment]. *Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle* 2001;1(2):102-105.

**Bódizs, R.,** Békésy, M., Szűcs, A., Barsi, P., Halász, P. Sleep-dependent hippocampal slow activity correlates with waking memory performance in humans. *Neurobiology of Learning and Memory* (lektorálás alatt).

### **Idézhető előadáskivonatok:**

**Bódizs, R.,** Szűcs, A., Kántor, S., Szabó, G., Halász, P. Rhythmic Hippocampal Delta Activity in Human REM Sleep Detected by Foramen Ovale Electrodes. *Journal of Sleep Research*, 2000;9 (Supplement 1):21.

**Bódizs, R.,** Békésy, M., Szűcs, A., Barsi, P., Halász, P. Sleep-dependent hippocampal slow activity correlates with waking memory performance in humans. *Journal of Sleep Research* 2002;11 (Supplement 1) (megj. alatt).

### **A tézisek anyagával kapcsolatban elhangzott előadások:**

**1999 november 3-6 - A Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság 39. Kongresszusa, Hévíz:**

Bódizs R., Szűcs A., Szabó G., Halász P. Ritmikus lassú aktivitás az emberi hippocampusban az alvás REM fázisai során: kezdeti tapasztalatok foramen ovale elektródákkal

**2000 február 14-17 - SOTE PhD – Tudományos Napok 2000, Budapest:**

Bódizs R., Szűcs A., Szabó G., Halász P. Ritmikus lassú aktivitás az emberi hippocampusban az alvás REM fázisai során: kezdeti tapasztalatok foramen ovale elektródákkal.

**2000 június 12 - Számítógépes neurológia – Problémák, adatok, modellek, Budapest:**

Bódizs R., Kántor S., Szabó G., Szűcs A., Halász P. Van-e hippocampális theta emberben?

**2000 szeptember 12-16 - Az Európai Alváskutatási Társaság 15. Konferenciája, Isztambul:**

Bódizs, R., Szűcs, A., Kántor, S., Szabó, G., Halász, P. Rhythmic Hippocampal Delta Activity in Human REM Sleep Detected by Foramen Ovale Electrodes.

**2001 február 21-22 - SOTE PhD – Tudományos Napok 2001, Budapest:**

Bódizs R., Kántor S., Clemens Zs., Szabó G., Szűcs A., Halász P. A hippocampus alacsonyfrekvenciájú elektromos aktivitásmintázatok összefüggése az alvás-ébrenlét állapotokkal és a kognitív teljesítménnyel temporális epilepsziában

**2001 április 20. - Brno-Budapest-Wien Epilepsy Symposium, Brno:**

Bódizs R., Kántor S., Békésy M., Halász P. Sleep-dependent hippocampal slow oscillations and their relation with waking memory performance in temporal lobe epileptics

**2001 május 28-június 2 - A Magyar EEG és Klinikai Neurofiziológiai Társaság 40.**

**Kongresszusa, Nyíregyháza:**

Bódizs R., Békésy M., Halász P. A hippocampus alvásfüggő alacsony frekvenciájú elektromos aktivitásmintázatainak összefüggése a memóriateljesítményekkel.

**2001. szeptember 27 - II. Magyar Viselkedés-Élettani Konferencia, Budapest:**

Bódizs R., Békésy M., Kántor, S., Erőss L., Halász P. A hippocampus alvásfüggő alacsony frekvenciájú elektromos aktivitásmintázatai és összefüggésük a memóriateljesítményekkel

**2001. november 20. – A hippocampális EEG egyes frekvenciasávjai és a memória közötti összefüggések – Epilepszia Továbbképző Fórum 2001-2002 (OPNI-epilepszia Centrum)**

**2002. február 27. – Az alvás alatti hippocampális EEG összefüggései a memóriával – Neuropszichológusi szakképzés (Eötvös Lóránd Tudományegyetem)**

## MÁS ALVÁSKUTATÁSSAL KAPCSOLATOS KÖZLEMÉNYEK:

### **Cikkek:**

Halász P., **Bódis R.** Az alvás és álmodás idegéletana. *Hippocrates*, 2001;3(3):169-174.

Szűcs A., **Bódis R.**, Janszky J., Migléczi G., Halász P. Az alvászavarok kórélettanáról egyes neurológiai betegségek tükrében. *Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle*, 2001;54(5-6):132-141.

Szűcs, A., **Bódis, R.**, Barsi, P., Halász, P. Insomnia and Fronto-Basal Tumor: A Case Report. *European Neurology*, 2001;46(1):54-56.

Szűcs, A., Vitrai, J., Janszky, J., Migléczi, G., **Bódis, R.**, Halász, P., Nagy, Z. Obstructive sleep apnoea syndrome is permanent in ischemic and transient in haemorrhagic stroke. *European Neurology*, 2002;47(1):15-19.

Szűcs, A., Janszky, J., Barsi, P., Erdei, E., Clemens, Z., Migléczi, G., **Bódis, R.**, Halász, P. Sleep-related painful erection is associated with neurovascular compression of basal forebrain. *Journal of Neurology* 2002;249:486-487.

Kántor, S., Jakus, R., **Bódis, R.**, Halász, P., Bagdy, G. Acute and long-term effects of the 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist ritanserin on EEG power spectra, motor activity, and sleep: changes at the light-dark phase shift. *Brain Research* 2002 (megj. alatt).

### **Idézhető előadáskivonatok:**

**Bódis R.**, Fabich K. A megőrzési intervallumban adagolt imipramin hatásai az alkohol-indukált állapotfüggő memóriára. *EME Orvostudományi Értesítő (Kolozsvár)*, 1997, 70, 124-125.

Szűcs, A., **Bódis, R.**, Halász, P. Organic Insomnia with Frequent Awakenings Induced by K-Alpha Complexes in a Case of Frontobasal Tumor. *Sleep Research Online*, 1999; 2(Supplement 1):510.

Szűcs, A., Migléczi, G., **Bódizs, R.**, Halász, P., Nagy, Z. Follow up of sleep apnea after acute stroke in brain infarction and haemorrhage patients. A MESAM IV study. *Journal of Sleep Research*, 2000;9(Supplement 1):186.

*Könyvek, könyvfejezetek:*

**Bódizs R.** *Alvás, álom, bioritmusok.* Medicina, Budapest, 2000.

**Bódizs R.** Az alvás és az álmodás pszichobiológiája. In: Novák M.(szerk): *Az alvás és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája.* Okker, Budapest, 2000.

**Bódizs R.** Az alvás és jelenségköre. In: Pléh Cs., Gulyás B., Kovács Gy. (szerk): *Kognitív idegtudomány.* Osiris, Budapest (megj. alatt).

**Bódizs R.** Az álmodás jelenségköre és a narcolepsia. In: Szűcs A. Bódizs R. *Narcolepsia (ablak az alvásra).* Akadémiai Kiadó, Budapest (megj. alatt).



## Összefoglalás

A hippocampális theta ritmus vagy hippocampális ritmikus lassú aktivitás (RLA) alapvető szerepet játszik az emlékezeti folyamatokban és a REM alvás funkciója körüli vitáknak is lényeges eleme. Nem világos, hogy beszélhetünk-e hippocampális RLA-ról embernél, mivel a rendelkezésre álló szórványos és ellentmondásos adatok nem teszik lehetővé ennek az egyértelmű eldöntését. Vizsgálatom célja választ adni arra a kérdésre, hogy létezik-e hippocampális RLA az ember REM alvása alatt. A másik célkitűzésem a memóriefunkciók hatékonysága és az alvás-függő parahippocampális-hippocampális aktivitásmintázatok közötti vonás-szerű összefüggések feltárása.

Epilepsiás páciensek műtét előtti kivizsgálása során, foramen ovale elektródákkal készített mediotemporális corticográfia segítségével kimutattam, hogy az ember REM alvását egy 1,5-3 Hz-es ritmikus lassú aktivitás dominálja, amely a frekvenciájától eltekintve megegyezik az állatkísérletekben észlelt hippocampális RLA-val (patkányoknál a hippocampális RLA általában 4-9 Hz közé esik). A tónusos és a fázisos REM szakaszok nem különböztek számottevően a parahippocampális-hippocampális aktivitásmintázatok tekintetében. A mély NREM alvást viszont egy 1 Hz-nél lassúbb ritmus dominálta, ami a 1,5-3 Hz-es REM-függő lassú aktivitástól eltérően a kéreg más területein, például a temporolaterális felszínen is jellemző volt.

A mély NREM alvás alatti 1 Hz-nél lassúbb aktivitás pozitívan korrelált a vizuális memóriateljesítményekkel. Minél erőteljesebb 1 Hz körüli aktivitás jellemezte a személy mély NREM alvását általában, annál hatékonyabbnak találtuk a vizuális memóriáját a Rey-Osterrieth Complex Ábra Tesztben. A korreláció a memória ingeranyag-specifikus féltekei lateralizációjának megfelelően a jobb oldali (szubdomináns féltekei) parahippocampális-hippocampális elvezetések esetében volt szignifikáns. A temporolaterális felszín 1 Hz-nél lassúbb aktivitása mindkét félteke esetében szignifikánsan korrelált a vizuális memóriával. A verbális tanulás a fázisos REM alvásban regisztrált tranziens, nem-ritmusos, szabálytalan morfológiájú 1 Hz körüli aktivitással korrelált, ami az említett 1,5-3 Hz-es aktivitás mellett másodlagos csúcsként rajzolódott ki a spektrális görbéken. Feltételezem, hogy ez a pontogeniculo-occipitális burst-ök által a parahippocampális-hippocampális régióban előidézett elektrofiziológiai jelenségek mutatója.

## SUMMARY

Hippocampal theta rhythm or hippocampal rhythmic slow activity (RSA) plays a fundamental role in memory processes and is also an important element in the debate on the function of REM sleep. It is not clear whether hippocampal RSA exists in humans, because the sporadic and contradictory data do not offer an unequivocal answer. The aim of my study is to clarify whether hippocampal RSA exists in human REM sleep. Furthermore I aimed to explore the trait-like relationships between memory functions and sleep-dependent parahippocampal-hippocampal activity patterns.

Based on mediotemporal corticography accomplished with foramen ovale electrodes during presurgical monitoring of epilepsy patients I proved that human REM sleep is dominated by a 1.5-3 Hz rhythmic slow activity. Apart from its frequency, this activity corresponds to the hippocampal RSA detected in animal studies (the frequency of hippocampal RSA in rats is 4-9 Hz). Tonic and phasic REM periods did not differ significantly with respect to the parahippocampal-hippocampal activity patterns. On the other hand deep NREM sleep was dominated by a  $< 1$  Hz rhythm in the foramen ovale recordings. Unlike the 1.5-3 Hz rhythm the  $< 1$  Hz activity characterised other cortical regions as well, including the temporolateral surface.

The  $< 1$  Hz activity in deep NREM sleep correlated positively with visual memory performances. The stronger the  $< 1$  Hz activity characterising deep NREM sleep, the more effective the visual memory in the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. According to the material-specific cerebral lateralization of memory the right (subdominant) parahippocampal-hippocampal channels showed the strongest correlation. The  $< 1$  Hz activity of both temporolateral surfaces correlated significantly with visual memory. Verbal learning correlated with the transient, non-rhythmic, irregular 1 Hz activity of the phasic REM sleep periods. This activity was outlined as a secondary peak in the spectral curves of REM sleep. I hypothesise that these secondary peaks are manifestations of the ponto-geniculo-occipital bursts reaching the parahippocampal-hippocampal structures.