

SZAKÁCS ZOLTÁN²

AZ ALVÁS HATÁSA AZ EMÉSZTŐRENDSZER MŰKÖDÉSÉRE

Absztrakt

A cirkadián ritmus és az alvás számos élettani funkciót befolyásol, beleértve az emésztőrendszert is. A legújabb kutatások kimutatták, hogy az alvás és a cirkadián tényezők egyértelműen befolyásolják az étvágyat, a tápanyagok felszívódását és az anyagcserét. Az alvás és a cirkadián ritmus zavarai ronthatják az emésztési rendellenességeket, beleértve a refluxot, a fekélyeket, a gyulladós és irritábilis bélbetegségeket és gastrointestinalis rákot. Ahogy gyarapodik tudásunk a cirkadián időzítés és a gastrointestinalis élettan közötti kapcsolatáról, úgy növekednek a lehetőségeink a gastrointestinalis rendellenességek új diagnosztikai és terápiás megközelítésére.

Kulcsszavak: emésztés, emésztőrendszeri betegségek, gastrointestinalis reflux, alvás, cirkadián ritmus

Abstract

Circadian rhythms and sleep influence a variety of physiological functions, including the digestive system. The digestive system also has intrinsic rhythms that interact dynamically with circadian rhythms. New advances in understanding the interaction of these rhythms and sleep provide the prospect of evaluating their role in normal physiology and the link of their disruption to pathological conditions. Recent work has demonstrated that sleep and circadian factors influence appetite, nutrient absorption, and metabolism. Disruption of sleep and circadian rhythms may increase vulnerability to digestive disorders, including reflux, ulcers, inflammatory bowel issues, irritable bowel disease, and gastrointestinal cancer. As our knowledge of the link between circadian timing and gastrointestinal physiology grows, so do

² Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Neurológiai Osztály, osztályvezető főorvos

our opportunities to provide promising diagnostic and therapeutic approaches for gastrointestinal disorders.

Keywords: digestion, digestive diseases, gastrointestinal reflux, sleep, circadian rhythm

1. Az alvás általános ismertetése és élettani hatása

Az alvás és az ébrenlét ciklikus váltakozása az élőlények alapvető ritmusa, mely az aktivitás és nyugalom, a lehető legmagasabb rendű alkalmazkodás, a szervezet belső egyensúlyának fenntartása és a szellemi és fizikai fejlődés folyamatos biztosítása mentén alakult ki mind a törzsfajlás, és alakul ki az egyéni fejlődés során. Alvásunk és ébrenlétünk alatt zajló biológiai és pszichológiai folyamatok szervesen kapcsolódnak egymáshoz, egységes folyamatot képezve, melynek tartós, vagy ismételt megszakadása, zavara súlyos következményekkel járhat.

Ez magyarázza, hogy az alvás fiziológiai folyamatának rendellenességei sok esetben ébrenlétünk idején megnyilvánuló anyagcsere, vegetatív és központi idegrendszeri, valamint pszichés zavarokat okoznak. Az alvás sajátos viszonyai között viszont olyan kóros légzési-keringési, mozgás és magatartás jelenségek alakulhatnak ki, melyek az alvás és ébrenlét krónikus, súlyos következményekkel járó zavarát eredményezik. Számos krónikus betegségben szenvedő az alvás viszonyai között váratlanul kerülhet veszélyeztetett állapotba.

2. Élettani alapok

A cirkadián ritmus készíti fel testünket olyan várható eseményekre, mint például táplálkozás, vagy a fizikai aktivitás. Mint mester óra, a hypothalamusban elhelyezkedő szuprachiasmikus mag felelős testünkben a cirkadián ritmus koordinálásáért és szinkronizálásáért. A szuprachiasmikus mag, „belső óránk” többszörös visszajelentő hurkot is tartalmazó feedback rendszert alkalmaz, amely genetikai transzkripció, valamint egy sejtmag és sejtfehérje-rendszert 24 órán keresztül történő oszcillációján alapul (Lowrey 2011).

Ez a ritmus azonban nem pontosan 24 óra, ezért az óránkat a környezetünkől származó információk segítségével („Zeitgeber” tényezők) mindig be kell beállítani. A legerősebb időzítő információ az erős fény, de az étkezés is jelentősen befolyásolja a biológiai óránk fázisát. A szuprachiasmikus mag a melatonin segítségével szinkronizálja a perifériás

cirkadián ritmusú óráinkat. Emellett endokrin és autonóm idegrendszeri hatásokon keresztül is befolyásolja szervezetünk folyamatait.

A cirkadián ritmus, közelebbről az alvó állapot is befolyásolja a gasztrointesztinális traktus élettanát. Az alvás aktív folyamat és élesen különbözik az ébenléttől. Az alvásunk gyors szemmozgással kísért (REM) alvásra és a non-REM (NREM) alvásra bomlik, ciklusosan. Egymástól különálló, jól elhatárolódó komplex neuronhálózatok - a hypothalamus, a diencephalon, és az agytörzs magjai – egymással kapcsolódva irányítják a központi idegrendszert (*Moszczyńska 2012*). Ennek eredményeként az agy neurohumoralis rendszerének működése az alvás állapotától függően eltérő lehet. Az NREM alvás során jelentős paraszimpatikus túlsúly alakul ki, míg a REM alvás idején, mind a szimpatikus, mind paraszimpatikus aktivitás fokozódik.

Egyes szabályozó funkciók (például hormonális szekréciók) alvás stádium függők, míg mások cirkadián mintázatot mutatnak. Ez a megkülönböztetés a cirkadián ritmus és az alvási stádium függés között akadémiusnak tűnhet, ám ez alapvető jelentősége lehet a fizioiógias hatások értelmezésekor, vagy a terápia meghatározásánál. Az alvásfüggő funkciókat javíthatja az alvás folyamatosságának és mennyiségének kiigazítása, míg a cirkadián ritmussal kapcsolatos zavarok az alvás megfelelő időzítésével javíthatók.

3. Az étkezés és a cirkadián ritmus

Az étkezésnek megkülönböztetett kulturális és endogén ütemezése van. Úgy tűnik, hogy az étkezés önmagában is egy specifikus cirkadián ritmus oszcillátor. Ez a beépülő oszcillátor szerepet játszik a napi előrevetített ételbevitel előrejelzésén keresztül számos hormon, beleértve a ghrelin, leptin, kortikoszteron, inzulin, glukagon és glukagon-like peptid 1 hormonális oszcillációjában. Ezek az étkezéshez kapcsolt oszcillátorok még ismereteink szerint nem pontosan lokalizáltak, de jelentős részük a gyomorban található (*Patton 2013*).

A cirkadián óra nagy részét savtermelő mirigysejtek alkotják, amelyek ritmikusan szabadítanak fel ghrelint. A ghrelin közvetlen hatást gyakorol a szuprachiasmatikus magra (*Lamont 2014*). Emellett a ghrelin és a leptin direkt feedback-et gyakorol a hypothalamusra, és járulékos szerepük van az étkezési ciklus kialakításában az orexin és a melanokortin szabályozásán keresztül (*Patton 2013*).

A cirkadián ritmus diszrupciója a fázis eltolódásával, illetve a ritmus teljes szétesésével jellemezhető. A fázisváltással járó cirkadián ritmuszavarokat előrehaladott vagy késleltetett alvás fázisú típusokra, „pacsirtákra” és „baglyokra” osztjuk. A ritmusvesztéssel járó cirkadián rendellenességek példája jet lag és több műszakos munkakör. A cirkadián óra rendellenességei természetesen kihatnak a szerveinkben található al-cirkadián órákra is, így az étkezéssel összefüggő órára. A táplálkozási óra zavarának két típusos, gyakori megjelenése van: az éjszakai étkezési szindróma és a több műszakban végzett munka során kialakult megváltozott étkezési mintázat. Éjszakai étkezési szindróma esetén a bizonyítékok azt igazolják, hogy a veleszületett táplálkozási ritmus késik, tehát a fő táplálkozási időszak későbbre tolódik egy szokásos napon (*Milano 2012*).

A betegek között nagyon gyakori a késői alvásfázis szindróma (bagoly típus) és ők késő estig nem éhesek, viszont reggel étvágytalanok. Az étkezési oszcillátorok működészavara, szoros összefüggésben van a több műszakos munkakörökhöz társuló obezitással és metabolikus eltérésekkel (*Sherman 2012*).

A cirkadián ritmus fontos szerepet játszik a metabolikus folyamatok szabályozásában. Ez magyarázhatja a több műszakos munkavégzés következményeit, a rövidebb alvás időtartam és az alvás fragmentáltsága testsúlygyarapodáshoz, elhízáshoz és anyagcserezavarokhoz vezethet. Az alvás deprivációja önmagában befolyásolja a kalória bevitelt, a glükózfelhasználást és a leptinrezisztenciát (*Spiegel 2009*).

4. Az emésztés kezdete

Az emésztés a szájban kezdődik, mint a rágás, a nyálképzés és a nyelés folyamata. Ezek a kezdeti emésztési folyamatok az ébrenléti állapothoz kapcsolódnak. Bár a rágás nyilvánvalóan csökken az alvás során, de a nyáltermelés drámaian csökken alvás közben, 0,5 ml/perc sebességről a nullához közeli értékre (*Schneyer 1956; Lear 1965*).

A nyál pH-ja szintén csökken éjszaka. Hasonlóképpen, a nyelési arány ébrenlétkor kb. 25/óráról 5/órára csökken alvásban. A nyelés alvás közbeni csökkenése ellenére, a légutat védi a cricopharyngealis izomzat, amely nyomás barriert alakít ki a proximális nyelőcső szakaszban az aspiráció megakadályozására. Ez az izom egyedülállóan REM alvás ideje alatt, a REM során általánosan kialakuló teljes izom atonia ellenére megtartja a tónusát (*Kahrilas 1987*).

A nyelés során a folyamatnak le kell győznie a cricopharyngealis izomzat és a felső esophagealis sphincter nyomásának ellenállását, hogy a falat bejuthasson a nyelőcsőbe. Bár az előbbi megtartja az összehúzódást, az utóbbi a záró nyomása csökken a mély alvás során az ébrenléti érték kevesebb, mint 25% -ára.

A nyelés a nyelőcső perisztaltikáját inicializálja, de ez fokozatosan csökken a mély NREM alvásban és a REM alvás során. A nyeléssel nem összefüggő másodlagos perisztaltika szintén csökken az NREM alvásban, de a REM alvásban viszont fokozódik a centrális autonóm idegrendszer aktivitásának függvényében (*Castiglione 1993; Orr 2000*).

Éjjel a nyelőcső kontrakciói csökkennek (*Stein 2004*).

Az alsó esophagealis sphincter (LES) tónusa szintén csökken az alvás során, de típusosan az intragastricus nyomás fölött marad. Ugyanakkor a LES nyomás 5-30 másodperces csökkenését is észlelték az intraabdominális nyomás hirtelen növekedésével párhuzamosan az alvás során, mely gyomor-refluxhoz vezet (*Dent 1980*).

Ezért alvás közben a nyelőcső jóval vulnérabilisabb lesz a gyomorsav hatására az alacsonyabb nyelési szám, a csökkent nyálmenyiség és megváltozott Ph, továbbá a csökkent perisztaltika miatt, amely megnöveli a gyomorsav-nyálkahártya érintkezési időt.

5. Gastrooesophagealis reflux betegség

A gyomor-nyelőcső reflux betegséget mind a cirkadián, mind az alvás során kialakuló tényezők befolyásolják, és ezek alapján megkülönböztetjük az éjszakai refluxot a nappali refluxtól (*Johnson 1974*).

A cirkadián ritmus és az alvás stádiumok alatti állapot csökkenti a reflux epizódok elleni védekezést. Az alvás közben fellépő reflux események az ébrenlét eseményeivel összehasonlítva ritkábbak, de a csökkent nyelőcső-clearance miatt lényegesen hosszabb érintkezési idővel rendelkeznek. A nyálkahártya-károsodás lehetősége jelentősen fokozódik olyan faktorok, mint a csökkent nyáltermelés (különösen a bikarbonát), a csökkent nyelési frekvencia, a csökkent LES-nyomás és a csökkent ébredési (arousal) reakciók, valamint olyan cirkadián-függő tényezők, mint a megnövekedett gyomorsav-termelés és a késleltetett gyomortartalom ürítés következtében. A nyelőcső védő mechanizmusainak elvesztése és a nagyobb sav-expozíció korrelál az esophagitis és a nyálkahártya károsodás kockázatával (*Orr*

1984). Megjegyzendő, hogy egy fragmentált alvást követően, másnap éjjel jóval több reflux eseményt rögzítettek a pH monitorizálás esetén (*Dickman 2007*).

6. A gyomor

A gyomor fő feladatai közé tartozik az elfogyasztott ételek savanyítása és az ételbólusok duodenumba történő áramoltatása. A savszekréció segíti az organizmusok emésztőrendszerbe jutásának megakadályozását, és néhány fehérjét denaturál a könnyebb emésztés érdekében. Az ételek szabályozott áramlása a vékonybélbe segítheti a tápanyagok felszívódásának optimalizálását.

Az alvás és a cirkadián ritmus befolyásolja a savszekréciót és a gyomor motoros aktivitását. A savszekréció mértéke éjszakáról éjszakára nagymértékben változik, mégis 22 és 02 óra között kicsúcsosodva maximalizálódik, ami cirkadián befolyásolásra utal (*Moore 1991*).

A vagotómián átesett embereknel ezt a csúcsot nem látják, jelezve a közvetlen paraszimpatikus hatást. REM alvás során a savszekréció gátlódik (*Stacher 1975*). Az ébrenléti gyomor pH-ját összehasonlítva, az értékek magasabbak voltak NREM-ben és még magasabbak a REM-alvásban (*Watanabe 1995*). Érdekes módon a kutatók azt találták, hogy a nyombélfekélyben szenvedő betegek elveszítették ezeket a savszekréciós ritmusokat (*Stacher 1975*).

A nyombélfekélyek patogenezisének vizsgálata során folyamatos savtúltermelést igazoltak éjjel-nappal. A sav-szekréciós ritmus eltűnését a fekélyképződés egyik okaként feltételezik. A savtúltermelés kapcsolatos a krónikus *Helicobacter pylori* fertőzéssel. Ez az organizmus csökkenti a szomatosztatin szintet, ami viszont lehetővé teszi a fedősejtek mennyiségének növekedését és a cirkadián mintázat nélküli sav túltermelését (*Schubert 2008*).

Ezeknél a betegeknél a savszekréció cirkadián ritmicitásának elvesztése megakadályozza a duodenális nyálkahártya teljes felépülését. Ezeknek a fekélyeknek a kezelése sikeresebb, ha antibiotikumokat protonpumpa-gátlóval együtt alkalmaznak a savszekréció csökkentésére és a nyálkahártya helyreállítására (*Okudaira 2005; Fukuchi 2005*). Ezek a fekélyek jobban gyógyulnak melatonin adagolása mellett (*Johns 2005*).

A melatonin javíthatja a nyálkahártya regenerálódását. A melatonint a tobozmirigy mellett a gyomor és a nyombél nyálkahártya neuroendokrin sejtjei is termelik, segítve a belső óra (suprachiasmaticus mag) szervi szinkronizálását, ideértve az étkezést és a myoelektrikus ritmust.

A melatonin gátolja a gyomorsav-felszabadulást, növeli a gyomor vérátáramlását és javítja a nyálkahártya regenerációját. Azoknál a betegeknél, akiknél alacsonyabb mértékű a melatonin termelődése, a gyomor stresszfekélyek gyógyulása hosszabb ideig tart. Ezekben a betegekben az exogén melatonin javítja a nyálkahártya gyógyulását. Ez összefügghet a melatonin antioxidáns tulajdonságaival (*Brzozowski, 2007*). A melatonin szintén hatással van a nyálkahártya fejlődésére és a villus magasságra, a teljes nyálkahártya vastagságára és a sejtek mitózisára (*Ozturk 2006*).

A gyomor motoros vezérlése a gyomor régióiként és az étkezési bolus típusa szerint is változik. A gyomor fundusa elsősorban a folyadék áramlást, míg az antrum a szilárd tápanyagok mozgását szabályozza. Noha ezek mindegyike eltérő mechanizmusokat alkalmaz az áramlás szabályozására, végül is a gyomortartalomnak a duodenumba kell áramolnia a további emésztés céljából. A gyomor motoros funkcióját veleszületetten egy gyomor-pacemaker vezérli, amely a simaizmok elektromos generátora a gyomor proximális nagygörbületén. A gyomor motoros ciklusa két-négy hullám/perc, továbbítva a táplálékbólust a duodenum felé. A gyomor motoros ciklusának amplitúdója csökken a NREM alvás során és visszatér a REM alvás közben (*Elsenbruch 1999; Orr 1997*). Ez az aktivitás cirkadián jelleget is ölt, hiszen köztudott az esti ébrenléti órákban a gyomor ürülés lassú (*Goo 1987*).

7. A vékonybél

A vékonybél elsősorban a tápanyagok felszívódásáért és az étkezési bolus vastagbél felé történő továbbításáért felelős. Nem találtak változást a tápanyagok felszívódásában alvás közben (*Soffer 1997*). Az intestinális motilitás a migrációs motoros komplex (MMC) manifesztációja. Időszakos összehúzódként indul meg a gyomorban és migrál a vastagbélbe. Számos szerző az MMC sebességének csökkenését találta a késő esti étkezést követően (*Kumar 1989; Gill 1987*).

Az alvásfüggő MMC időtartama hosszabb a menstruációs ciklus korai follikuláris fázisában (*Aytug 2001*). A kora esti alkohol fokozhatja a jejunum kontrakciójának

amplitúdóját alvás közben (*Charles 1994*). A táplálék indukálta gasztrin, neurotenszin, YY peptid és hasnyálmirigy polipeptidek szekrécióját az alvás nem befolyásolja (*Soffer 1997*). Más exocrin funkciókat vizsgálva megállapították, hogy az amiláz-kibocsátás növekszik, míg a proteáz kibocsátás nem változik alvás közben (*Keller 2001*). Ezek a tanulmányok arra utalnak, hogy az alvás során az intestinalis motilitásra gyakorolt hatásokat megváltoztathatják más non-digestív endokrin, illetve más neurális hatások.

8. A vastagbél

Az emberi vastagbélnek két fő funkciója van: a víz abszorpciója és a bél anyagának átmeneti tárolása. A vastagbél motoros funkciója egy komplex, nem ciklikus esemény, amely független a kisebb méretű motoros összehúzódásoktól, amelyek a székletet caudal felé mozgatják (*Bassotti 1999*). Az ürülék caudalis irányba történő továbbításának és a kontinencia fenntartásának egymással ellentétes funkciói összehangolt motoros működést igényelnek. A vastagbél motilitása csökken az alvás során. Azok a colon kontrakciók, amelyek az ürüléket caudal felé propagálják szignifikánsan csökkennek az éj folyamán és a lassúhullámú alvás során szinte meg is szűnnek. Bár a REM alvás megnövekedett colon intralumináris nyomással jár, a propagáló kontrakciók frekvenciája hasonló a NREM 2.-es fázishoz. Hasonlóan az ébrenléthez az átmeneti ébredések (arousal) szignifikánsan emelik a propagáló kontrakciókat a colon minden szegmensében (*Furukawa 1994; Bassotti 1990; Roarty 1998*).

A széklet tárolása, kontinenciája érdekében a rectum izmaiban és az anális sphincterben komplex ciklikus motoros aktivitás figyelhető meg. Ez az aktivitás leállítja colon hullámok aktivitását és retrográd propagációjú kontrakciós hullámokat produkál (*Rao 1996*). Alvás közben a belső anális sphincter megtartja az aktivitását, függetlenül a külső sphincter aktivitásától, ami azt sugallja, hogy a két sphincter eltérő szabályozás kontrollja alatt áll (*Ronholt 1999; Kumar 1990*). Ezért az anális csatorna nyomása a végbélnyomás felett marad, így biztosítván az alvás során is a kontinenciát (*Ferrara 1993*).

Irodalomjegyzék

AYTUG, N., GIRAL, A., IMERYÜZ, N., ET AL. (2001) Gender influence on jejunal migrating motor complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 280. pp. G255–G263.

BASSOTTI, G., BUCANEVE, G., BETTI, C.–MORELLI, A. (1990) Sudden awakening from sleep: effects on proximal and distal colonic contractile activity in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 2. pp. 475–478.

BASSOTTI, G., IANTORNO, G., FIORELLA, S., BUSTOS-FERNANDEZ, L.–BILDER, C. R. (1990) Motility in man: features in normal subjects and in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.*, 94. pp. 1760–1770.

BRZOWSKI, T., ZWIRSKA-KORCZALA, K., KONTUREK, P. C., ET AL. (2007) Role of circadian rhythm and endogenous melatonin in pathogenesis of acute gastric bleeding erosions induced by stress. *J Physiol Pharmacol.*, 58. Suppl. 6. pp. 53–64.

CASTIGLIONE, F., EMDE, C., ARMSTRONG, D., ET AL. (1993) Nocturnal oesophageal motor activity is dependent on sleep stage. *Gut*, 34. pp. 1653–1659.

CHARLES, F., EVANS, D. F., CASTILLO, F. D.–WINGATE, D. L. (1994) Daytime ingestion of alcohol alters nighttime jejunal motility in man. *Dig Dis Sci.*, 39. pp. 51–58.

DENT, J., DODDS, W. J., FRIEDMAN, R.H., ET AL. (1980) Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest.*, 65. pp. 256–267.

DICKMAN, R., GREEN, C., FASS, S. S., ET AL. (2007) Relationships between sleep quality and pH monitoring findings in persons with gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med.*, 3. pp. 505–513.

ELSENBRUCH, S., ORR, W. C., HARNISH, M. J.–CHEN, J. D. (1999) Disruption of normal gastric myoelectric functioning by sleep. *Sleep*, 22. pp. 453–458.

FERRARA, A., PEMBERTON, J. H., LEVIN, K. E.–HANSON, R. B. (1993) Relationship between anal canal tone and rectal motor activity. *Dis Colon Rectum.*, 36. pp. 337–342.

FUKUCHI, T., ASHIDA, F., YAMASHITA, H., ET AL. (2005) Influence of cure of *Helicobacter pylori* infection on gastric acidity and gastroesophageal reflux: study by 24-h pH monitoring in patients with gastric or duodenal ulcer. *J Gastroenterol.*, 40. pp. 350–360.

FURUKAWA, Y., COOK, I. J., PANAGOPOULOS, V., MCEVOY, R. D., SHARP, D. J.–SIMULA, M. (1994) Relationship between sleep patterns and human colonic motor patterns. *Gastroenterology*, 107. pp. 1372–1381.

GILL, R.C., KELLOW, J.E.–WINGATE, D. L. (1987) Gastro-oesophageal reflux and the migrating motor complex. *Gut*, 28. pp. 929–934.

GOO, R. H., MOORE, J. G., GREENBERG, E.–ALAZRAKI, N. P. (1987) Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology*, 93. pp. 515–518.

JOHNS, C. E., NEWTON, J. L., WESTLEY, B. R.–MAY, F. E. (2005) The diurnal rhythm of the cytoprotective human trefoil protein TFF2 is reduced by factors associated with gastric mucosal damage: ageing, *Helicobacter pylori* infection, and sleep deprivation. *Am J Gastroenterol.*, 100. pp. 1491–1497.

JOHNSON, L. F., DEMEESTER, T. R. (1974) Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.*, 62. pp. 325–332.

KAHRILAS, P. J., DODDS, W. J., DENT, J., HAEBERLE, B., HOGAN, W. J.–ARNDORFER, R. C. (1987) Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology*, 92. pp. 466–471.

KELLER, J., GRÖGER, G., CHERIAN, L., GÜNTHER, B.–LAYER, P. (2001) Circadian coupling between pancreatic secretion and intestinal motility in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 280. pp. G273–G278.

KUMAR, D., SOFFER, E. E., WINGATE, D. L., BRITTO, J., DAS-GUPTA, A.–MRIDHA, K. (1989) Modulation of the duration of human postprandial motor activity by sleep. *Am J Physiol.*, 256. pp. G851–G855.

KUMAR, D., WALDRON, D., WILLIAMS, N. S., BROWNING, C., HUTTON, M. R.–WINGATE, D. L. (1990) Prolonged anorectal manometry and external anal sphincter electromyography in ambulant human subjects. *Dig Dis Sci.*, 35. pp. 641–648.

LAMONT, E. W., BRUTON, J., BLUM, I. D.–ABIZAID, A. (2014) Ghrelin receptor-knockout mice display alterations in circadian rhythms of activity and feeding under constant lighting conditions. *Eur J Neurosci.*, 39. pp. 207–217.

LEAR, C. S., FLANAGAN, J. B. JR.–MOORREES, C. F. (1965) The frequency of deglutition in man. *Arch Oral Biol.*, 10. pp. 83–100.

LOWREY, P.L., TAKAHASHI, J. S. (2011) Genetics of circadian rhythms in mammalian model organisms. *Adv Genet.*, 74. pp. 175–230.

MILANO, W., DE ROSA, M., MILANO, L.–CAPASSO, A. (2012) Night eating syndrome: an overview. *J Pharm Pharmacol.*, 64. pp. 2–10.

MOORE, J. G. (1991) Circadian dynamics of gastric acid secretion and pharmacodynamics of H₂ receptor blockade. *Ann N Y Acad Sci.*, 618. pp. 150–158.

MOSZCZYNSKIA, A., MURRAY, B. J. (2012) Neurobiological aspects of sleep physiology. *Neurol Clin.*, 30. pp. 963–985.

OKUDAIRA, K., FURUTA, T., SHIRAI, N., SUGIMOTO, M.–MIURA, S. (2005) Concomitant dosing of famotidine with a triple therapy increases the cure rates of *Helicobacter pylori* infections in patients with the homozygous extensive metabolizer genotype of CYP2C19. *Aliment Pharmacol Ther.*, 21. pp. 491–497.

ORR, W. C., CROWELL, M. D., LIN, B., HARNISH, M. J.–CHEN, J. D. (1997) Sleep and gastric function in irritable bowel syndrome: derailing the brain-gut axis. *Gut*, 41. pp. 390–393.

ORR, W. C., ELSENBRUCH, S., HARNISH, M. J.–JOHNSON, L. F. (2000) Proximal migration of esophageal acid perfusions during waking and sleep. *Am J Gastroenterol.*, 95. pp. 37–42.

ORR, W. C., JOHNSON, L. F.–ROBINSON, M. G. (1984) Effect of sleep on swallowing, esophageal peristalsis, and acid clearance. *Gastroenterology*, 86. pp. 814–819.

OZTURK, H., OZTÜRK, H., YAGMUR, Y., UZUNLAR, A. K. (2006) Effects of melatonin administration on intestinal adaptive response after massive bowel resection in rats. *Dig Dis Sci.*, 51. pp. 333–337.

PATTON, D. F., MISTLBERGER, R. E. (2013) Circadian adaptations to meal timing: neuroendocrine mechanisms. *Front Neurosci.*, 7. pp. 185.

RAO, S. S., WELCHER, K. (1996) Periodic rectal motor activity: the intrinsic colonic gatekeeper? *Am J Gastroenterol.*, 91. pp. 890–897.

ROARTY, T. P., SURATT, P. M., HELLMANN, P.–MCCALLUM, R. W. (1998) Colonic motor activity in women during sleep. *Sleep*, 21. pp. 285–288.

RONHOLT, C., RASMUSSEN, O. O.–CHRISTIANSEN, J. (1999) Ambulatory manometric recording of anorectal activity. *Dis Colon Rectum.*, 42. pp. 1551–1559.

SCHNEYER, L. H., PIGMAN, W., HANAHAN, L.–GILMORE, R. W. (1956) Rate of flow of human parotid, sublingual, and submaxillary secretions during sleep. *J Dent Res.*, 35. pp. 109–114.

SCHUBERT, M. L., PEURA, D. A. (2008) Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*, 134. pp. 1842–1860.

SHERMAN, H., GENZER, Y., COHEN, R., CHAPNIK, N., MADAR, Z.–FROY, O. (2012) Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *FASEB J.*, 26. pp. 3493–3502.

SOFFER, E. E., ADRIAN, T. E., LAUNSPACH, J.–ZIMMERMAN, B. (1997) Meal-induced secretion of gastrointestinal regulatory peptides is not affected by sleep. *Neurogastroenterol Motil.*, 9. pp. 7–12.

SPIEGEL, K., TASALI, E., LEPROULT, R.–VAN CAUTER, E. (2009) Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol.*, 5. pp. 253–261.

STACHER, G., PRESSLICH, B.–STARKER, H. (1975) Gastric acid secretion and sleep stages during natural night sleep. *Gastroenterology*, 68. pp. 1449–1455.

STEIN, H. J., SINGH, S.–DEMEESTER, T. R. (2004) ‘Efficacy’ of esophageal peristalsis: a manometric parameter to quantify esophageal body dysfunction. *Dis Esophagus*, 17. pp. 297–303.

WATANABE, M., NAKAZAWA, S., YOSHINO, J., ET AL. (1995) [A study of the relationship between nocturnal intragastric pH and sleep stages of peptic ulcer]. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, 92. pp. 1241–1249. Japanese.