

Alvászavarokkal kapcsolatot mutató környezeti és biológiai tényezők vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Turányi Csilla Zita

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Mucsi István egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Tiringner István egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Ertsey Csaba egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bereczki Dániel egyetemi tanár, D.Sc., Ph.D.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Sárosi Andrea főorvos, Ph.D.
Dr. Szűcs Anna főorvos, Ph.D.

Budapest
2015

TARTALOM

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	6
1. BEVEZETÉS	8
1.1. AZ ALVÁS FIZIOLÓGIÁJA	8
1.2. GYAKORI ALVÁSZAVAROK	12
1.2.1. <i>Inszomnia</i>	12
1.2.2. <i>Alvási apnoe</i>	13
1.2.3. <i>Alvás alatti periodikus lábmozgás zavar</i>	14
1.2.4. <i>Nyugtalan láb szindróma</i>	15
1.2.5. <i>Alvászavarok krónikus vesebetegségben</i>	16
1.3. AZ ALVÁSZAVAROK DIAGNOSZTIKÁJA.....	17
1.4. AZ ALVÁSZAVAROK EPIDEMIOLÓGIÁJA	19
1.4.1. <i>Az inszomnia epidemiológiája</i>	19
1.4.2. <i>Az obstruktív alvási apnoe epidemiológiája</i>	21
1.4.3. <i>Az alvás alatti periodikus lábmozgás zavar epidemiológiája</i>	22
1.5. ALVÁSZAVAROK KORRELÁTUMAI.....	22
1.5.1 <i>A gyulladás és az inszomnia összefüggései</i>	22
1.5.1.1. <i>Az akut és krónikus gyulladás patomechanizmusai</i>	22
1.5.1.2. <i>Az alvásdepriváció és a gyulladás</i>	24
1.5.1.3. <i>Az inszomnia és a gyulladás</i>	24
1.5.2. <i>A holdciklusok és biológia folyamatok kapcsolata</i>	25
1.5.2.1. <i>A Hold gravitációs mezeje</i>	25
1.5.2.2. <i>A Hold ciklusai</i>	26
1.5.2.3. <i>A Hold és az ember kapcsolata</i>	27
1.6. AZ ALVÁSZAVAROK KÖVETKEZMÉNYEI.....	29
1.6.1 <i>Rövid távú következmények</i>	29
1.6.2. <i>Hosszú távú következmények</i>	29
1.6.2.1. <i>Az inszomnia hosszú távú következményei</i>	30
1.6.2.1.1. <i>Inszomnia, életminőség, életkorfüggő különbségek</i>	32
1.6.2.2. <i>Az obstruktív alvási apnoe hosszú távú következményei</i>	37

1.6.2.3. <i>Az alvás alatti periodikus lábmozgás zavar hosszú távú következményei</i>	37
1.7. AZ ALVÁSZAVAROK TERÁPIÁJA	37
1.7.1 <i>Alvászavarok és a prevenció</i>	37
1.7.2 <i>Gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiák alkalmazása</i>	38
1.7.2.1. <i>Inszomnia terápiája</i>	38
1.7.2.1.1. <i>Az inszomnia nem farmakológiai kezelése</i>	38
1.7.2.1.2. <i>Az inszomnia gyógyszeres kezelése</i>	39
1.7.2.2. <i>Az obstruktív alvási apnoe terápiája</i>	41
1.7.2.2.1. <i>Életmód terápia</i>	41
1.7.2.2.2. <i>Légsín-terápia</i>	41
1.7.2.2.3. <i>Pozicionális terápia</i>	42
1.7.2.2.4. <i>Szájba, orra helyezhető eszközök</i>	42
1.7.2.2.5. <i>Sebészeti kezelés</i>	42
1.7.2.3. <i>Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar terápiája</i>	42
1.7.2.3.1. <i>Nem gyógyszeres kezelés</i>	42
1.7.2.3.2. <i>Gyógyszeres kezelés</i>	43
2. CÉLKITŰZÉSEK	44
2.1. <i>Az alvásparaméterek és a holdfázisok kapcsolata</i>	44
2.2. <i>Inszomniás betegek életminőségével kapcsolatot mutató tényezők vizsgálata</i> 44	
2.3. <i>Az inszomnia és a gyulladás összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegek körében</i>	45
3. MÓDSZEREK	46
3.1. <i>Betegminta és adatgyűjtés</i>	46
3.1.1. <i>Az alvásparaméterek és holdciklusok kapcsolata, valamint az életminőséggel kapcsolatot mutató tényezők vizsgálatánál a betegek jellemzői</i>	46
3.1.2. <i>A vesetranszplantált betegcsoport</i>	46
3.2. <i>Betegségek felmérése</i>	47
3.2.1. <i>Az inszomnia értékelése</i>	47
3.2.2. <i>A depresszív tünetek értékelése</i>	47
3.2.3. <i>Gyakori társbetegségek</i>	47
3.3. <i>Poliszomnográfias vizsgálat</i>	48

3.3.1 Az alvási apnoe vizsgálata.....	48
3.3.2. Alvás alatti periodikus lábmozgás zavar mérése.....	48
3.4. Az életminőség mérése.....	49
3.5. A nappali álmoság mérése	50
3.6. Az inszomnia és a gyulladás összefüggésének vizsgálata.....	50
3.7. Statisztikai analízis	50
3.7.1. Többváltozós elemzések az alvászavarok és a holdciklusok összefüggésének vizsgálatához	50
3.7.2. Többváltozós elemzések az inszomniás betegek életminőségével kapcsolatos mutató tényezők vizsgálata esetében	51
3.7.3. Többváltozós elemzések az inszomnia és a gyulladáshoz kapcsolódó markerek összefüggésének vizsgálatához.....	51
4. EREDMÉNYEK	53
4.1. Az alvásparaméterek és a holdfázisok kapcsolata.....	53
4.2 Életminőséggel kapcsolatos mutató tényezők vizsgálata inszomniás betegek körében	59
4.3. A gyulladás és az inszomnia összefüggésének vizsgálati eredményei	66
4.3.1. Demográfiai adatok és a vizsgálati minta alapvető jellemzői	66
4.3.2. Az inszomnia prevalenciája és összefüggései	68
5. MEGBESZÉLÉS	70
5.1. Az alvásparaméterek és a holdfázisok kapcsolata.....	70
5.1. 1. Hatásmechanizmus	72
5.2 Életminőséggel kapcsolatos mutató tényezők vizsgálata inszomniás betegek körében	74
5.3 A gyulladás és az inszomnia összefüggésének vizsgálati eredményei	79
6. KÖVETKEZTETÉSEK.....	82
7. ÖSSZEFOGLALÁS	84
7.1. Summary	85
8. IRODALOMJEGYZÉK	86
9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	117

<i>Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények.....</i>	<i>117</i>
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	119
11. MELLÉKLET.....	121

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AHI	– Apnoe-Hipopnea Index
AIS	– Athén Inszomnia Skála (Athens Insomnia Scale)
ANCOVA	– kovariancia analízis (Analysis of Covariance)
BMI	– testtömegindex (Body Mass Index)
BNO	– Betegségek Nemzetközi Osztályozása
CAP	– ciklikus változó minta (Cyclic Alternating Pattern)
CES-D	– „Center for Epidemiologic Studies” Depresszió Skála
CKD	– krónikus vesebetegség (chronic kidney disease)
CPAP	– folyamatos légúti nyomást biztosító készülék (Continuous Positive Airway Pressure)
CRP	– C-reaktív protein
DSM-V	– Mentális zavarok diagnosztikai és statisztikai kézikönyve, 5-ik kiadás (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EH	– esélyhányados
ESS	– Epworth Álmosági Skála (Epworth Sleepiness Scale)
FIT	– erőltetett immobilizációs teszt (Forced Immobilisation Test)
GFR	– glomerulus filtrációs ráta
HRQOL	– Egészséggel Összefüggő Életminőség Kérdőív (Health-Related Quality of Life)
ICSD	– Alvászavarok Nemzetközi Osztályozása (International Classification of Sleep Disorders)
IFN	– interferon
IL	– interleukin
IQT	– interkvartilis távolság
KI	– konfidencia intervallum
NREM	–gyors-szemmozgás-nélküli fázis (Non-Rapid-Eye-Movement), lassú hullámú alvás
MRI	– mágneses rezonancia képalkotó eljárás (magnetic resonance imaging)
MSLT	– többszörös alváslátencia teszt (Multiple Sleep Latency Test)
MWT	– éberségi teszt (Maintenance of Wakefulness Test)

OSAS	– Alvási apnoe szindróma (Obstructive Sleep Apnea Syndrome)
PLM	– periodikus végtagmozgás (periodic limb movements)
PLMI	– alvás alatti periodikus lábmozgászavar index
PLMS	– alvás alatti periodikus lábmozgás szindróma (periodic limb movements in sleep)
PSG	– poliszomnográfia
PSQI	– Pittsburgh Alvás Minőség Index
PTT	– pulzus tranzit idő
REM	– gyors szemmozgás (Rapid Eye Movement)
RLS	– nyugtalan láb szindróma (Restless Legs Syndrome)
RLSQ	– Nyugtalan Láb Szindróma Kérdőív (Restless Legs Syndrome Questionnaire)
SD	– standard deviáció
SF-36	– Életminőség Kérdőív (Short Form Health Survey of the Medical Outcome)
SIT	– immobilizációs teszt (Suggested Immobilisation Test)
TI	– tévedési index
TNF	– tumor-nekrózis faktor

KULCSSZAVAK

alvás, poliszomnográfia, inszomnia, holdciklus, gyulladás, életminőség

1. BEVEZETÉS

Az ember életének körülbelül egyharmadát alvással tölti. Az alvás az élet szükségszerű tartozéka, ám biológiai funkciói mindmáig nem tisztázottak kellőképpen. A görög mitológiában, az éjszaka az ősi káoszról közvetlenül keletkezett őselv. A női pólushoz tartozó éjszaka és alvás, keletkezésében megelőzve a férfiminőséggel rendelkező nappalt, az élet alapját képezi.¹ Érdekes módon, bár minden ember naponta él ezzel a testi-lelki regenerációt szolgáló folyamattal, körülményeinek már kevesen tulajdonítanak jelentőséget. Legtöbben akkor becsülik fel értékét, mikor természetes folyamatába zavar áll be. Az alvás, mint egyfajta „kis halál”, a tudatos folyamatok szüneteltetése, míg egyeseket inspirál, másokat megrémít. Szerencsére az orvostudományban egyre nagyobb teret kap az alvászavarok témaköre, elismerve jelentőségét és szerteágazó hatásait.

1.1. AZ ALVÁS FIZIOLÓGIÁJA

Az alvás az ember életétől elválaszthatatlan élettani állapot, amelyben az agykéreg és egyes kéreg alatti központok működése gátolt, csökken az izomtónus, valamint megszűnnek az akaratlagos izommozgások.²

Bizonyos, hogy az alvásnak, a pihenésen kívül számos funkciója van: az agy regenerációja³, a hangulat szabályozása, a stresszel való megküzdés, az emléknymok feldolgozása és rögzítése, különböző evolúciósan kódolt túlélési folyamatok, köztük az energia megtakarítás⁴, az öröklött magatartásminták genetikai programozása, valamint az idegrendszer érése⁵. Alvás ideje alatt fokozódik a sejtosztódás, valamint egészen speciálisan felgyorsul a sejtek közötti információ áramlás.⁶ Alvás közben csökken a vérnyomás, a test hőmérséklete, valamint az anyagcsere és az energiafelhasználás is, továbbá lényegesen lecsökken a pulzus, tehát az életfunkciók sokkal lassabbak lesznek, ezért képes a szervezet a sejtregenerálódást elősegíteni.²

Az alvás-ébrenlét ritmus szabályozását számos tényező befolyásolja, úgy mint: öröklődés, életkor, előzetes fizikai aktivitás, külső ritmusszabályozók (fény/sötétség, hőmérséklet), homeosztatisz komponens (megelőző alvás/ébrenlét mennyisége), cirkadián szabályozás (alvaskészség nagyobb éjjél és hajnali 4 óra között, valamint 14-17 óra

között), ultradián komponens (éjszaka 90, nappal 120 perces ciklusokat képez)², valamint az infradián ritmust is ide sorolják (a menstruációs ciklus hatása az alvásra⁷).

Minden embernek és minden korosztálynak más és más az alvásigénye. Általánosan elmondható, hogy míg az újszülött 16-20 órát is alszik, pár hónap elteltével ez 12 órára csökken. Serdülőkorra 8-10 óra lesz az alvásigény, míg a nyugdíjas évekre 6 óra alá is csökkenhet.²

Az alvási ciklus

Az alvási ciklus két jól elkülöníthető részből áll, az egyik az úgynevezett REM (rapid eye movement, azaz gyors szemmozgásokkal jellemezhető) alvás, valamint a non-REM alvás. Felnőtt korban 4-6 ilyen alvási epizód ismétlődik, mikroébredésekkel, ébredésekkel tördelve. Az alvás 70-80%-át a nonREM alvás teszi ki, vagyis a felületes (1,2 stádium) és mély alvás (3,4 stádium).

Ébrenlét alatt, lecsukott szemmel, nyugalomban, az elektroencefalogrammon az alfa hullám jellemző. Nyitott szemmel beta és alfa-hullámok egyaránt jelen vannak. További jellemzők a nyitott szemek melletti gyors kereső szemmozgások, a változó, gyakran magas izomtónus, és a páciens gyakori mozgása. Pislogás is csak itt fordulhat elő (0,5-2 Hertz közötti frekvencia).

Első stádium

Az első stádiumra, a felületes alvás, szendergés jellemző. Az élettani funkciók csökkennek (pl. pulzus), a vegetatív idegrendszer működése és az anyagcsere lassul, csökkennek az érzékszervi funkciók is.²

Az agyhullámoknál a kevert frekvencia, alacsony feszültség a domináns, theta hullámok (4-7 Hertz) jelennek meg, illetve előfordulhatnak vertex tüskék is. Ezek éles, fél másodpercnél rövidebb, inkább a centrális régióban előforduló hullámok. Jellemző a lassú úszó szemmozgások jelenléte.

Ez a stádium normálisan rövid ideig, 2-7 percig tart az ébrenlét és 2. stádium között, de lehet akár fél percnél is rövidebb,² általában azonban az alvás 5–10%-át teszi ki.

Második stádium

Tulajdonképpen itt kezdődik a valódi alvás, a relaxáció folytatódik, de még mindig könnyen ébreszthető az egyén. Az agyhullámokat vizsgálva kevert frekvenciát és alacsony amplitúdót találunk (mint az 1. stádiumban), itt már követelmény az alvási orsó (kicsi gyors egymás utáni 11-16 Hertz-es hullámok, amelyek orsó formát adnak) és/vagy a K-komplex (egy éles negatívan induló hullám ami rögtön egy pozitív komponenssel folytatódik és legalább 0,5 s hosszú) jelenléte. A delta hullámok előfordulása 20% alatti. A leghosszabb stádium a teljes alvás 40-50%-a. Előfordulhat lassú szemmozgás, az izomtónus általában csökken az első stádiumhoz képest.²

A második stádium általában az alvás 50%-át teszi ki.

Harmadik stádium

A harmadik stádium, a mélyalvás kezdeti szakasza. Az izmok ellazulnak, nehezen ébreszthető az egyén, a vitális jelek tovább lassulnak.

Kortól függetlenül jellemző rá a delta hullám 20% fölötti előfordulása. A delta hullám, lassú nagy amplitúdójú hullám, csúcstól csúcsig >75 mikroV a frontális régiókban nézve, 0,5-2 Hertz közötti frekvenciával. A hullám formája inkább lágyabb, kerekesebb alakú.²

A harmadik stádium általában az alvás 5-10%-át teszi.

Negyedik stádium

Az alvás legmélyebb szakasza a negyedik stádium. Az egyén nehezen ébreszthető, a szervezet ebben a stádiumban regenerálódik. A vitális jelek jelentősen csökkennek.

Jellemző rá a delta hullámok 50% fölötti előfordulása. Felnőtteknél az alvási idő 15-20%-át alkotja, gyermekeknél többet, időskorban sokkal kevesebbet.²

Utóbbi időben a 3 és 4-es stádiumot összevonva, mély alvásként említik.

REM

A Rapid Eye Movement (REM), vagyis a gyors szemmozgásos fázis, az alvás 20-25%-át teszi ki.

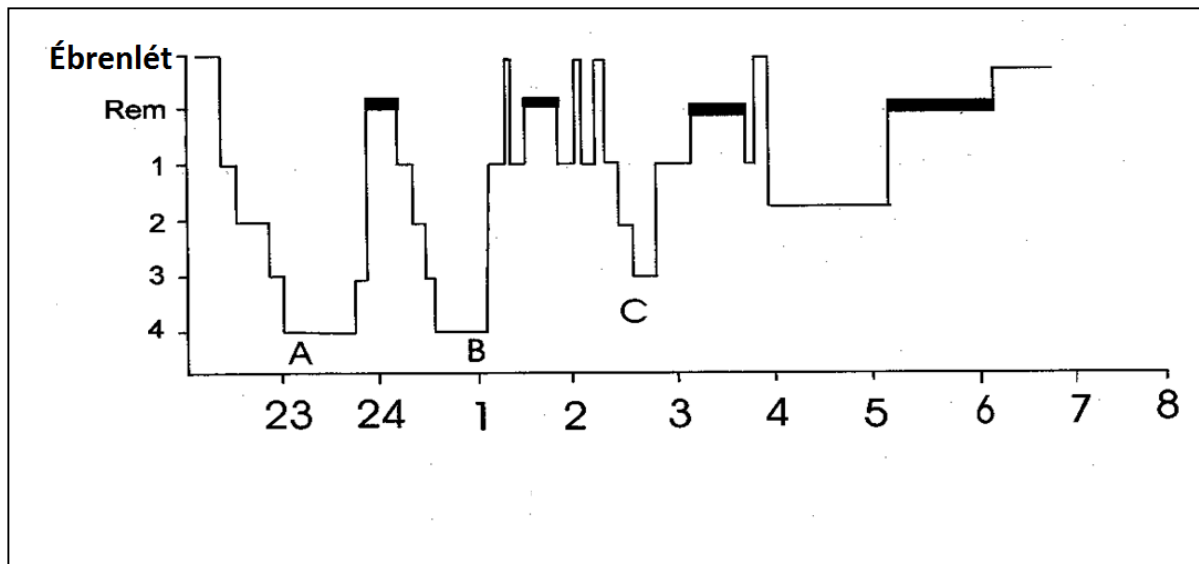
Alacsony amplitúdójú, kevert hullámok a jellemzőek, (igen hasonló a 1-es stádiumhoz) de jellegzetesen jelen vannak a REM-ek, vagyis a gyors szemmozgások. Előfordulhat „fűrészfog” szerű hullám aktivitás is. Az izomtónus aktivitás itt a legalacsonyabb.

További jellemzők lehetnek a légzési amplitúdó és a szívfrekvencia szabálytalansága, és a tranziens, burst-szerű izomaktivitás. Jellemző a metabolikus ráta növekedés és az erekció. Ilyenkor fordulnak elő leggyakrabban az álomképek.²

Az alvás során ezek a fázisok sorban követik egymást, és így alvási ciklusok jönnek létre. Az egyes ciklusok hossza jellemzően 90-120 perc. Egy éjszaka alatt 4-6 ciklus fordul elő. Az alvás első felében a mély alvás a hosszabb, míg az idő előrehaladtával a mély alvások szakaszok hossza csökken és a REM fázisok hossza növekszik.²

A hipnogram, az alvás szerkezetét ábrázoló grafikon, amelyből látható az egyes alvástádiumok mennyisége és eloszlása, az ébredések száma és a teljes alvás hossza.

1. ábra: Hipnogram



Megjegyzés: A vízszintes tengelyen az idő, míg a függőlegesen az egyes stádiumok vannak feltüntetve.

1.2. GYAKORI ALVÁSZAVAROK

1.2.1. Inszomnia

Az inszomnia, definíció szerint az elalvás, átalvás tartós nehezítettségét, illetve túl korai ébredést magába foglaló tünetcsoport, amelyhez újabban a nappali tüneteket, a mindennapi tevékenység zavarát is hozzásorolják. Az inszomnia tehát a leggyakoribb alvászavar, amely nappali tünetekkel jár, károsítja a közérzetet és az életminőséget.

Az inszomnia okai

1. Fizikai okok (*idiült fájdalom, hormonzavarok, vérkeringési zavarok, neurológiai zavarok, asztmás légszomj, allergiák, pajzsmirigy-túlműködés, agyvérzés, végstádiumú veseelégtelenség, prosztata-túltengés miatti gyakori éjszakai vizelés, stb.*)
2. Fiziológiás okok (*fiziológiás öregedés (melatonin csökkenése, bioritmus változása), cirkadián ritmus zavara, stb.*)
3. Pszichológiai okok (*szorongást okozó: gondolatok, emlékek, tervek, fantáziák, stb.*)
4. Pszichiátriai okok (*depresszió, pánikbetegség, generalizált szorongás, szkizofrénia, poszttraumás stressz, stb.*)
5. Farmakológiai okok (*béta-blokkolók, benzodiazepin elvonást követő rebound, antidepresszívumok, antiepileptikumok, interferon alfa, szteroidok, orális fogamzásgátlók, teofilin, efedrin, kokain, amfetamin, koffein, stb.*)

Az inszomnia fajtái

Eredetük alapján primer és szekunder inszomniát különböztetünk meg, utóbbit valamely szomatikus vagy mentális betegség⁸ okozza, de az inszomnia egyéb alvászavar következményeként is kialakulhat. Az amerikai Nemzeti Egészségügyi Szervezet (National Institute of Health) 2005-ben bevezette a komorbid inszomnia fogalmát, mintegy helyettesítvén a másodlagos inszomnia megnevezést.

Az inszomniát, fennállása szerint, három csoportba sorolhatjuk: akut vagy átmeneti, krónikus, valamint az intermittáló inszomnia. Az akut inszomnia egy hónapnál rövidebb

lefutású. Gyakran feszült vagy szorongásos helyzetben alakul ki, majd kondicionálódik, ilyen a szituációs stresszhelyzet (munkahelyi, interperszonális, anyagi, szakmai, egészségügyi), környezeti stresszhatás (zaj) vagy nehéz élethelyzet (szeretett személy betegsége/halála). A krónikus inszomnia egy hónapnál hosszabban meglévő alvászavart jelent. Gyakori, hogy a panaszok visszatérő jelleggel észlelhetőek, ez az inszomnia intermittáló formája.

Az alvászavarok, köztük az inszomnia osztályozását, több klasszifikációs rendszer is ismerteti, ilyen a Betegségek Nemzetközi Osztályozása, BNO⁹, a DSM-V¹⁰ és az Alvászavarok Nemzetközi Osztályozása, ICSD¹¹. Ezek közül csupán néhányat említenék, mint a pszichofiziológiai inszomnia, a szubjektív inszomnia valamint az időskori alvászavar.

A **pszichofiziológiai inszomnia** vagy más néven primér inszomnia, egy tanult vagy kondicionált alvászavar. Ez a krónikus inszomniások 15%-át teszi ki. Jellemző rá a krónikus szomatizált szorongás, alvást gátló asszociációk megléte, a teljesítménycsökkenés és egyéb szomatikus panaszok, valamint a gyógyszerabúzus. Megfigyelhető náluk a fordított első-éjszakai effektus (paradox reagálás idegen környezetre).²

A **szubjektív inszomnia** vagy pszeudoinszomnia, szintén az egyén teljesítményromlásával járó alvászavar, mikor helytelenül becsüli meg az alvás időtartamát vagy fárasztó álmot él át (azt álmodja, hogy dolgozik, vagy, hogy nem tud elaludni). Ilyenkor az EEG-n fokozott mentális aktivitás látható, valamint a NREM-ben is gyakori az álmodás.²

Az időskori alvászavar jellemzően korai elálmosodással, gyakori ébredésekkel, felületes alvással, korai ébredéssel és nappali álmosággal jár.

Ugyanakkor az alapbetegség kezelésére használt gyógyszerek vagy azok elvonása is okozhat inszomniát. Ismert továbbá a pszichiátriai betegségek szoros kapcsolata ezzel a típusú alvászavarral.⁸

1.2.2. Alvási apnoe

Definíció szerint az apnoe, a légzés alatti légáramlás legalább 80%-os csökkenése vagy teljesen megszűnése, melynek az időtartama hosszabb, mint 10 másodperc. A hypopnoe,

az alaplégzéshez képest 30%-al csökkent légáramlás, amelyet az oxigénszaturáció legalább 4%-os csökkenése kísér.¹²

Az alvás alatti légzészavarok leggyakoribb formája az **obstruktív alvási apnoe**. A felső légutak részleges vagy teljes elzáródásával jár, mely következtében fokozódik a légző mozgások erőssége.^{13, 14} A légzéscsökkenés vagy kimaradás a felső légút alkati, szervi, strukturális vagy funkcionális szűkületei okozzák. Az alvási apnoe másik formája a **centrális apnoe**, mikor a centrális légzőközpont elégtelen működése miatt maradnak ki a légző mozgások. Az obstruktív és centrális apnoe együttesen is előfordulhat, ilyenkor **kevert apnoeról** beszélünk.

Alvási apnoe szindrómáról akkor beszélünk, ha tünetmentesség esetén alvás alatt több mint 15 apnoe-hypopnoe jelentkezik óránként (AHI), míg panaszt (nappali álmoság, krónikus fáradtság és figyelmetlenség) és megzavart alvás (horkolás, nyugtalan alvás) tüneteit említő betegeknél az AHI 5 fölött van.¹⁵

A felső légúti obstrukció következtében fellépő légzési események által okozott ébredések is felszínes, töredezett alváshoz, ezáltal gyakran nappali álmosághoz vezetnek, ekkor obstruktív alvási apnoe szindrómáról (OSAS) beszélünk. Az OSAS súlyosságát az AHI szerint három csoportba soroljuk: 5-15 AHI enyhe, 15-30 AHI mérsékelten súlyos, míg a 30 fölötti AHI érték súlyos apnoet jelent.

A becslések szerint az OSAS gyakorisága kb. 2-4% nők és 4-9% férfiak esetében, idősebb korra emelkedik ez az arány.¹⁶ Az OSAS legfőbb kockázati tényezői az obezitás, a pozitív családi anamnézis és bizonyos anatómiai jellegzetességek (vastag, rövid nyak, kis méretű állkapocs, szűk garat bemenet).¹⁷ Az alvással kapcsolatos anamnézis és a rutin fizikai vizsgálat, tehát felvethetik az OSAS gyanúját, azonban a diagnózis aranystandardját a polyszomnográfia jelenti.

1.2.3. Alvás alatti periodikus lábmozgás zavar

Az alvás alatt jelentkező periodikus lábmozgás (Periodic Limb Movement in Sleep, PLMS) polyszomnográfiaival objektíven, számszerűleg meghatározható kórkép.

Az alvás alatti végtagmozgás, definíció szerint egy hirtelen fellépő izom aktivitás, a leggyakrabban, az alsó végtag körülírt izomcsoportjaiban (főként, de nem kizárólag a

musculus tibialis anteriorban), mely a kalibrációs amplitúdó legalább 25%-át eléri és 0,5-5 másodpercig tart.¹⁸ A periodikus lábmozgás, legalább 4 lábmozgásból álló sorozat, melyek 5-90 másodperces szakaszok választanak el egymástól. A PLMS jellemzően az 1. és 2. alvásstádiumban lép fel, míg a mélyalvásban és REM alvásban alig jelentkezik. Az alváskor jelentkező óránként 15 fölötti végtagmozgás és a következményes alvásfragmentálódás, az alvás minőségének rosszabbodásával, fokozott nappali aluszékonysággal és funkciócsökkenéssel jár együtt.¹⁸ Ha a nappali tünetek és az éjjeli lábmozgások között oki kapcsolat van, akkor periodikus lábmozgás zavarról (Periodic Limb Movement Disease, PLMD) beszélünk.

A periodikus lábmozgások száma egyénen belül éjszakáról éjszakára is nagy variabilitást mutathat.

1.2.4. Nyugtalan láb szindróma

A nyugtalan láb szindróma (Restless legs syndrome, RLS) egy szenzo-motoros rendellenesség, leggyakrabban az alsó végtagokban jelentkező kellemetlen érzés, amelyhez a végtag mozgatásának kényszere társul. Ezt az ellenállhatatlan mozgáskészletet (amely lehet zsibbadás, fonák érzés, bizsergés, égő érzés), a mozdulatlan pihenés (ülés, fekvés) provokálja, amelyek esti és éjszakai órákban rosszabbodnak, a mozgás viszont enyhíti, megszünteti azokat.

Az átlagnépesség körében az RLS prevalenciája 5-10% között mozog, míg ez az arány 25% körüli az elsődleges ellátásban részesülő populáció körében.¹⁹ A nők és az idősek gyakrabban érintettek. Az RLS krónikus lefolyású kórkép, a tünetek az idő előrehaladtával általában rosszabbodnak. Az RLS lehet elsődleges (családi halmazódást mutat) vagy jelentkezhet másodlagosan egyéb állapotok hatására: a leggyakoribb ilyenek a vashiány, a terhesség és a krónikus veseelégtelenség.²⁰

Jelen dolgozatban, az RLS előtt említett alvászavarokra helyeződik a nagyobb hangsúly.

1.2.5. Alvászavarok krónikus vesebetegségben

A krónikus vesebetegség (chronic kidney disease, CKD) a vesék kiválasztó és hormontermelő funkciójának visszafordíthatatlan, progresszív beszűkülését jelenti. A glomerulusok kiválasztó működését a glomerulus filtrációs rátával (GFR) követhetjük nyomon. Ezzel egy időben zavar jelentkezik a tubulo intersticiális sejtek funkciójában is, majd ezek a folyamatok egymást erősítve terminális veseelégtelenséghez vezethetnek.

Krónikus vesebetegek körében gyakori az olyan alvászavarok előfordulása, mint az inszomnia, az alvási apnoe szindróma és a periodikus lábmozgás zavar. Az alvászavarok prevalenciája vesebetegek körében 30-80% körüli.²¹⁻²⁹ A különbséget az eltérő beteganyag és módszertan okozhatja. Az alvászavarok gyakoriságának és jellemzőinek vizsgálatával kapcsolatban rendkívül kevés azon közlemények száma, mely az aranystandard éjszakai polyszomnográfias alvás- vagy nappali éberségi tesztet alkalmaz. A vesebetegségek és fájdalommal járó kórképek talaján, különösen gyakran alakulnak ki nehezen kezelhető alvászavarok.³⁰ Ezek az alvászavarok jelentős egészségügyi, pszichológiai és szociális következményekkel járnak, valamint kimutatták, hogy hozzájárulnak a graftelégtelenséghez és végstádiumú vesebetegek magasabb morbiditásához.³¹⁻³³

A veseelégtelenségben szenvedők alvászavarainak etiológiájában feltételezhető tényezőket három nagy csoportra oszthatjuk³⁴:

- a patofiziológiai okok (sav-bázis háztartás és elektrolit zavarok, urémiás toxinok, renális eredetű vérszegénység és polineuropátia, gyógyszerek)
- pszichés tényezők (hangulatzavarok, szorongásos kórképek, aggodás, szexuális zavarok, pszichoszociális problémák)
- életmódból adódó tényezők (mozgásszegény életmód, szunyókálás dialízis alatt, korai felkelés a reggeli kezelés miatt)

Az irodalmi adatokból nem derül ki egyértelműen, hogy a dialízis-kezelés típusa, ideje vagy a beállítás paraméterei miként befolyásolják az alvászavarok jelenlétét. Egy vizsgálat szerint, a reggeli turnusban kezelt betegek túlélési esélyei jobbakként.³⁵ Míg egy másik kutatásban nem találtak eltérést az alvászavar súlyosságában, a dialízis napját és az azt követő napot vizsgálva.³⁶ Százharmincöt dializált beteg közül 47%

panaszkodott alvászavarra, s ez utóbbiak fele a problémát a kezelés megkezdésének idejére vezette vissza.³⁷

A dializált betegek között az inszomnia prevalenciája 19%, ami kétszerese az átlagpopulációban mért szintnek.³⁸ E súlyos betegségben szenvedő egyéneknél, a sikeres vesetranszplantáció, az alvással kapcsolatos panaszok gyakoriságának csökkenésével jár, így a vesetranszplantált betegek körében, az inszomnia gyakorisága nem különbözött a népesség körében tapasztalt prevalenciától.²²

Az OSAS-ra magas rizikójú betegek prevalenciája, egyetemünk transzplantációs centrumában 27% volt, ami hasonlóan bizonyult a várólistás dializált betegekben észlelt prevalenciához.²¹ Ezzel ellentmondó eredményeket találtak az olasz vesetranszplantált betegeknél, ahol az OSAS poligráfiával (készülék az alábbi paramétereket rögzíti: oxigéntelítettség, pulzus, légáramlás az orrnyílásnál, mellkasi vagy hasi légző mozgás, testhelyzet, horkolásmikrofon) mért előfordulása, nem különbözött az átlagpopulációnál mért értéktől.³⁹ Az obstruktív alvási apnoe, transzplantált nőbetegek körében, a vesegraft elvesztésének független előrejelzője volt.³¹

A veseelégtelen betegek körében előforduló PLMS-ről nagyon kevés adat áll rendelkezésre. Benz és munkatársai (munkatársai) dializált betegek túlélési idejét hasonlították össze a PLM index (PLMI) függvényében. Hús alatti PLMI esetén a 20 hónapos túlélés meghaladta a 90%-ot, míg hús feletti PLMI esetében ez csak 50% volt. Nyolcvan feletti PLMI igen rossz, átlagosan 6 hónapos túléléssel járt együtt.³² Munkacsoportunk által közölt adatok szerint várólistás dializált betegek körében, a súlyos PLMS előfordulási aránya 32% volt, valamint a PLMS jelenléte független összefüggést mutatott a megemelkedett kardio- és cerebrovaszkuláris rizikóval.²⁸

1.3. AZ ALVÁSZAVAROK DIAGNOSZTIKÁJA

A kórképek diagnosztikai, valamint terápiás irányelvei több szakma együttműködését teszik szükségessé, amelyben az alvásmedicina multidiszciplináris szemlélete jól tükröződik.

A különböző alvászavarok diagnosztikája számos elemből épül fel: anamnézis, heteroanamnézis (elsősorban horkolás vagy PLMS esetén), kérdőívek (alvaskérdőívek, nappali

álmossgot, fáradtságot felmérő skálák), alvásnapló (alvási szokásokat, alváshigiénét tükrözi egy adott időszakban), objektív vizsgálatok (alvás alatti poliszomnográfias vizsgálat, aktigráf, nappali tesztek: az álmossg és az éberség mérésére, végtagmozgások detektálására), szükség esetén kiegészítő vizsgálatok: laboratóriumi vizsgálatok (vas szint mérés), CT, MRI.⁴⁰

A **részletes anamnézis** során az alábbi pontokat kell figyelembe venni:

- A beteg jelenlegi legfontosabb panasza
- Az alvászavar kórtörténete, gyermekkori, családban előforduló alvászavarok
- Az alvás minőségi és mennyiségi mutatói: átlagos elalvási idő, éjszakai ébredések, ezek megélése, alvás alatti események, össz alvásidő, reggeli felkelés, alváshigiéne
- Elalvás előtti tevékenységek
- Nappali álmossg/éberség
- Családi körülmények
- Munkabeosztás (váltott műszak)
- Sport
- Szomatikus és pszichés betegségek, gyógyszer használat
- Koffeintartalmú italok (kávé, tea, kakaó, kóla), alkoholfogyasztási és dohányzási szokások

Az alvásnaplóba a betegek a következő eseményeket jegyzik le: lefekvési idő, becsült elalvási idő, alvás közbeni ébredés, illetve ébren töltött időszakok és azok módja (étkezés, mosdó használat), a felébredés és felkelés ideje, nappali álmossg és alvás, gyógyszerbevitel, kellemetlen napközbeni vagy éjszakai események, alvás előtti tevékenységek (külön pont az elektronikus eszközök használata: televíziózás, tablet, ipad, okostelefon használat)

Poliszomnográfias vizsgálat (PSG) során általában a következő paraméterek kerülnek monitorizálásra: 2 centrális (C3, C4), valamint két okcipitális (O1, O2) elektroencefalogram (EEG, 2 frontális (F7, F8), elektromiogram (EMG, az állra valamint a lábon bilaterálisan a tibialis anterior-ra helyezve), electrooculogram (EOG, bilaterálisan), elektrokardiogram (EKG), hangjelenségek, artériás oxigén szaturáció, testhelyzet, mellkasi- és hasi kitérések, nazális illetve orális légáramlás, valamint az

éjszakai mozgások (videokamera). Ezenkívül a pulzus tranzit idő (PTT) segítségével lehetőség van az éjszakai szisztolés vérnyomás változásainak követésére.⁴⁰

Az **aktigráf** olyan eszköz, amely alkalmas az alvás során a végtag mozgásának a detektálására. A bokára vagy csuklóra lehet felhelyezni, az adatok utólagosan nyerhető ki a készülékből. Előnye, hogy egymás után több éjszakát rögzít, így fény derülhet a PLMS éjszakánkénti variabilitásaira, olcsóbb, könnyebben kivitelezhető és a beteg számára kevésbé megterhelő, mint a PSG vizsgálat.⁴⁰

Az **MSLT** („Multiple Sleep Latency Test”, többszörös alváslatencia-teszt) egy, a páciens alvókésztetését vizsgáló eljárás, melynek során több alkalommal a beteg sötét, ingersegény szobában próbál elaludni, ennek az idejét, valamint a fellépő alvófázisokat azonosítják. A REM alvás fellépése kapcsán, elsősorban a narkolepszia diagnosztizálására használják, de egyéb hiperszomniával járó állapotok (PLMS, OSAS) vizsgálatánál is alkalmazzák. Az **MWT** („Maintenance of Wakefulness Test”, éberségi teszt) során a betegnek hasonló körülmények között ébren kell maradnia, és ismét az esetlegesen fellépő alvási időt mérik. A **SIT** (Suggested Immobilization Test) során a beteg nyitott szemmel, mozdulatlanul ül az ágyában, lábait kinyújtja. A vizsgálat 60 perce alatt regisztrálják a lábmozgásokat, klónusokat. A vizsgálat másik változatánál rögzítik a lábakat (**FIT**, Forced Immobilization Test). Az 1 óra alatt mért lábmozgások számából következtetnek a nyugtalan láb szindróma súlyosságára.⁴⁰

1.4. AZ ALVÁSZAVAROK EPIDEMIOLÓGIÁJA

1.4.1. Az inszomnia epidemiológiája

Az alvászavarok közül az inszomnia a leggyakoribb panasz, mely nappali tünetekhez (álmoság, fáradtság, teljesítőképesség csökkenése) vezet.⁴⁰ Gyakran jár együtt egyéb társbetegségekkel.

A korábbi epidemiológiai tanulmányok igen eltérő eredményeket közöltek az inszomnia gyakoriságára (6-50%) vonatkozóan. Ennek hátterében, elsősorban az eltérő diagnosztikai kritériumok és a vizsgált minták különbözőségei álltak.⁴¹ Az elmúlt évtized során lehetővé vált a nagyobb epidemiológiai vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása és a

betegség prevalenciájának pontosabb meghatározása, mivel olyan kérdőíveket (SLEEP-EVAL⁴²⁻⁴⁵, Athén Inszomnia Skála, AIS^{46, 47}) fejlesztettek ki, amelyek az inszomnia diagnosztikus kritériumain alapulnak (DSM-V, és a Betegségek Nemzetközi Osztályozása-10 (BNO-10)⁴⁸). Az ilyen módszereket alkalmazó felmérések eredményei alapján az európai országokban az átlagnépesség körében az inszomnia prevalenciáját, 6-9% körülire becsülik.^{41, 44, 49-51}

A felnőtt magyar lakosság körében végzett, egészségmagatartást és egészségi állapotot vizsgáló keresztmetszeti tanulmány, a „Hungarostudy 2002”,⁵² keretében több mint 12000 fős reprezentatív mintán a megkérdezettek csaknem fele számolt be legalább egy inszomniás tünetről. Az AIS alapján az inszomnia gyakorisága a mintában 9,2% volt,⁵² mely megegyezik több európai országban végzett felmérés eredményeivel.^{41, 44, 49-51}

Számos tanulmányban leírták az életkor előrehaladtával növekvő, alvással kapcsolatos panaszok gyakoriságát.⁵⁰ Egyes szerzők ezt a megfigyelést azonban egyéb tényezők hatására vezetik vissza, szerintük az életkor előrehaladásának önmagában nincsen közvetlen, az alvás romlását előidéző hatása.^{50, 53} Hazai adatok szerint az inszomnia gyakorisága a 65 év felettek körében 16% volt, ami négyszerese a 25 év alattiak körében mért értéknek. Az életkor, a társvaltozókra történő korrekció után is, az inszomnia önálló prediktora maradt.⁵² A legtöbb vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az inszomnia előfordulása a nők körében 1,5-2-szer olyan magas, mint a férfiaknál.⁵⁰ A hazai eredmények ezzel a megfigyeléssel egybehangzóak (nők 12% vs férfiak 6%). A krónikus alváshiány az ipari társadalmakban egyre gyakoribb jelenség, több tanulmányban is kimutatták, hogy az utóbbi évtizedekben nagymértékben csökkent az átlagos alvásidő.^{54, 55} Az életkorra specifikus alváshiány⁴⁴ a fiatal, 18-25 év közötti fiatalok körében volt a legmagasabb (20%), de igen gyakori volt a középkorú lakoságnál is.⁵²

A rosszabb társadalmi helyzetet jelző, alacsonyabb iskolázottság összefüggésben áll az inszomnia gyakoribb előfordulásával.⁵⁰ A hazai adatok szerint az iskolázottság a többi szociodemográfiai mutató, a társbetegségek és a krónikus fájdalom figyelembevételét követően is, erős kapcsolatot mutat az inszomnia fennállásával.⁵²

Ezek az adatok elgondolkodtatóak, mivel egyes becslések szerint az inszomniás betegek mindössze 5%-a fordul ezzel a problémával orvosához, így csak nagyon kevés esetben születik megfelelő diagnózis, ami kizárja az adekvát kezelése lehetőségét.

1.4.2. Az obstruktív alvási apnoe epidemiológiája

Az utóbbi évtizedben, világszerte számos felmérés történt az OSAS prevalenciáját illetően, az átlagpopulációban férfiak körében 3-7%, míg nőknél 2-5%-ban fordult elő.⁵⁶

⁶² E betegség prevalenciája ugyanakkor magasabb a túlsúlyos embereknél, a kisebbségben élők és az idősek között.⁶³ A „Hungarostudy 2002” országos, reprezentatív felmérés alapján kiderült, hogy a középkorú magyarok 28%-ában alvás alatt hangos, légzésszünetekkel járó horkolás van jelen, valamint a magyar férfiak 37%-a és a nők 21%-a horkol hangosan.⁶⁴ Bár a légzésszünetekkel járó horkolást tartjuk az apnoe legfőbb tünetének, a diagnózis felállításához elengedhetetlen a poliszomnográfias vizsgálat.

Longitudinális kohort vizsgálatokból származó adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a testsúlybeli változás a betegség progressziójának és regressziójának fontos jelzője. Egy négyéves követéses vizsgálatban⁶⁵ a stabil testsúlyú résztvevőkhöz képest azoknak, akiknek a testsúlya 10%-kal gyarapodott, átlagosan 32%-kal nőtt az AHI-ja, és hatszorosára nőtt az esélye, hogy közepesen súlyos vagy súlyos obstruktív alvási apnoejük legyen. Másrészt, 10%-os testsúlycsökkenés az AHI 26%-os csökkenésével mutatott összefüggést. Elmondható tehát, hogy a testsúly fontos meghatározója az OSAS kialakulásának, de a visszafejlődésének is.⁶⁶ Newman és munkatársai középkorú emberek követéses vizsgálata során, a közepesen súlyos és súlyos OSAS incidenciáját férfiaknál 11.1% -nak, nőknél 4.9%-nak találta az 5 év leforgása alatt. Ezek a nemi különbségek, a betegség incidenciájában és progressziójában, a közös tényezőkre való korrekciók után is megmaradtak. Az OSAS regressziója és a súlycsökkenés között dóziszfüggő összefüggést írtak le. Egy másik kutatásban azt találták, hogy a testsúly, az életkor és a nem az OSAS incidenciájának független meghatározója.⁶⁷ Viszont, a súlynak és a nemnek az incidenciára gyakorolt hatása a kor előrehaladtával eltűnt, így 50 éves kor után, a férfiak és nők OSAS rizikója már azonos mértékű.

Az OSAS nagy epidemiológiai követéses vizsgálatokban mindkét nemnél, független időbeli kapcsolatot mutatott a szisztémás magas vérnyomással és az agyi keringési zavarokkal. Férfiaknál sikerült igazolni az OSAS és a szívelégtelenség illetve a koronária szívbetegség közti független kapcsolatot.⁶⁸

1.4.3. Az alvás alatti periodikus lábmozgás zavar epidemiológiája

Mivel a PLMS diagnosztikájának szinte egyetlen eszköze és aranystandardja, a poliszomnográfia (ami nehezen hozzáférhető és költséges), ezért kevés vizsgálat foglalkozik a PLMS előfordulási gyakoriságával. Korábbi közlések alapján a PLMS prevalenciája átlagpopulációban 5-11%-ra becsülhető.^{20, 69, 70} Az eddigi legnagyobb epidemiológiai tanulmányban, 592 átlag populációból bevont egyén poliszomnográfias vizsgálatával, a PLMS (PLMI \geq 15/óra) előfordulása 7.6%-nak bizonyult.⁷¹

A PLMS gyakran megfigyelhető krónikus vesebetegek körében. Dializáltak csoportjában 40-70%-ra becsülik a prevalenciát. Ebben a betegcsoportban gyakoribb a közepes és súlyos PLMS diagnózis.²⁵ Beecroft és munkatársai 18 dializált beteget követtek a transzplantáció után, és a PLMI szignifikáns csökkenéséről számoltak be.⁷² Magyarországon, a várólistás dializált betegek körében 42%-ban, míg vesetranszplantáltaknál 27%-ban fordult elő közepesen súlyos és súlyos PLMS.²⁸ A súlyos PLMS aránya kétszer nagyobb volt a dializált csoportban, a vesetranszplantáltakhoz képest.

1.5. ALVÁSZAVAROK KORRELÁTUMAI

1.5.1 A gyulladás és az inszomnia összefüggései

1.5.1.1. Az akut és krónikus gyulladás patomechanizmusai

A citokinek

A citokinek a sejtek közötti kommunikációban résztvevő kis molekulatömegű peptidok vagy glikoproteinek, amelyek az immunválasz szabályozásában és az immunológiai információ továbbításban működnek közre⁷³. A kórokozók szervezetbe kerülését követően azonnal felszabadulnak és termelődnek. Közéjük tartoznak a tumor nekrozis-faktorok (TNF α és β), az interleukinok közül az IL-1 α és β , az IL-6, az IL-10, az IL-12, az interferonok (IFN α , β és γ), a migrációt gátló faktor és a kemokinek.⁶ Ezen citokinek szerepet vállalnak, a fertőzést követő gyulladással kapcsolatos reakció kifejlődésében, és az antigénprezentáló sejtekre hatva, a specifikus immunsejtek aktiválásának és differenciálásának szabályozásában.

Az akut fázis reakció

Akut fázis reakciónak nevezzük a szervezet gyors védekező válaszát a fertőzésre, traumára vagy egyéb sejsérülésre, mely az ágens eliminációját és a szöveti károsodás minimumra csökkenését szolgálja⁷⁴. A behatás helyén a kiváltó ágens, a makrofágok sejtfelszíni receptorain keresztül, intracelluláris jelátviteli kaszkádot beindítva, transzkripciós faktorokat aktivál (NF- κ B).⁷⁵ Ily módon serkentik számos gyulladáshoz vezető mediátor (citokinek: TNF- α , IL-1 és IL-6; prosztaglandinok, adhéziós molekulák) expresszióját.⁷⁶ Az extracelluláris térbe kerülő gyulladáshoz vezető mediátorok odavonzzák és aktiválják a mono- és a polimorfonukleáris fagocitákat, és serkentik a komplement termelődést. A gyulladáshoz vezető mediátorok (főleg az IL-6) hatására a hepatocitákban az akut fázis fehérjék (C-reaktív protein (CRP), ferritin, fibrinogén, stb.) termelődése fokozódik, és a plazmában megemelkedik az akut fázis fehérjék szintje.⁷⁷ A gyulladás következtében láz és leukocitózis alakul ki, megemelkedik a glükokortikoid szint, módosul az ionháztartás, így módon a szervezetben a katabolizmus dominál.⁷³ A gyulladás mediátorai a központi idegrendszerre is hatnak, pszichés és magatartásbeli változásokat idézve elő, letargiát, álmodást, étvágytalanságot okozva. Amikor a gyulladást kiváltó ágens (pl. endotél sérülés, kórokozó, daganatsejt) a szervezet a gyulladáshoz vezető reakció során megszűntette, az immunválasz lecseng, és az egyén meggyógyul, de olyan is előfordul, hogy a reakció patológiásan idültté válik.

A protein-energia veszteség és a gyulladás

Krónikus betegségekben, így a krónikus gyulladás állapotában is gyakran megfigyelhető a betegek „senyedése” (kahexia), azaz kóros soványsága, ilyenkor fokozódik az energiafelhasználás és a fehérjebontás, azaz az izomzat kifejezett fogyása dominál.⁷³ A gyulladáshoz vezető citokinek modulálják a központi idegrendszerben a neurotranszmitterek felszabadulását, ezáltal hatással vannak az étvágy szabályozásra és a metabolizmusra, így ezek a betegek inkább étvágytalanok. Ennek az egyik példája a leptin, amely egy zsírszövet eredetű citokin. Termelődése gyulladás során fokozódik, és a központi idegrendszerben hatva anorexiát idéz elő.⁷⁸

A gyulladás és a fehérje-energia veszteség összefüggése mögött álló patomechanizmus még nem teljesen tisztázott, nem lehet egyértelmű ok-okozati viszonyt megállapítani, viszont a két folyamat gyakran jár együtt, összetett módon hatva egymásra. A malnutríció és a krónikus gyulladás együttes fennállásával járó állapot leírására, krónikus veseelégtelen

betegekben létrehozták a malnutríció-gyulladás komplex szindróma (malnutrition-inflammation complex syndrome, MICS) fogalmát.^{79, 80}

1.5.1.2. Az alvásdepriváció és a gyulladás

Az alvás nemcsak a szervezet egyik általános helyreállító folyamata, hanem fontos az immunrendszer megfelelő működéséhez is.⁸¹ Egyes kutatások, alvásmegvonást követően, a perifériás vérben áramló leukociták számának emelkedéséről számoltak be.^{82, 83} Számos tudományos vizsgálat szerint, egészséges egyéneknél, a részleges vagy tartós alvásdepriváció emelkedést idéz elő, olyan gyulladásos markerek szérumszintjében, mint a C-reaktív protein (CRP), az interleukin-6 (IL-6) és a tumor-nekrózis faktor- α (TNF- α).⁸⁴⁻⁸⁷ 10 egészséges fiatal férfi (88 órás) alvásmegvonása során a CRP szint változását figyelték meg, mely a kezdeti szinthez képest szignifikáns és tartós (az alvásmegvonást követő 2 pihenőnapon is) emelkedést mutatott.⁸⁴ Egy kutatásban fiatal, egészséges, jó alvó személyeket vizsgáltak egyhetes, enyhe alvásmegvonást (napi 2 órával kevesebb alvásidő) alkalmazva, melynek során a proinflammatorikus IL-6 és TNF- α citokinek cirkadián szekréciójában szignifikáns emelkedést detektáltak.⁸⁵ A központi idegrendszerben alkalmazott, kisdózisú IL-6 injekció, szubjektív fáradtságot idézett elő.⁸⁸ Ez egybevág azon vizsgálatok eredményével, amelyekben fokozott nappali álmoságról panaszkodó személyeknél, a keringő IL-6 szint emelkedését írták le.^{89, 90}

A kutatások eredményei alapján, az alvásmegvonás egyes gyulladásos citokinek (IL-6, TNF- α) szérumszintjének emelkedését már a génexpresszió szintjén (NF- κ B)⁹¹ idézi elő.

1.5.1.3. Az inszomnia és a gyulladás

Az inszomnia és gyulladás kapcsolata megközelíthető egy részről az alvásdepriváció oldaláról, másrészt az inszomniával szorosan együtt járó depresszió felől.

Utóbbival kapcsolatban tudjuk, hogy a depresszió és az inszomnia között szoros, kétirányú kapcsolat áll fenn.⁹² Ezért elképzelhető, hogy inszomniában is fokozott gyulladásos állapot áll fenn, ugyanis a depressziós egyének perifériás vérében emelkedik a T-sejt aktivációs markerek (pl. szolubilis IL-2 receptor) és a szisztémás gyulladást jelző mutatók szintje.⁹³⁻⁹⁵ Ezen kívül, a depressziós betegek szérumában és liquorában magasabb egyes citokinek (pl. IL-6, TNF- α) koncentrációja, és a vérben emelkedett az akut fázis fehérjék, kemokinek, sejtadhéziós molekulák, és egyéb gyulladásos markerek szintje.⁹⁶⁻¹⁰⁰ Pozitív összefüggést találtak a gyulladásos markerek koncentrációja és

bizonyos depressziós tünetek (mint fáradtság, kimerültség vagy alvászavar) mértéke között.¹⁰¹⁻¹⁰³

Az alvásdepriváció, mint az inszomnia egyik alapvető jellemzője is felelős lehet a gyulladási folyamatok kialakulásáért. Ismert adat, hogy egészséges egyéneknél a részleges és tartós alvásdepriváció emelkedést idéz elő olyan gyulladási markerek szérumszintjében, mint CRP, IL-6 és TNF- α .⁸⁴⁻⁸⁷ A közelmúltban megjelent tanulmány elsőként számol be az inszomnia és a gyulladási citokinek közötti összefüggésről, melynek során emelkedett IL-6 koncentrációt találtak inszomniában szenvedő idősebb betegek körében.¹⁰⁴

1.5.2. A holdciklusok és biológia folyamatok kapcsolata

Égi kísérőnk az emberiség története során fontos szerepet töltött be a különböző kultúrákban. A Holdat mindig is kimagasló figyelem övezte, hatását ősidők óta nyomon követik és igyekeznek megfejteni.¹⁰⁵ Galileo Galilei Holddal kapcsolatos asztronómiai megfigyelései a mai napig helyesnek bizonyultak. Számos tudományos kutatás fellelhető a Hold emberre gyakorolt, vélt és bizonyított hatásairól.

Az égitest kulturális, mitológiai vonatkozásai a világ összes népénél fellelhetők. Ezen túlmenően a Hold az alapja az ókorban keletkezett legtöbb naptárnak és ünnepnek. A keresztények egyik legfontosabb ünnepét, a húsvét időpontját is a holdállás határozza meg.

Míg az ember a természettel szorosabb kapcsolatban élt, számára nem volt kérdés, megfigyelései alapján hitte, hogy számít, milyen holdállásnál vet, mikor vágja ki a fát, de az emberi testtel kapcsolatos műveleteknek is (haj és köröm vágás, tisztítókúrák), pontos alkalma volt.

1.5.2.1. A Hold gravitációs mezeje

A Hold leglátványosabb, szabad szemmel is jól látható hatása a Földön az apály-dagályjelenség, azaz a tengerjárás. A földfelszín Hold felé mutató részei kissé megemelkednek (a tengervíz a leginkább, mivel erőhatásra a folyékony testek változtatnak a legkönnyebben alakot), hullámhegyet alkotnak, az előtte és mögötte 90°-ra fekvő

területek pedig kissé lesüllyednek. Ez részben a Hold gravitációs vonzása, részben a Hold és a Föld egymás körüli keringése miatt jön létre.

Az egyes holdfázisok élettani hatását a földi gravitációs erő növekedésével, illetve csökkenésével magyarázzák. Az első és a harmadik fázisban, vagyis újholdtól az első negyedig, valamint teleholdtól az utolsó negyedig növekszik a gravitáció.¹⁰⁶ A Newton gravitációs törvény értelmében, az erő arányos a Hold tömegével és fordítottan arányos a Hold-Föld távolság négyzetével. De a Hold által kifejtett gravitációs erő, a Hold-Nap-Föld helyzetétől is függ. Schleich és munkatársai azt találták, hogy a gravitáció kismértékű ingadozása is változásokhoz vezet az élő sejteket felépítő molekulák neutronjaiban.¹⁰⁷

1.5.2.2. A Hold ciklusai

Háromféle keringési idővel számolnak: sziderikus (a megfigyelési pontból ugyanazon csillagig való visszatérése alapján számítják ki: 27,32166 nap), szinodikus (két újhold között eltelt idő alapján számítják ki: 29,53059 nap) és drakonikus (a felszálló holdcsomópontok közötti két átmenet ideje: 27, 21227 nap).

A szinodikus holdhónap

A Föld körüli keringése során a megvilágítottsága állandóan változik a Nap-Föld-Hold rendszer pozícióinak változása következtében. A holdfázisok újhoddal kezdődnek, ekkor a Hold a Nap és a Föld között helyezkedik el és pontosan a túloldalát világítja meg a Nap. Nagyjából hét nap alatt növekedve éri el az első negyed, amikor a Föld-Hold-Nap rendszer pontosan derékszöget zár be egymással. Újabb egy hét elteltével következik a telihold. Teliholdkor a Föld kerül a Nap és a Hold közé és a felénk eső oldalt éri a napsugár, a holdkorong ekkor teljessé válik. Ez után a Hold elkezd fogyni, egy hét múlva következik be az utolsó negyed, csak az első negyedhez képest a Hold keringési pályájának túloldalán zárnak be derékszöget egymással az égitestek. A Hold egyre korábban kel, egyre közelebb a hajnalhoz, míg végül a negyedik hét végén teljesen elfogy, és eljut az újhold állapotba, ekkor a ciklus újra kezdődik. Ez a ciklus átlagosan 29 nap 12 óra 44 perc alatt megy végbe.

A legtöbb kutatás, melyben a Hold emberre gyakorolt hatását vizsgálják, ezt a szinodikus ciklust veszi figyelembe.¹⁰⁸

1.5.2.3. A Hold és az ember kapcsolata

A néphit szerint a Hold közvetlen hatást is gyakorol az emberi szervezetre, ciklusa összefügg a termékenységgel, a menstruációval, a szüléssel, a haj és a köröm növekedésével. Hippokratesz szerint „aki a nélkül gyakorolja a medicinát, hogy tekintetbe venné a csillagok járásának hatását, az egyszerűen bolond, vagy vak.”

A nők havi ciklusa átlagosan 29 (gyakorlatilag 25-33) naponként jelentkezik. Azoknál a nőknél, akik nem szednek fogamzásgátló tablettát, kellő mennyiségű a mozgás és a szabadban töltött idő, a menstruációs ciklus gyakran a holdciklushoz igazodik. Ez kétféleképpen érvényesülhet, a természettel szorosabb kapcsolatban élő nőknél újholdnál kezdődik, a tüszőrepedés pedig éppen a telihold idejére esik, míg a másik ritmust felvett nőknek telihold környékére esik a vérzéssel kísért nyálkahártya leválás időpontja. Viszont ilyenkor erősebb a vérzésekre való hajlam is.¹⁰⁹ A lunáris vagy Hold-alapú menstruációs ciklusnak nevezett elképzelés tehát, figyelembe veszi a Hold élettani hatásait, arra alapozva, hogy az égitest szintén 29 nap alatt járja végig az újholdtól a teliholdig vezető utat. Ezen perspektíva szerint a Hold az, ami a női testtel és lélekkel kapcsolatban áll, így a Hold lehet felelős a termékenység és az érzelmi állapot változásaiért. Bár a fenti elképzelés orvosilag nem teljesen alátámasztott, meg kell említeni, léteznek olyan tudományos közlések, amelyek kapcsolatot állapítanak meg a nők havi vérzési ciklusa és a holdciklusok változása között.¹¹⁰⁻¹¹³ A 90-es évektől kezdve már ritkán végeztek ilyen irányú vizsgálatokat, mivel a menstruációs ciklus és a holdciklusok összefüggésének vizsgálata a fogamzásgátló szerek elterjedt használata óta rendkívül nehéz (hiszen a hormonkészítmények jelentős mértékben befolyásolják a nők havi hormonháztartását).

A Holdnak a fogantatás és a szülés-születésre gyakorolt hatásáról ellentmondó eredmények is születtek. Gullion 5.927.978 francia kisbaba születését elemezve összefüggést talált a Hold ciklusa és a babák megszületése között.¹¹⁴ Két másik tanulmányban is a szülések spontán beindulása és a Hold ciklusai között mutattak ki összefüggést.^{115, 116} Olyan eredményeket is találtak, miszerint a nő termékenységére egész életén át hatással lesz az a holdállás, amelyben ő megszületett.¹¹⁷ Míg ausztriai¹¹⁸ és amerikai kutatások^{119, 120} nem találtak szignifikáns összefüggést a születések és a holdciklus között. Egy portugál összefoglaló közleményben megpróbálnak az ellentmondásos eredmények okára fényt deríteni, több kevesebb sikerrel.¹²¹

Teliholdkor az emberek gyakrabban tapasztalnak nyugtalanságot, ingerlékenységet és idegességet. Ezt a megfigyelést támasztja alá, hogy a neuronban lévő elektromos áram erőssége, elektromágneses térben megváltozik, és ez a változás az ingerküszöböt átlépve idegi választ vált ki.¹²² Mivel a Föld mágneses tere – még ha igen csekély mértékben is – a Hold állása szerint folyamatosan változik, feltételezhető, hogy az emberi szervezetnél is feltételezhető egy ilyen jelenség.¹²³ A. Lieber szerint, bizonyos emberek elektrolit- és hormonháztartása telihold idején megváltozik, és ennek következményei mutatkoznak a magatartásukban.¹²⁴

Az egészségügyben dolgozók között gyakori az az elterjedt nézet, miszerint a telihold befolyásolhatja a páciensek viselkedését.^{125, 126} Több kutatás számolt be arról, hogy nem találtak elég bizonyítékot a különböző egészségügyi események és a Hold szinodikus ciklusának összefüggéseire.¹²⁷⁻¹³³ Az eddigieket összefoglalva kiderül, hogy a Holddal kapcsolatos hiedelmek, hagyományok több esetben nem támaszthatók alá tudományos vizsgálatok eredményeivel, sőt a széles körben végzett felmérések általában egyértelműen megcáfolják a Hold hatásaival kapcsolatos vélekedéseket. Néhány esetben azonban (menstruációs ciklus, kedélyállapotok változása a holdciklussal párhuzamosan) a kutatók sem tudnak megfelelő magyarázatot adni a testben végbemenő biológiai változások és a Hold változásának esetleges kapcsolatára, különösképpen az ellentmondó eredményeknek köszönhetően.

A kórházi beutalások gyakorisága és a holdciklus közötti kapcsolatot számos kutatás alá támasztja: kardiovaszkuláris megbetegedések¹³⁴, heveny koszorúsér események¹³⁵, gasztrointesztinális vérzések¹³⁶, pajzsmirigy-ambulancia látogatottságának gyakorisága¹³⁷, valamint vírusos eredetű hasmenések¹³⁸ előfordulásánál. Ezen kívül, a lunáris periodicitás és a forgalmi balesetek^{139, 140} kapcsolatát többen alátámasztották, úgy mint a gyilkosságok, öngyilkosságok, súlyos testi sértések^{124, 141, 142}, és a pszichiátria sürgősség látogatásának gyakoriságát.¹²⁴

Az alvás és a holdciklusok kapcsolatáról azonban, nagyon kevés irodalmi adat áll rendelkezésre.

Röösli és munkatársai 31 egészséges önkéntes adatait elemezve összefüggést talált a holdciklusok és egyes alvási paraméterek között. Teliholdkor rövidebb volt a szubjektív alvásidő, míg a reggeli fáradtság magasabbnak bizonyult ebben a holdciklusban. Ezzel ellentétben viszont az alváslatencia, az ébredések gyakorisága, a szorongás, a hangulat és

közérzet nem mutatott kapcsolatot a holdfázisokkal.¹⁴³ Egy másik tanulmány eredményei sem mutattak összefüggést az alvás hossza és a holdfázisok között.¹⁴⁴ Négy önkéntes napi ritmusa, ébredési és alvási ideje és a Hold ciklusa között nem volt szignifikáns kapcsolat.¹⁴⁵ Az álomfelidézési képesség 196 résztvevő naplója alapján nem mutatott szignifikáns összefüggést a teliholddal.¹⁴⁶

Egy nemrég megjelent tanulmányban 33 egészséges résztvevő adatait elemezve, a NREM alvás alatt megjelenő delta aktivitás 30%-kal, csökkent, míg az elalvási idő 5 perccel növekedett teliholdkor, valamint az azt megelőző és az azt követő napokon. Az elektroenkefalogram mérése során, az összalvás átlag 20 perces csökkenését figyelték, meg ebben a holdciklusban.¹⁴⁷

1.6. AZ ALVÁSZAVAROK KÖVETKEZMÉNYEI

1.6.1 Rövid távú következmények

Az alvászavar fáradtság, álomlét, idegesség, teljesítménycsökkenéshez vezet, növeli a reakcióidő hosszát, valamint dekoncentrátságot okoz.¹⁴⁸ Az életforma és a mindennapi viselkedés bizonyos elemei felerősíthetik a következményeket (lefekvés előtti bosszankodás, ágyban történő munkavégzés, vitatkozás).¹⁴⁹

A betegeket általában zavarja a rossz éjszaka megélésének szubjektív hatása, mely frusztrációval, kudarcélménnyel, dühvel, haraggal, szorongással járhat.¹⁵⁰ Az alvás fontos az immunrendszer megfelelő működéséhez is, alváshiányban tehát a szervezet védekezőképessége csökken, fogékonyabb a fertőzésekkel szemben is.⁸⁵ (részletesebben Az alvásdepriváció és gyulladás fejezetben)

1.6.2. Hosszú távú következmények

A nem megfelelő minőségű vagy túl kevés alvás, a korábban felsorolt tünetek mellett, szerepet játszhat az elhízás,¹⁵¹ a magas vérnyomás,¹⁵² szív-érrendszeri megbetegedések,¹⁵³ a cukorbetegség¹⁵⁴ kialakulásában is. Az alváshiány emellett az egyén hangulatát is befolyásolja, kihatva annak egészségi állapotára. A betegek körében

gyakran depressziós tünetek¹⁵⁵ jelentkeznek, a kimerültség pedig társas kapcsolataik megromlásához vezethet¹⁵⁶.

1.6.2.1. Az inszomnia hosszú távú következményei

Az egyik legjobban feltárt összefüggés, az inszomnia és a depresszió kapcsolata. A depresszió jellemző tünete az inszomnia, különösen a korai ébredés. Követéses vizsgálatokból kiderült, hogy az inszomnia a depresszió kialakulásának, önálló rizikófaktora.¹⁵⁷ Hasonló kapcsolatot találtak az inszomnia és a szorongásos kórképek között.¹⁵⁸ Több prospektív tanulmány rámutat, hogy az inszomnia a major depresszió, a szorongás és egyéb pszichiátriai zavarok független kockázati tényezője, jelenléte mellett a felsorolt betegségek előfordulásának esélyhányadosa 2-5-szörösére emelkedik.^{159, 160} Egy 34 éven át tartó követéses vizsgálat során 1053 férfinél, akiknél kezdetben inszomniát diagnosztizáltak, a klinikai depresszió kialakulásának a veszélye kétszerese volt a másik csoporthoz képest, akiknél nem állt fenn az inszomnia.¹⁵⁷ További vizsgálatok is alátámasztották, hogy az inszomnia megelőzheti a depresszió kialakulását felnőtteknél és kamaszoknál egyaránt¹⁶¹, azonban ezzel ellentmondó eredmények is születtek.¹⁶² Az alkohol- és gyógyszerfüggőség kialakulásának kockázata megnő a krónikus inszomniánál, mivel a betegek jelentős része, 28-40%-a megpróbálja saját maga „kezelni” az alvással kapcsolatos problémáját, legtöbbször alkohol vagy pszichotróp szerek fogyasztásával. Sőt, több nagy követéses epidemiológia felmérésben kimutatták, hogy a kezdeti inszomnia, többváltozós modellek szerint, a későbbi alkoholfüggőség kialakulásának kétszeres rizikójával jár együtt.¹⁶³

Az inszomniások körében emelkedett a gyógyszerabúzus, gyakran tapasztalhatóak társkapcsolati zavarok, szociális elszigetelődés, szexuális problémák és az öngyilkosság valószínűsége is megemelkedik. Több mint 30 000 tanulóra kiterjedő prospektív vizsgálatban az alvászavarra panaszkodók között, az öngyilkosság rizikója háromszor magasabb volt a jól alvókhoz képest.¹⁶⁴ Ezt a megfigyelést egy 14 év követési idejű vizsgálat is alátámasztotta.¹⁶⁵

Az alváshiány, a már említett pszichés zavarok mellett, rontja a nappali mentális és fizikai teljesítőképességet is, a kognitív működés romlását idézi elő, csökkenti a figyelem és a koncentrálóképességet, ezen kívül memóriazavarokat okozhat.^{166, 167} Az erre irányuló vizsgálatokban viszont, nem találtak számottevő különbséget a krónikus inszomniás

beteg és a jól alvók között, a kognitív és pszichomotoros teljesítményben, az egyensúly megtartásának zavarát kivéve.¹⁶⁸

A krónikus inszomniások gyakran fokozott ingerlékenységről, az érzelmi élet beszűküléséről, indítékszegénységről számolnak be, s mindez sokszor maga után vonja a munkahelyi teljesítmény romlását és a társas kapcsolatok zavarainak kialakulását.¹⁶⁹

Korábbi keresztmetszeti vizsgálatokban kimutatták az alvási problémák jelenléte és a csökkent munkateljesítmény közötti kapcsolatot.¹⁷⁰ Egy másik tanulmányban a krónikus inszomnia a tartós munkaképesség csökkenésének jelentős, önálló előrejelzője volt - szociodemográfiai mutatókra, váltott műszak jellemzőire, társbetegségekre és egészségmagatartással kapcsolatos változókra történő korrekciót követően is.¹⁷¹

Az inszomnia, elsősorban gasztrointesztinális¹⁷², kardiovaszkuláris¹⁷³ és immunológiai rendellenességeket¹⁷⁴ okozhat, valamint a mortalitás¹⁵⁹ jelentős rizikótényezője lehet.

Krónikus betegségek közül, gyakran a tartós fülzúgáshoz¹⁷⁵ társul alvászavar, de az agyi érlemeszesedésnél¹⁷⁶, a rosszindulatú daganatos betegségeknél¹⁷⁷ és a veseelégtelenségénél¹⁷⁸ is gyakorta megjelenik az inszomnia. Az álmatlanság más betegségekkel, például alvási apnoeal¹⁷⁹ vagy az idült sokízületi gyulladással¹⁸⁰ társulva, súlyosabb nappali fáradtságot okozhat.

Ismert, hogy az álmoság munkahelyi és közúti balesetekhez vezethet. Ez egyrészt a koncentrációképesség csökkenésének és a túlzott fáradékonyságnak tulajdonítható, másrészt annak, hogy az alvásmegvonás hasonló hatással van a pszichomotoros teljesítményre, mint az alkohol fogyasztása.¹⁸¹ Szakorvosjelöltek bevonásával végzett tanulmányban azt találták, hogy ügyelet után, 2,3-szorosára emelkedett az országúti balesetek kockázata.¹⁸²

De az alvászavarokban szenvedők munkahelyi teljesítménye is romlik, kevesebb előléptetésben is részesülnek, hisz akik havonta átlag 16 éjszaka rosszul alszanak, háromszor annyi balesetet okoznak és kétszer annyi napot vannak táppénzen, mint a jól alvók.¹⁸³ Egy másik vizsgálat adatai azt mutatták, hogy a krónikus inszomniások baleseti aránya több mint négyszerese volt a kontrollszemélyekhez képest.¹⁸⁴

Az inszomnia, a szociodemográfiai mutatókra, társbetegségekre és a krónikus fájdalom jelenlétére történő korrekciót követően is, szignifikáns kapcsolatot mutatott, az egészségügyi szolgáltatások fokozott igénybevételével.⁵²

1.6.2.1.1. Inszomnia, életminőség, életkorfüggő különbségek

Az inszomniában szenvedő betegek körében tehát gyakoriak az alvással kapcsolatos aggodalmak, félelmek, a kimerültség és testi diszkonfortérzés, az emésztőszervi tünetek, melyek a betegek életminőségének jelentős romlásához vezetnek.

Megjegyzendő, hogy a nappali tünetek mérésére eredetileg nem inszomniás betegekre kifejlesztett eszközöket használtak ennél a betegcsoportnál. Egy kvalitatív, fókuszcsoporthal végzett vizsgálat eredményei rávilágítanak az inszomnia okkult természetére¹⁸⁵: az alvászavarban szenvedők elrejtik tüneteiket, mivel azt gondolják, hogy a környezetükben élők nem tekintik állapotukat valódi betegségnek. Az inszomniában szenvedő betegek megpróbálták kompenzálni a problémájukat, ami néhány esetben az otthoni és a munkahelyi teljesítmény növelésében mutatkozott meg, mindez azonban tovább fokozza az elszigeteltség érzését a betegeknél. A nők különösen sebezhetőnek bizonyultak, az inszomnia szociális életre kifejtett káros hatásával szemben. A betegek képtelenek voltak megfelelő kapcsolatot kialakítani kezelőorvosukkal, így nem tudták feltárni problémáikat. Ez alapján az eredményekből kiderült, hogy kifinomultabb módszerekre van szükség az ilyen élmények vizsgálatához.¹⁸⁵

Nők körében, különösen fontos az életkori sajátosságokat figyelembe venni, hisz a menopauza beálltával gyakoribb az inszomnia.¹⁸⁶ Az éjszakai hőhullámok és az esetleges izzadás megnehezíti a klimaxos nők alvását. Ezek a panaszok rontják az életminőségét. Egy többváltozós elemzésből az is kiderült, hogy az álmatlanság és a nappali álmoság független negatív hatással bír a „Menopauza Specifikus Életminőség” kérdőív minden területén.¹⁸⁷

Ohayon és munkatársai specifikus ajánlásokat fogalmaztak meg az alváshiány életkoronkénti értékeléséről. Ennek értelmében az alvásidőt tekintve, a 25 éves korcsoport esetén 6 óra vagy annál kevesebb, a 25-64 éves korosztálynál 5 óra vagy annál kevesebb, a 65 éves vagy annál idősebbek esetében pedig 4,5 óra alatt beszélnek alváshiányról.¹⁸⁸ Egy nemrég megjelent nemzetközi tanulmányban azt találták, hogy a fiatal felnőttek (életkor 20-39) 35.6%-a 7 óránál kevesebbet alszik.¹⁸⁹ 41.9 %-uknál jelen volt az inszomnia és 4-9%-uk valamilyen más típusú alvászavarban szenvedett. A fiatal felnőtteknél is mutatkozott nemi eltérés az inszomnia tekintetében, a nők szignifikánsan magasabb arányban voltak érintettek (48.6 vs. 35.9 %, $p < 0.001$). Azokat összehasonlítva, akik 7-8 órát aludtak, a 6-7 órát alvók és a 6 óránál kevesebbet alvókhoz

képezt jobb életminőségről számoltak be a „National Health and Nutrition Examination” kérdőívben. Ezen kívül a fiatal felnőtteknél az inszomnia, a megnövekedett alvás latencia, az elalvási problémák, a nappali álmoság és a gyakori altató használat szignifikáns kapcsolatot mutatott az Egészséggel Összefüggő Életminőség („Health-Related Quality of Life”, HRQOL) kérdőív mentális tartomány alacsonyabb pontszámával.¹⁸⁹ A szubjektív nappali álmoság a középkorúaknál (55±4 évesek) szignifikánsan különbözött az inszomniás és nem inszomniás csoportoknál, viszont az objektív éberségi tesztben ez a különbség nem volt fellelhető. Ezzel ellentétben, az idős csoportnál (70±4 évesek) a szubjektív nappali álmoság helyett, az objektív éberségi tesztben volt jelentős különbség a csoportok között.¹⁹⁰

Parrino és munkatársai rámutatnak arra, hogy a paradox inszomniában szenvedők objektív alvásideje és objektív alváslatenciája nem különbözött az egészséges kontrollcsoportétól, viszont jelentősen kevesebb alvásról számoltak be a kontrollcsoportéhoz képest (285 min vs. 461 min) és a szubjektív alváslatencia becslésük is szignifikánsan nagyobbak bizonyult (51 min vs. 22 min, az objektív alvás latencia 9 min vs. 8 min volt). Érdekes módon 11 felébredésből csak 4-re emlékeztek. Az ébredési index és az össz CAP arány (Cyclic Alternating Pattern, ciklikus változó minta az electroencephalogrammon) szignifikánsan magasabbnak bizonyult az inszomniás csoportban.¹⁹¹ Az ausztráliai reprezentatív mintában fiatal nőket követtek 9 éven keresztül és azt találták, hogy azoknál a nőknél, akik a vizsgálat elején (2000-ben) „gyakori” elalvási problémákról számoltak be, az évek során a depresszió (2003-ban odds ratio (OR)=2.6; 2006-ban az OR=4.4; 2009-ben OR=4.4) és a szorongás (2006-ban az OR=2.4; 2009-ben az OR=2.9) kialakulásának esélye növekedett.¹⁹²

A HRQOL szubjektív megközelítésénél fogva sokkal inkább alkalmas az inszomnia, nappali teljesítményre kifejtett hatásának vizsgálatára, mint például a nappali álmoság objektív mérése. A leggyakrabban használt életminőséget mérő eszköz inszomniában szenvedő betegeknél a 36 kérdésből álló Short Form Health Survey of the Medical Outcome kérdőív (SF-36).¹⁹³ Az inszomniában szenvedők sokkal alacsonyabb életminőségről számoltak be az SF-36 minden tartományában, mint a jó alvók (**1. táblázat**).¹⁹⁴⁻²⁰⁰ Krónikus inszomniában szenvedőknél, Zammit és munkatársai az SF-36 életminőség skálát alkalmazva, a kérdőív mind a 8 alskáláján, statisztikailag és klinikailag is szignifikánsan rosszabb eredményt találtak, a kontrollcsoportéhoz képest.²⁰¹ Az alvási

problémák jelenléte hozzájárul a betegségek okozta „betegség-teher” fokozódásához is, és ezáltal az életminőség romlásához.²⁰²

1. táblázat: Az inszomnia és az életminőség kapcsolata – az SF-36 Kérdőív segítségével

Év	Beteg szám	Minta	Az inszomnia felbecslése	Az inszomnia kapcsolata az SF-36 területeivel	Ref.
2005	1011	Idős nők	PSQI és NHP	* Az FM, Szf, fizikális komponens kivéve, az inszomnia és az SF-36 szoros kapcsolata áll fenn	194
2007	953	Populációs	DSM-IV kritérium alapján, az ISI és a PSQI, 3 súlyossági csoport	* V szignifikáns volt, az FM majdnem szignifikáns	195
2001	1053	Populációs	DSM-IV kritérium alapján, 3 súlyossági csoport	Minden terület, különösen a V, ÁE, ME és TF	196
2002	3445	Krónikus betegek	EN kérdések, átváltsi nehézségek, 3 súlyossági csoport	Minden terület * V, ME és ÁE	197
2002	2800	Populációs, idősek	EN, átváltsi nehézségből 3 kérdés	* Minden terület, különösen a V, Fi, ÁE, a mentális egészség és a fizikális komponens	198
2001	5816	Populációs	EN, átváltsi nehézség speciális kérdőívvel	* Minden terület, különösen a V és a ÁE	199
2001	1913	Populációs	DSM III és IV kritérium alapján 4 kérdés	V, Szf, ME, É	200

ÁE – általános egészség, É – érzelmi szerep, Fi – fizikai szerep, FM – fizikális működés, ME – mentális egészség, Szf - szociális funkciók, TF – testi fájdalom, V- vitalitás
 DSM – Mentális rendellenességek körmeghatározó és statisztikai kézikönyve, EN – Elváltsi nehézség, ISI- Inszomnia súlyossági index, NHP – Nottinghami Egészségkép,
 PSQI – Pittsburghi Alvásminőség Index
 * Többváltozós modellben

Leger és munkatársai keresztmetszeti tanulmányukban, súlyos és közepes súlyos inszomniában szenvedő betegeket hasonlítottak össze a jó alvókkal.²⁰³ Az eredmények azt mutatják, hogy az inszomniában szenvedők rosszabb életminőség pontszámokat értek

el valamennyi alskálán, annak ellenére, hogy a vizsgálatból a szorongással és depresszióval küszködő betegeket kizárták. Az adatok arra utalnak, hogy az éjszakai alvás problémái a pszichiátriai betegségektől függetlenül is kapcsolatba hozhatóak a csökkent életminőséggel. Továbbá, az inszomnia súlyossága korrelált az alacsonyabb QOL pontszámmal, amely bizonyítja az SF-36 kérdőív alkalmasságát az inszomnia hatásainak vizsgálatában.²⁰³ Meglepő módon, több vizsgálat szerint a súlyos inszomniában szenvedő betegek életminősége a legtöbb tartományban rosszabb, mint a pangásos szívelégtelen vagy klinikai depressziós betegeké.¹⁹⁷ Azok a felnőttek, akik krónikus inszomniában szenvednek és altatót szednek, ugyancsak csökkent SF-36 pontszámot értek el mentális és fizikális tartományokban, az elsődleges ellátásban mért referencia szinthez képest, bár ez a különbség idősebb korral csökkent.²⁰⁴

Megjegyzendő, hogy az inszomnia kezelés hatékonyságának felmérésekor, a nappali mutatókat elsődleges klinikai kimenetelként, egyetlen kutatás sem vizsgálta.²⁰⁵ Annak ellenére, hogy a csökkent nappali teljesítmény és életminőség része az inszomnia standard diagnosztikai kritériumainak és az inszomnia nappali következményei motiválják a beteget arra, hogy orvosi segítséget kérjen, sajnos még mindig nem tisztázták az inszomnia kezelésének hatásai a nappali tünetekre.²⁰⁶

Egy húsz éves követéses vizsgálatból az derült ki, hogy a hiperaktív és figyelemzavaros egyéneknél az alvásproblémák és a kimerülés életkorfüggő sajátosságokat mutatott.²⁰⁷ Az alvásproblémák száma és a kimerülés, fáradtság mértéke fokozódott az életkor előrehaladtával, mely jelentősen befolyásolta életminőségüket.

Egy keresztmetszeti vizsgálatban, több mint 8000 embert vizsgálva, azt találták, hogy az inszomnia minden korcsoportban hasonló mértékben volt kapcsolatban a mentális zavarral, a rosszabb fizikai egészséggel és a fáradtsággal, viszont az inszomnia és a családi állapot (elvált, özvegy, egyedül élő) kapcsolata a fiatal résztvevőknél erősebbnek bizonyult. Az idős korcsoportban régebb óta fennállt az inszomnia és szoros kapcsolatban volt a rosszabb fizikai egészséggel összefüggő életminőséggel (SF-12).²⁰⁸ Idős, krónikus betegek körében végzett keresztmetszeti vizsgálatban, a nők minden területen rosszabb életminőségről számoltak be a férfiakhoz képest. Az SF-36 kérdőív pontszámai és a komorbiditások száma szignifikáns összefüggést mutatott. A legjobban érintett terület a fizikai dimenzió volt ($p < 0.05$). Életkor csoportokra osztva, az átlag domén pontszám fordított kapcsolatban állt a „Fizikai Aktivitás”-sal ($p < 0.05$).²⁰⁹ A fiatal korcsoportban is,

az életkor előrehaladtával az SF-36 pontszámok szintén romlanak, ami nők körében még jelentősebb. A férfiak és a nők egyaránt, a fizikai területeken nagyobb pontszámot értek el, a mentális doménekhez képest.²¹⁰ Egy rehabilitációs program során azt találták, hogy bár az idős betegek azonos szellemi és érzelmi előnyt tapasztaltak a program során, de fiziológiásan nem származott annyi javulás belőle, mint a középkorú felnőtteknél.²¹¹ Az SF-36 fizikai és mentális komponensek összesített pontszámainál megfigyelték, hogy az életkor előrehaladtával, bár a fizikai komponensek pontszáma fokozatos csökkenést mutatott a nőknél, a mentális komponens pontszámai, a fiatal és a középkorú nőknél előbb emelkedtek, majd elérve egy csúcst, csökkenést mutattak az öreg korcsoportnál.²¹²

Idős betegek inszomniás panaszai, a napi mozgás, éjszakai vizelet, 6-sulfatoxymelatonin, lefekvés és felkelési idő, nappali ébrenlét hosszúságától függetlenül is kapcsolatot mutatottak az esti fény expozícióval.²¹³ Ezen túlmenően, a fényforrás erőssége és az aktigráfiával mért gyengébb alvás, csökkent alváshatékonyság, megnövekedett alvás latencia, rövidült összalvásidő közötti kapcsolat, számtalan kovariánsra történő korrekció után is megmaradt.²¹³

A kezelés tekintetében, a feltételezésekkel ellentétben, a fiatal felnőtteknél is jól alkalmazható a kognitív viselkedés terápia,²¹⁴ és gyakoriak az olyan idős inszomniás páciensek is, akik előszeretettel választják a rendszeres sportot,^{215,216} mint terápia lehetőségét. Egy kutatásban, fiatalabb (18-64 év) és idős (65 év fölötti) inszomniás veteránokat kezelve azt találták, hogy a kognitív viselkedés terápia mindkét csoportnál hatékonyan bizonyult. Mind a két életkorcsoportnál szignifikáns javulás mutatkozott a depresszió, és az életminőség terén egyaránt, viszont az idős korcsoportban a lemorzsolódási arány alacsonyabb volt.²¹⁷ A primér inszomnia kezelésére alkalmazott, hosszú hatású melatoninnal kapcsolatban, életkori sajátosságokat is megfigyeltek: a szubjektív alvás latencia különbség, a melatonint kapó vs. placebo csoportban, csak az idős inszomniában szenvedő betegeknél volt jelentős (-15.4 vs. -5.5 min, $p = 0.014$). Ezzel ellentétben a Pittsburgh Alvás Minőség Index (PSQI) és az Életminőség kérdőív (WHO-5) a melatonint kapó fiatal csoportban, nagyobb javulást mutatott, az idősekhez képest.²¹⁸ Szintén életkori sajátosságokat mutat a benzodiazepin típusú altatók használata, ami inkább az idősebb betegekre jellemző.²⁰⁸

Az inszomniás betegek esetében az SF-36 kérdőív érzékeny módszernek bizonyul az életminőség vizsgálatára azonban több prospektív tanulmányra van szükség az alvási

problémák, a nappali diszfunkció és a rosszabb életminőség közötti ok-okozati kapcsolatok vizsgálatára, valamint az életkorfüggő különbségek felderítésére.

1.6.2.2. Az obstruktív alvási apnoe hosszú távú következményei

Az OSAS legszembetűnőbb következménye a súlyos nappali álmoság. Az OSAS a magas vérnyomás²¹⁹, az agyvérzés²²⁰ és számos szív- és érrendszeri megbetegedés^{221, 222} kockázati tényezője. Egyéb szomatikus kórképek, mint pl. a metabolikus szindróma, cukorbetegség és a krónikus vesebetegség, szintén kapcsolatban állnak az OSAS-sal.²²³ További következmények lehetnek a csökkent vigilancia, hangulatzavarok, a kognitív diszfunkció vagy az aritmia gyakoribb előfordulása.²²⁴

1.6.2.3. Az alvás alatti periodikus lábmozgás zavar hosszú távú következményei

A PLMS töredezté teszi az alvást, viszont ez nem mindig függ össze az alvásminőség romlásának szubjektív érzékelésével és a nappali álmosággal.¹⁸ Gyakori az a jelenség is, hogy a PLMS-ben szenvedő beteg nincs tudatában a lábmozgásnak, csupán a következményes nappali álmoságot, illetve a mentális deficit tüneteit érzi.²⁰ A PLMS és a depresszió összefüggéseiről,²²⁵ valamint a PLMS kardiovaszkuláris hatásairól²²⁶ több kutatás beszámol.

1.7. AZ ALVÁSZAVAROK TERÁPIÁJA

1.7.1 Alvászavarok és a prevenció

Egészségtudatos magatartással a civilizációs betegségek, köztük az alvászavarok megjelenése, többnyire elkerülhető vagy kiküszöbölhető lenne, mégis a megelőzés fontossága sajnos még mindig nem elég hangsúlyos. Mivel az alvás minősége, az életminőség és a jóllét egyik legfontosabb indikátora, az utóbbi évtizedben a prevenció jelentősége egyre inkább felértékelődik az orvostudományban.

A megelőzés több pillérre épül: fontos már fiatal kortól a megfelelő alvásszokások megtanulása és kondicionálása, az alvás természetének és jelentőségének megismerése, a testsúly-kontroll, az alváshigiénés tanácsok betartása (úgy, mint a szigorú napirend, alvási

szokások, rutinok kialakítása, rendszeres sport, koffeintartalmú italok korlátozott fogyasztása, a megfelelő alvási környezet kialakítása, stb.).⁴⁰

A pszichés megbetegedések, az élettani változások, a halmozódó testi betegségek, valamint az ezekre szedett gyógyszerkészítmények, mind álmatlanságra hajlamosító tényezők.² Abban az esetben, ha már megjelent az alvászavar, az életmódbeli változtatások azonnali bevezetésére kell törekedni, hiszen a folyamatos alváshiány alapul szolgálhat a testi állapot romlásának is.

1.7.2 Gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiák alkalmazása

1.7.2.1. Inszomnia terápiája

Az inszomnia kezelésének fő célja az alvás szubjektív és objektív minőségének javítása, a nappali álmoság és kimerültség megelőzése, valamint a nappali teljesítőképesség javítása. Bár az inszomnia kezelésére széles körben számos gyógyszeres terápiát alkalmaznak, hosszú távú hatásairól kevés adatot találunk. A másodlagos és komorbid inszomniával kapcsolatban általános szabály, hogy az inszomnia alapjául szolgáló állapot (pl. krónikus fájdalom, viszketés, egyéb specifikus alvászavar, depresszió stb.) kezelése kell a fő cél legyen.

Az elsődleges tehát a nem gyógyszeres kezelési módok bevezetése, és csak másodlagos a gyógyszeres terápia (ez utóbbi azonban csak átmeneti megoldás lehet).²²⁷

1.7.2.1.1. Az inszomnia nem farmakológiai kezelése

Az inszomnia kezelésére egy öt alkalmas kognitív viselkedésterápiás módszert dolgoztak ki, mely hosszú távon is hatékonyabbnak bizonyult a farmakoterápiánál:²²⁸

1. Alkalm: pszichoedukáció (az alvás, szerepe, fontossága)
2. Alkalm: alvásihigiéné (az alvást befolyásoló hatások, a hálószoba körülményeinek feltérképezése), stimulus kontroll (15 perces szabály)
3. Alkalm: alvás megvonás
4. Alkalm: relaxáció és kognitív beavatkozás
5. Alkalm: az elmúlt 4 hét áttekintése, ismétlés

Számos más nem-gyógyszeres módszer is felvetődött az inszomnia terápiájában. Népszerűségüket főként relatív mellékhatás- és kockázatmentességük adja.

Aromaterápiák közül eddig a levendulát kutatták^{229, 230} mint altató, nyugtató illóolajat.

Homeopátia hatásosságát több szisztematikus review is megerősíti (Nux Vomica, Coffea Cruda).^{231, 232} A gyógynövények közül a kamilla (Chamomile)²²⁹, a golgotavirág (Passion flower), a komló (Hops)²³³, a macskagyökér (Valerian)²³³⁻²³⁵, a káva (Piper methysticum)^{236, 237} kellőképpen kutatott és bizonyítottan hatásos az inszomnia kezelésében. Az akupunktúra, illetve az akupresszúra szintén egy eredményes alternatív kezelési lehetőségnek bizonyul.²³⁸

A rendszeresen végzett sporttevékenység is javíthat az inszomniás tüneteken, amennyiben azt nem közvetlenül elalvást megelőzően végzik.^{239, 240} Megbizonyosodni látszik, hogy minden olyan módszer használ, ami a test-elme kapcsolatát erősíti, mint például a torna²⁴¹, a jóga, thai chi^{242, 243}, a progresszív izom relaxáció²⁴⁴, a biofeedback²⁴⁴, a meditáció²⁴⁵⁻²⁴⁷, az autogén tréning²⁴⁸, a hypnoterápia²⁴⁴ vagy az abdominális légzés²⁴⁴. Egyéb lehetőségként felmerülhet még a magnézium pótlás is,^{249, 250} mint kezelési lehetőség, valamint a craniális elektromos stimuláció.²⁵¹ Az inszomniás tüneteket ugyanakkor jelentősen csökkenti a fényterápia, valamint a masszázs.^{252, 253}

1.7.2.1.2. Az inszomnia gyógyszeres kezelése

A benzodiazepinek és benzoreceptor agonisták

A benzodiazepinek (temazepam, flurazepam, triazolam, estazolam, quazepam, lorazepam, clonazepam) hatásosnak bizonyulnak az inszomnia kezelésében, viszont számos mellékhatással rendelkeznek: tolerancia kialakulása, elvonási és hozzászokási potencia, a nappali kognitív és pszichomotoros teljesítmény romlása, fokozott baleseti és elesési veszély, légzésdepriváció, mind a mély, mind pedig a REM alvás mennyiségének csökkenése.²⁵⁴

A benzodiazepin-receptor agonisták

A zolpidem, zaleplon, zopiclone és eszopiclone, elsővonalbeli szereknek számítanak az akut vagy átmeneti inszomnia kezelésében. Egyes adatok arra utalnak, hogy ezeknek a gyógyszereknek számos előnyük van a benzodiazepinekkel szemben.²⁵⁵

A hipnotikumok különböző profilja alapján némelyikük inkább elalvási inszomniára használandó (rövid hatástartamú), mások pedig az alvás fenntartására (közepes és hosszú felezési idejűek). A rövid hatástartamú gyógyszerek (a triazolam, a zaleplon, a zolpidem vagy a zopiclone) kevésbé okoznak reziduális álmodást az azt követő reggel.²⁵⁶ A lorazepam és a temazepam közepes hatástartamúak, ezért ezeket az alvás fenntartásának zavaraira érdemes használni.²⁵⁷ A hosszabb hatástartamú flurazepam használatát behatárolja, hogy bár javítja az alvásfenntartást, jelentős reziduális hatásokkal bír, mint az ébredés utáni szedáció és a károsodott kognitív és pszichomotoros funkciók.²⁵⁸ A rendelkezésre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy a benzodiazepin-receptor agonistákat jól tolerálják a betegek, hiszen az olyan mellékhatások, mint a dependencia, tolerancia, elvonási tünetek, kis mértékben jelentkeznek. A nem-benzodiazepinek hatását vizsgáló tanulmányokban azt találták, hogy a zolpidem egészében javította az alvást. A zaleplon ultrarövid, mindössze 1 órás féléletidejű szer, amelyről kimutatták, hogy elősegíti az elalvást, de nem hatékony az alvás fenntartásában jelentkező panaszokkal szemben.²⁵⁸

A szedáló antidepresszánsok

Az amitriptyline, trazodone, mitrazapine, noha elsősorban nem altatószerek, hasznosak lehetnek olyan betegeknél, akiknél az inszomnia és a depresszió együttesen fordul elő. Bár az ajánlásokban szerepel, mint hatásos kezelési lehetőség, a krónikus inszomniában való használatuk biztonságáról és hatásosságáról kevés adat áll rendelkezésre.²⁵⁷ Minden antidepresszánsnak potenciálisan jelentős mellékhatásai lehetnek, ezért át kell gondolni a kockázat-haszon arányt.

Az antihisztaminok

A diphenhydramine, doxylamine szintén használatosak az inszomnia kezelésében, mivel álmodást okoznak. Fontos kihangsúlyozni, hogy ezek a szerek nem javítják az alvást, ezért egyáltalán nem segítenek a krónikus inszomnia kezelésében.²⁵⁷ Továbbá használatuk az éberség csökkenését, nappali álmodást, szájszárazságot, székrekedést és homályos látást okozhat.

Melatonin

A melatonin fényfüggően termelődik a tobozmirigyben, ezért megzavart metabolizmusa feltételezhetően szerepet játszik az alvászavarok kialakulásában.² A melatonin hatásával és biztonságával kapcsolatban kevés kutatás áll rendelkezésre. Több tanulmány eredményei szerint a melatoninterápia szabályozza a cirkadián alvásritmust,

szignifikánsan javítja az alvást és csökkenti az alváslatenciát idős, inszomniás egyéneknél.²⁵⁷

1.7.2.2. Az obstruktív alvási apnoe terápiája

A horkolás és az obstruktív alvási apnoe terápiájában, a betegség súlyosságától függően, többféle módszer közül lehet választani. Alapvetően fontosak az alváshigiénés és életmódbeli tanácsok fontosságát hangsúlyozó felvilágosítások. A kezelés fő célja, az átjárható, szabad légutak biztosítása az alvás során.

1.7.2.2.1. Életmód terápia

Az OSAS-ban szenvedő betegek döntő többsége elhízott. A testsúly normalizálása a légzési zavarokat megszünteti.²⁵⁹ Fontos, hogy a páciens ne fogyókúrába fogjon, hanem életmódot változtasson, a jójó effektus elkerülése érdekében. Ez rendkívül nehéz és nagy kihívás a betegnek, ezért a kezelőorvos támogatásának is kiemelkedő jelentősége van.^{260,}
261

A rendszeres testmozgás²⁶², a D-vitamin pótlás²⁶³, a mértékletes alkoholfogyasztás, a dohányzás elhagyása, a benzodiazepin típusú altatószerek kerülése, a hálószoba megfelelő páratartama, kiemelt fontosságúak.

Ezen kívül kezelni kell a légzési akadályt képző esetleges felső légúti gyulladásokat, allergiás orrnyálkahártya duzzanatot, valamint a reflux betegséget.²⁶⁴ Hatásos lehet a naponta elvégzett pár perces uvula-, nyelv-, állkapocs- és légcsőtorna, mely az izmok tónusának fokozása révén, hosszú távon javítja az alvás közbeni átjárhatóságot.²⁶⁵ (Ilyen elven segíthet a fúvós hangszereken való játszás is,²⁶⁶ bár erre nem minden kutatásban találtak elegendő bizonyítékot.²⁶⁷)

1.7.2.2.2. Légsín-terápia

Második terápiás módszerként a folyamatos pozitív légúti nyomású (continuous positive airway pressure, CPAP) tüneti kezelést ajánlják.²⁵⁹ A CPAP kezelés a vizsgálatok alapján, a felső légutak nyitva tartása révén, normalizálja a légzést, megszünteti az alvás alatti légáramlás csökkenéseket és légzéskimaradásokat, továbbá helyreállítja az alvásszerkezetet, ezáltal drámai módon csökkenti a nappali aluszékonyságot. Így javítja az életminőséget és csökkentheti a kardiovaszkuláris rizikót.^{268, 269}

1.7.2.2.3. Pozicionális terápia

Bizonyos esetekben (enyhe, pozicionális apnoe esetén) megfelelő lehet a pozicionális terápia, amelynek legegyszerűbb formája abból áll, hogy alvás során egy teniszlabdát rögzítenek a beteg hátára, megakadályozva ezzel, hogy a páciens hanyatt feküdjön, mely által elkerülhető a felső légutak összeesése²⁷⁰. A felsőtestre helyezhető felfújható labdákkal rendelkező öv hasonló segítséget nyújt az alvás alatti megfelelő pozíció fenntartásában.

1.7.2.2.4. Szájba, orra helyezhető eszközök

Az állkapocs előrehúzó eszközök bizonyítottan csökkentik az apnoekat és a nappali álmoságot.²⁶⁵ A nazális dilatátorok, jól tolerálhatóak, növelik a levegő átáramlást, de bizonyítottan nem csökkentik az apnoekat.²⁶⁵

1.7.2.2.5. Sebészeti kezelés

Megoldás lehet az egyértelmű légzési akadályt jelentő elváltozások eltávolítása, korrigálása, mint a nagy uvula, ciszta, mandula, orrsövény.²⁶⁵ Állcsont műtét, a betegek kis részénél jön szóba és nagy megterhelést jelent. Bizonyos implantátumok, az uvulopalatopharingoplasztika, a lézeres uvuloplasztika kevés betegnél jelent hosszú távon megoldást.²⁶⁵

1.7.2.3. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar terápiaja

PLMS kezelése az esetlegesen társuló alvászavar és a nappali tünetek függvénye. A beteg tünetmentessége esetén, a klinikai gyakorlatban nem szoktak gyógyszeres kezelést alkalmazni. Amennyiben a PLMS tünetként jelenik meg, akkor mindig a kiváltó ok kezelése élvez prioritást. Mivel a lábmozgások gyakran fordulnak elő légzészavarokkal, így például az obstruktív alvási apnoehez társuló periodikus lábmozgás esetén, az apnoe kezelése az elsődleges.

1.7.2.3.1. Nem gyógyszeres kezelés

A kezelés első lépése a vasháztartás ellenőrzése és szükség esetén a vashiány rendezése. A nem gyógyszeres kezelés enyhe és intermittáló tünetekkel bíró betegek esetében jön szóba, alváshigiénés ismereteket és tréninget, viselkedésterápiát, az érintett végtagok

elektromos vibrációs kezelését, elektromos ingerlését foglalja magába. Az alvásrestrikció is hatékony módszerek bizonyul.

Várandóság alatt és gyermekkorban elsősorban ezek a módszerek alkalmazandók.

1.7.2.3.2. Gyógyszeres kezelés

Dopaminerg szerek

A PLMS kezelésében első választásként a dopaminerg szerek jönnek szóba. A ropinirol és a pramipexol kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban hatékonyan csökkentette RLS betegekben a PLM-et.^{271, 272}

Benzodiazepinek

E csoportból legtöbbet a clonazepam hatékonyságát vizsgálták. A clonazepam hatékony inszomniával társuló PLMS-ben²⁷³, enyhíti a PLMS súlyosságát, a szubjektív tüneteket, javítja az alvásminőséget.^{274, 275}

2. CÉLKITÚZÉSEK

2.1. Az alvásparaméterek és a holdfázisok kapcsolata

A csillagok és bolygók emberre gyakorolt hatásának vizsgálata már az időszámításunk előtti időkre visszavezethető. A Hold ilyen típusú esetleges hatásairól ellentmondó szakirodalmi adatokat találunk.

Az elemzések során a következő hipotézisek voltak felállítva:

- inszomnia és enyhe fokú obstruktív alvási apnoeaban szenvedő betegek alvásparamétereinek (alváshatékonyság, alváslatencia, felületes alvás, mély alvás, éjszakai ébrenlétek, REM fázis, REM latencia) változása és a holdciklusok között kapcsolat áll fenn
- telihold ideje alatt alacsonyabb az alváshatékonyság, kevesebb a mély alvás, több a felületes alvás, a többi holdciklushoz képest, ugyanakkor nők és férfiak körében ez a kapcsolat különböző mértékű

2.2. Inszomniás betegek életminőségével kapcsolatot mutató tényezők vizsgálata

Az életkor előrehaladtával a társbetegségek számának növekedése figyelhető meg. Az inszomnia, mint multifaktoriális megbetegedés, más-más talajon bontakozhat ki a különböző életkorokban, és e betegségteher különbözőképpen befolyásolhatja a páciensek életminőségét.

A következő hipotézisek voltak vizsgálva:

- felnőtt inszomniás betegek, szubjektív és objektív alvásideje, életkoronkénti különbséget mutat, a fiatal felnőttek rosszabbul becsülik fel az alvással töltött idejüket az idős korcsoportéhoz képest
- inszomniás betegek életminősége a depresszió jelenlététől függetlenül is szignifikáns eltérést mutat az életkor függvényében, a fiatal felnőtteknél az érzelmi aspektusok, míg az időseknél inkább a szomatikus terület áll szorosabb kapcsolatban az inszomniával

2.3. Az inszomnia és a gyulladás összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegek körében

Az egyik leggyakoribb alvászavar és a gyulladás összefüggését vesetranszplantált betegek körében még nem vizsgálták.

A keresztmetszeti vizsgálat célja, a gyulladásos markerek és az inszomnia összefüggésének vizsgálata nagyszámú, véletlenszerűen kiválasztott, vesetranszplantált betegek körében.

A hipotézisek a következők voltak:

- az inszomnia jelenléte és a gyulladást jelző paraméterek (IL-6, TNF- α , CRP, fehérvérsejt-szám) között összefüggés mutatható ki
- ez az összefüggés független a beteg vesefunkciójától és egyéb potenciálisan befolyásoló tényezőtől

3. MÓDSZEREK

Az első két vizsgálatban közösen alkalmazott módszerek

3.1. Betegminta és adatgyűjtés

3.1.1. Az alvásparaméterek és holdciklusok kapcsolata, valamint az életminőséggel kapcsolatot mutató tényezők vizsgálatánál a betegek jellemzői

A vizsgálatok, a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján (SE Általános Orvostudományi Kar, Budapest) történtek. A vizsgálatokba azok az Alvásdiagnosztikai Laboratóriumba egymás után beutalt, 18 és 80 év közötti betegek kerültek bevásztásra, akik az előzetes felvilágosítást követően írásos beleegyezésüket adták a részvételhez, 2007 január és 2009 novembere között.

A vizsgálat kezdetén a következő szociodemográfiai adatok kerültek rögzítésre: életkor, nem, iskolai végzettség, családi állapot, foglalkoztatottság és önbecslésen alapuló anyagi helyzet. Ezen kívül az alvásvizsgálatot megelőzően, munkacsoportunk egyik orvosa egy teljes körű anamnézist készített és általános orvosi vizsgálatot végzett, a kórház hivatalos adatbázisába rögzítve az adatokat. A fizikális vizsgálat részét képezte a vérnyomásmérés (nyugalmi, ülő helyzetben, minimum kétszer, kalibrált automata vérnyomásmérővel), valamint az antropometriai adatok rögzítése is. A testsúlyból és a testmagasságból számolódott ki a testtömeg index ($BMI = \text{súly (kg)} / \text{magasság (m)}^2$).

A holdciklusok pontos időpontjai a Magyar Csillagászati Társaság évkönyveiből kerültek rögzítésre.²⁷⁶

3.1.2. A vesetranszplantált betegcsoport

A vizsgálatba ("Sleep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation (SLEPT) Study") bevásztásra került minden olyan nagykorú vesetranszplantált páciens, aki 2006. december 31-én rendszeres gondozás alatt állt a Semmelweis Egyetem Transzplantációs Klinikájának ambulanciáján (n=1214). A kizáró kritériumok (OSA vagy PLMS korábbi diagnózisa, 3 hónapnál nem régebbi transzplantáció, 3 hónapnál rövidebb dialízis idő, aktív és akut tüdőbetegség, akut fertőzés, egy hónapon belül kórházi ellátás, 3 hónapon belül sebészeti beavatkozás)

alkalmazása után 1198 fő maradt a vizsgálatban. Ebből az alap populációból 150 beteg szelektálódott ki véletlenszerűen az SPSS 15.0 program által kínált, egyszerű randomizálási stratégia használatával. Ebből ötven fő (33%) visszautasította a részvételt. Következésképpen a vizsgált mintában 100 transzplantált páciens maradt. Életkorban, nemben nem volt szignifikáns különbség a vizsgálatban résztvevő és az azt visszautasítók között. A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte.

3.2. Betegségek felmérése

3.2.1. Az inszomnia értékelése

Az inszomnia előfordulása az Athén Inszomnia Skálával (Athens Insomnia Scale, AIS) volt felmérve.^{46, 47} A skála 8 kérdést tartalmaz, amelyek közül öt az éjszakai (nehezített elalvás, nehezített átalvás, korai ébredés, alvás ideje és minősége), valamint három a nappali tünetekre (közérzet, erőnlét, nappali álmoság) kérdez rá. A maximálisan elérhető pontszám huszonnégy, míg az ajánlott határérték tíz pont, tehát ez és az ennél magasabb pontszám, már klinikailag szignifikáns inszomniát jelent.²⁷⁷ Az Athén Inszomnia Skálát munkacsoportunk validálta.²⁷⁸

3.2.2. A depresszív tünetek értékelése

A depresszív tünetek felmérése a húsz kérdésből álló Center for Epidemiologic Studies Depresszió Skála (CES-D) kérdőívvel történt.²⁷⁹ A kérdőív megbízható eszköznek bizonyult a depresszív tünetek mérésére. A skálán a maximálisan elérhető pontszám 60 pont. Az ajánlott határérték 16 pont, az ezt elért betegek a depresszióra nézve fokozott kockázattal bírnak,²⁸⁰ ezért jelen dolgozatban a 16 vagy annál nagyobb pontszámmal rendelkező betegek a „depressziós csoportba” sorolódnak.

3.2.3. Gyakori társbetegségek

A társbetegségek felmérése egy széles körben elterjedt skála, a módosított Charlson Komorbiditás Index segítségével történt.^{281, 282} A skála képes előre jelezni a tíz éves mortalitást, azoknál a pácienseknél, akik szívbetegségben, rákban vagy más hasonlóan súlyos (22 fajta) betegségben szenvednek.²⁸²

3.3. Poliszomnográfias vizsgálat

Minden beteg részt vett egy egyéjszakás standard poliszomnográfias vizsgálaton (SOMNOscreen PSG Tele System, SOMNOmedics GmbH, Németország, CE0494) a budapesti I.-es számú Belgyógyászati Klinika Alváslaboratóriumában, ahol négy ablak nélküli alvófülke állt rendelkezésre.

A legfontosabb alvásparaméterek az alábbi mérőeszközökkel voltak detektálva: négycsatornás EEG, a szemeken elhelyezkedő elektrooculogram, a nazális és orális légzést detektáló áramlásérzékelő, pulzoximéter, laringeális mikrofon, háromcsatornás elektrokardiogram, a mellkasi és hasi légző mozgásokat érzékelő övek, a testmozgások megfigyelésére szolgáló pozíció-érzékelők és a musculus mentalis-on ill. tibialis-on elhelyezkedő izomtónust detektáló elektromiogram. Az alvásstádiumok, a mikroébredések kiértékelése, 30 másodperces epochokban, manuálisan történt, a hagyományos Rechtschaffen és Kales kritériumok alapján.²⁸³

A felvételek a következőképpen értékelték: alváshatékonyaság (az alvással töltött idő és az ágyban töltött idő aránya), elalvási latencia (a lámpaoltástól az alvásig eltelt idő), felébredések száma, ébredési index (a felébredések óránkénti száma). Az alvásfázisok három csoportba sorolódtak: felületes alvás (1. és 2. stádium), mély alvás (3. és 4. stádium) és REM periódus.

3.3.1 Az alvási apnoe vizsgálata

Az apnoe kritériumai tehát a már említett, levegőáramlás több mint 10 másodperces kimaradása, hipopnoe esetén a légáramlás több, mint 10 s keresztül látható csökkenése, melyet ébredés kísér, vagy az oxigén szaturáció több mint 3%-os csökkenése jellemez.²⁸⁴

²⁸⁵ Az alvási apnoe súlyosságát tehát az apnoe-hipopnoe index (AHI) fejezi ki, mely az alvás alatti apnoek és hipopnoek óránkénti számát mutatja.

3.3.2. Alvás alatti periodikus lábmozgás zavar mérése

PLMS értékelése az alábbi kritériumok alapján történt: a lábmozgás 0,5-5 másodpercig tart és a lábmozgások közötti idő 5-90 s. Egy PLMS ciklust minimum 4 lábmozgás alkot.²⁸⁶ Periodikus lábmozgás index (PLMI) a lábmozgások óránkénti számát jelzi az alvás alatt. Periodikus lábmozgás szindrómáról akkor beszéltünk, ha a PLMI ≥ 15 .¹¹ Az

óránkénti 25 lábmozgást, már több vizsgálatban is klinikailag relevánsnak minősítették.²⁶
226

3.4. Az életminőség mérése

Az életminőség minden vonatkozásáról pontos információt kapni nehezen kivitelezhető és körülményes. Ahogy Revicki is kihangsúlyozza: „az egészséggel kapcsolatos életminőség több dimenziós, szubjektív és beteg központú. Túlmutat a túlélésen, a nem kívánatos mellékhatásokon és a hatásosságon. A beteg szemszögéből vizsgálja azt, hogy a betegség és annak kezelése milyen hatással van az egyén funkcionalitására és egészségére”.²⁸⁷ Általában, erre célra a gyakorlatban egy komplex elméleti koncepció alapján,²⁸⁸ interjúk, ismételt pszichometriai analízis és értékelés során kifejlesztett kérdőív használatos. Így tehát, az egészséggel kapcsolatos életminőség az SF 36 Rövidített Életminőség (SF-36) kérdőívvel volt felmérve. A kérdőív nyolc alskálából áll, amelyek a fizikai és mentális egészségre vonatkoznak, úgymint: az erőnlét, közérzet, testi fájdalom, általános egészségi állapot, társas kapcsolatokban való részvétel, hangulat, érzelmi jólét és vitalitás. **(2. táblázat)**

A kérdőív összesen 36 kérdésből áll, 0-100 pontig terjed a pontozás. Korábbi vizsgálatok szerint a skálán mért 5 pontos különbség már klinikailag is releváns.²⁸⁹

2. táblázat: A Rövidített Életminőség Kérdőív, SF-36¹⁹³

Alskálái	Meghatározás
Általános egészség	Az észlelt aktuális egészségi állapot és annak kilátásai
Érzelmi jólét	A mindennapi tevékenységek érzelmi kimenetele
Erőnlét	A betegség miatt adódó problémák a munkában vagy napi tevékenységben
Fizikai aktivitás	Korlátozások a fizikális működésben (sétálás, fürdés, kimerítő sportolás)
Közérzet	Mentális egészség vizsgálata
Szociális funkciók	Az egészség befolyásolta szociális események
Testi fájdalom	Fájdalom szint
Vitalitás	Energiaszint

3.5. A nappali álmoság mérése

A nappali álmoság felmérése céljából az alvásmedicinában elterjedt eszköz, az Epworth Álmosági Skála (Epworth Sleepiness Scale – ESS) volt alkalmazva.²⁹⁰ A skála 8 különböző élethelyzetben kérdez rá, a betegek által észlelt alváskésztetés mértékére. Az egyes válaszok 0-tól 3-ig terjedő intervallumban pontozhatóak, a magasabb pontszámok fokozott álmoságot, aluszékonyságot jeleznek. A nyolc pont fölötti érték fokozott nappali aluszékonyságra, a 13 és a fölötti érték, kóros nappali álmoságra utal.²⁹⁰

3.6. Az inszomnia és a gyulladás összefüggésének vizsgálata

A vizsgálatban alkalmazott specifikus módszerek közé tartozik a vérvétel, ami a bevásárlás napján (nem a poliszomnográfias vizsgálat napján) történt. Ezek a szérumszámok még aznap -70°C -on le voltak fagyasztva. Majd nagyérzékenységű ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) módszer segítségével voltak a gyulladásos citokinek mérve: az interleukin-6 (IL-6) és tumor nekrozis faktor- α (TNF- α).

3.7. Statisztikai analízis

A statisztikai analízis az SPSS 17.0 programmal volt elvégezve. Az eredmények százalékban, átlagolva (\pm standard deviáció/SD) vagy mediánban (interquartilis távolság/IQT) vannak feltüntetve.

3.7.1. Többváltozós elemzések az alvászavarok és a holdciklusok összefüggésének vizsgálatához

A folytonos változók ANCOVA vagy Kruskal-Wallis teszt segítségével voltak összehasonlítva. A post hoc analízisek Sidac teszttel vagy Mann-Whitney teszttel, majd Bonferroni korrekcióval történtek. A nemi interakció vizsgálatára szintén ANCOVA analízis volt használva. A nem normál eloszlású változók négyzetgyök vagy rank transzformációnak voltak alávetve.

Az elemzések több potenciális társváltozóra voltak korrigálva, úgy mint az életkor,²⁹¹ nem^{7, 292}, dohányzás^{293, 294}, kávé fogyasztás²⁹⁵, altató használat²⁹⁶, rendszeres testmozgás,^{297, 298} Charlson Komorbiditás Index és CES-D pontszám.¹⁵⁵

Az alváslaboratóriumban töltött éjszaka időpontja alapján három csoportba sorolódtak a betegeket: újhold, telihold és változó hold (fogyóhold, növényhold) kategóriákba. Ezen kívül, három különböző vágópont segítségével, szenzitivitási analízis is történt: 1: újhold/telihold, valamint egy azt megelőző és egy azt követő nap; 2: újhold/telihold, valamint 2 azt megelőző és 2 azt követő nap; 3: újhold/telihold, valamint 3 azt megelőző és 3 azt követő nap.

A kizárási kritériumok az alábbiak voltak: technikai limitációk, mérsékelt és súlyos OSAS (AHI ≥ 15) illetve a 20% alatti alváshatékonyság.

3.7.2. Többváltozós elemzések az inszomniás betegek életminőségével kapcsolatos mutató tényezők vizsgálata esetében

Az elemzések a fentiekhez hasonló módon történtek. Kizárási kritérium volt az AHI ≥ 15 , valamint a hiányosan kiöltött AIS kérdőív. A betegek három csoportba sorolódtak: 18-39 évesek, 40-59 évesek, valamint 60 év fölöttiek (fiatal felnőttek, középkorúak, idősek).²⁹⁹

Az inszomniában szenvedő betegek jellemzően alulbecsülik az alvással töltött időt.³⁰⁰ A tévedési index (TI) a következő képlettel volt meghatározva: TI= (objektív alvásidő-subjektív alvásidő)/ objektív alvásidő. Az életkor interakciója ANCOVA segítségével volt vizsgálva.

3.7.3. Többváltozós elemzések az inszomnia és a gyulladási markerek összefüggésének vizsgálatához

Az inszomnia és a gyulladási markerek kapcsolatának vizsgálatára, logisztikus regressziós elemzések történtek. Azok a függő változók voltak felhasználva a modellhez, amelyek a kétváltozós regressziós elemzés során szignifikáns összefüggést mutattak az alvászavar jelenlétével, és azok, melyek munkacsoportunk korábbi megfigyelései alapján, illetve az irodalomból ismertén összefüggést mutattak az inszomniával. Így tehát

a modellben nemre, korra, hemoglobinra, Charlson Komorbiditási Indexre és becsült GFR-re történt a korrekció.

Az eredmény akkor volt statisztikailag szignifikáns, ha p kisebb volt, mint 0.05.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az alvásparaméterek és a holdfázisok kapcsolata

A 2007-2009 között beutalt 522 betegből, két beteg alváshatékonysága 20% alatt volt, négy beteg felvétele technikai limitációk miatt kiértékelhetetlen volt, valamint 197 betegnél mérsékelt/súlyos obstruktív alvási apnoe állt fenn. Így 319 beteg lett bevonva a végső elemzésbe.

A csoport főbb jellemzőit az **3. táblázat** mutatja be. A betegek átlagéletkora 45 ± 14 év volt a férfiak körében, míg a nőknél 52 ± 12 év volt. Az átlag BMI 28.2 ± 5 kg/m² volt. Az átlag alváshatékonyság 78.2% volt. Huszonhárom személy használt altatót. A Charlson Komorbiditás Index mediánja;IQT 1;1 volt.

Száztizenhét betegnél (36%) enyhe obstruktív alvási apnoe volt megfigyelhető, az átlag AHI ezen esetekben 9.3 ± 2 volt, száztizennégy betegnél (35%) PLMS jelentkezett, az átlag PLMI 42 ± 28 volt, míg kilencvenöt beteg (32%) számolt be inszomniás tünetekről, akiknek az átlag Athén Inszomnia pontszámuk 13.5 ± 3 volt. A csoportok között nem volt szignifikáns különbség az életkor, nem, BMI, altató használat, kávéfogyasztás, váltott műszak, Charlson Komorbiditás Index, CESD pontszám és alvászavarok tekintetében. (**3. táblázat**). A termékeny és menopauzában lévő nők megoszlása 36 illetve 64% volt.

3. táblázat: A vizsgált betegek jellemzői

	Összminta (n=319)	Újhold (n=48)	Telihold (n=47)	Változó hold (n=224)	p érték*
Életkor (átlag±SD)	47.8±13	49.9±14	50.4±16	46.8±13	0.165
Nem (Nő (%))	144 (45)	24 (50)	21 (44.7)	99 (44.2)	0.767
BMI (átlag±SD) (kg/m ²)	28.2±5	28.4±5	29.7±6	27.7±5	0.593
Altató használat n (%)	23 (8)	2 (8)	2 (6)	19 (9)	0.381
Kávé fogyasztás n (%)	158 (49)	15 (31)	19 (40)	124 (55)	0.917
Dohányzó n (%)	57 (18)	6 (22)	4 (15)	47 (27)	0.58
Váltott műszak n (%)	10 (3)	1 (4)	1 (4)	8 (7)	0.179
Premenstruális szindróma n (%)	13 (9)	1 (4)	3 (14)	9 (9)	0.535
Charlson Komorbiditás Index (medián;IQR)	1;1	1.5;1	1;1	1.1;1	0.28
CES-D Skála pontszám (medián;IQR)	14;16	14;10	14;15	13;16	0.739
Önbecslésen alapuló egészségi állapot (%)					0.3
Kifünő	1.5	3	-	1.4	
Nagyon jó	17.2	9.1	18.2	18.4	
Jó	38.8	36.4	39.4	39.1	
Tűrhető	33.7	36.4	30.3	33.8	
Rossz	8.8	15.2	12.1	7.2	
Képzettség foka (%)					0.945
Általános iskola vagy kevesebb	27.2	12.5	24.1	30	
Érettségi	30.3	37.5	24.1	30.1	
Egyetemi diploma	42.5	50	51.7	39.9	
Alvászavarok					
Enyhe OSA n (AHI átlag ±SD)	117(9.3±2)	13 (10±2)	14 (8.2±3)	90 (9.3±3)	0.101
PLMS n (PLMI átlag ±SD)	114(42±28)	16 (34.2±19)	15 (40.1±35)	83 (44.1±28)	0.86
Insomnia n (AIS átlag ±SD)	95 (13.5±3)	19 (12.7±3)	10 (13.3±3)	66 (13.4±3)	0.51

Megjegyzés: A szignifikancia tesztet (ANOVA) transzformált értékekkel végeztük, viszont a követhetőség szempontjából a nem transzformált átlag±SD és medián;IQR van feltüntetve. BMI: testtömeg index, CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depresszió Skála, AHI: apnoe hypopnoe index, PLMS: periodikus lábmozgás zavar szindróma, AIS: Athens Insomnia Skála, *heterogenitás/homogenitás Brown-Forsythe vagy Levene teszt

A poliszomnografiával rögzített objektív alvásparaméterek szignifikáns összefüggést mutattak a holdfázisokkal (**4. táblázat**). A mély alvás ($p < 0.001$), az ébrenlét ($p < 0.001$) és a REM ($p = 0.003$) százaléka jelentős eltérést mutatott a három csoportban. Post hoc analízis során kiderült, hogy a kevesebb mély alvás (6.2 ± 3.7 vs. 11.5 ± 7.1 , $p < 0.05$) és REM százalék (10.1 ± 6.6 vs. 13.9 ± 6.6 , $p < 0.05$), valamint több ébrenlét százalék (28.7 ± 12.3 vs. 20.2 ± 12 , $p < 0.05$) fordult elő átlagosan teliholdkor a változó holdhoz képest. Az alváshatékonyság szignifikánsan rövidebb volt ($p < 0.001$), míg az elalvási latencia ($p = 0.001$) és a REM latencia ($p < 0.001$) teliholdkor hosszabbnak bizonyult, mint az újholdkor és változó holdkor alvó betegeknél.

Alvás szempontjából a telihold és újholdat megelőző napoknak is jelentősége lehet, ezért elemzéseinket úgy ismételtük meg, hogy az illető csoportok idősávját mindig egy-egy nappal megnagyobbítottuk, tehát a teliholdat és újholdat megelőző és az azt követő napok számát növeltük 1, 2 és 3-mal. Az alvás és a Hold legerősebb kapcsolata, a telihold és egy megelőző és követő napnál volt megfigyelhető. (lásd részletesebben a Módszereknél, ezek az eredmények nincsenek feltüntetve)

Az alvási paraméterek és a holdfázisok kapcsolata az után is megmaradt, miután több jelentős szociodemográfiai és klinikai paraméterre történt korrekció, úgymint az életkor, nem, dohányzás, kávéfogyasztás, altató használat és rendszeres testmozgás. A legtöbb kapcsolat azután is szignifikáns maradt, miután a Charlson Komorbiditás Index bekerült a többváltozós modellbe. Legvégül a Center for Epidemiologic Studies Depresszió Skála került a modellbe, ami mellett a mély alvás és ébrenlét százalékos aránya, az alvás hatékonyság és a REM latencia kapcsolata a holdfázisokkal szignifikáns maradt.

Ezek a változások nők körében markánsabbnak bizonyultak (**5. táblázat**).

A pre- és a post- menopauzában lévő nőket összehasonlítva, érdekes módon, nem volt különbség, sem a szubjektív, sem az objektív, alvási paramétereknél. (ezek az eredmények nincsenek feltüntetve)

4. táblázat: Poliszonmográfias alvási paraméterek

Alvási paraméter	Újhold	Telihold	Változóhold	p	Korrigált p*	Korrigált p**	Korrigált p***	Post-Hoc
Felületes alvás (%)	56 ±9.9	54.9±9.1	54.2±10.6	0.500	0.298	0.499	0.165	
Mély alvás (%)	8.8;9	6.1;4	10.9;9	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	T<V
Ébredlét (%)	21.9±11.4	28.7±12.3	20.2±12	<0.001	0.004	0.004	0.024	T>V
REM alvás (%)	13.1±5.8	10.1±6.6	13.9±6.6	0.002	0.046	0.100	0.117	T<V
Alváshatékonyság (%)	82.3;18	73.7;19	82.2;15	<0.001~	0.001	0.002	0.004	Ú>T, V>T
Alvás latencia (min)	12.1;14	24.5;31	13.3;19	0.001~	0.009	0.010	0.077	T>Ú, T>V
REM latencia (min)	98;74	137;152	97.5;76	0.001	0.015	0.034	0.040	T>Ú, T>V

Megjegyzés: A szignifikancia tesztet (ANOVA) transzformált értékekkel végeztük, viszont a követhetőség szempontjából a nem transzformált átlag±SD és medián;IQR van feltüntetve.REM: Gyors Szemmozgás, Ú: Újhold kategória, T: Teihold kategória, V: változóhold kategória. A többszörös összehasonlítások Sidac módszerrel történtek p<0.05; ~Kruskal-Wallis Teszt (Post Hoc Mann-Whitney Teszt, Bonfferoni korrekció p<0.0167) ~ Mivel az alváshatékonyság és alváslatencia p értéke rank transzformálással került kiszámolásra, ezért az eredményeket óvatosan kell kezelniük.

Korrigáló tényezők:

* életkor, nem, dohányzás, kávéfogyasztás, altató használat, rendszeres testmozgás

** ezek mellett a Charlson Komorbiditás Index

*** mindezek mellett a Center for Epidemiologic Studies Depresszió Skála pontszám

5. táblázat: Poliszomnográfias alvási paraméterek nemekre bontva

Alvási paraméter	Nem	Újhold	Telihold	Változóhold	Korrigálatlan p érték	Post-Hoc	Korrigált p*	Korrigált p**	Korrigált p***
Felületes alvás (%)	Nő	55.6±9.1	56±9.7	51.9±9.3	0.04		0.108	0.315	0.103
	Férfi	56.4±10.8	53.8±8.9	56.3±11.1	0.541		0.797	0.807	0.551
Mély alvás (%)	Nő	6;10	6.1;3	13.5;10	<0.001	Ú<V,	<0.001	<0.001	0.003
	Férfi	9.6;7	6.5;4	9.4;7	0.180	T<V	0.328	0.409	0.297
Ébrenlét (%)	Nő	24.9±10.4	30.5±10.2	20.9±11.5	0.001	T>V	0.006	0.005	0.161
	Férfi	18.8±11.8	27.2±15.4	19.7±12.3	0.013	T>V	0.167	0.176	0.117
REM (%)	Nő	11.7±5.6	7.6±5.6	14.12±6.4	<0.001	T<V	0.003	0.012	0.118
	Férfi	14.6±5.7	12.1±6.7	13.7±6.8	0.409		0.904	0.936	0.517
Alváshatékonyság (%)	Nő	77.4;17	65.5;28	81;16	0.001	T<V	0.002	0.001	0.053
	Férfi	84.7;19	75;18	83.1;14	0.011	Ú>T, T<V	0.148	0.165	0.056
Alvás latencia (min)	Nő	18;18	28;23	14.4;18	<0.001	Ú<T, T>V	0.012	0.01	0.363
	Férfi	8.6;11	17.2;27	10.9;19	0.060		0.05	0.076	0.189
REM latencia (min)	Nő	120.5;89	177.5;129	104;87	0.001	Ú<T, T>V	0.077	0.295	0.291
	Férfi	81;66	122.5;141	90.2;72	0.075		0.082	0.042	0.072

Megjegyzés: A szignifikancia tesztet (ANOVA) transzformált értékekkel végeztük, viszont a követhetőség szempontjából a nem transzformált átlag±SD és medián:IQR van feltüntetve. REM: Gyors Szemmozgás, Ú: Újhold kategória, T: Telihold kategória, V: változóhold kategória. A többszörös összehasonlítások Sidac metódussal történtek p<0.05; ~Kruskal-Wallis Teszt (Post Hoc Mann-Whitney Teszt, Bonfferoni korrekció p<0.0167) ~ Mivel az alváshatékonyság és alváslatencia p értéke rank transzformálással került kiszámolásra, ezért az eredményeket óvatosan kell értelmezni. Többváltozós modell korrekciók: * életkor, nem, dohányzás, kávé fogyasztás, altató használat, rendszeres testmozgás ** ezek mellett a Charlson Komorbiditás Index *** mindezek mellett a Center for Epidemiologic Studies Depresszió Skála pontszám

6. táblázat: Szubjektív alvási paraméterek

Teljes minta	Újhold	Telihold	Változóhold	p
Szubjektív elalvás latencia (min)	30;40	40;70	30;45	0.100
Szubjektív alvásidő (h)	6±1.7	5.9±1.1	5.3±1.6	0.431
Stanford álmosági skála	2.6±1.1	2±1.4	2.5±1.1	0.700
Reggeli fáradtság	3.2±1.2	2.8±1.3	2.6±1.2	0.590

Megjegyzés: Átlag±SD és medián;IQR-ben vannak az eredmények feltüntetve

A szubjektív alvási paraméterek különbsége nem volt szignifikáns a három csoportban (6. táblázat). Nemekre bontva, az önértékelő kérdőív alapján, nők körében, a becsült elalvási idő szignifikánsan magasabb volt teliholdkor a többi csoporthoz képest (medián;IQR: újhold 30.0;25 min, telihold 52.5;66 min, változóhold 25.0;50, p=0.04). Ez a különbség nem volt jelentős a férfiaknál, de az eredmények hasonló tendenciát mutatnak, mint a nők esetében (medián;IQR: újhold 30.0;45 min, telihold 60.0;76 min, változóhold 30.0;45 min, p=0.06).

4.2 Életminőséggel kapcsolatot mutató tényezők vizsgálata inszomniás betegek körében

Ebben a vizsgálatban szintén, az alváslaboratóriumba a 2007 február és 2009 november között beutalt, 522 egymást követő beteg adatai kerültek elemzésre. Így tehát, mint az első elemzésnél, két beteg alváshatékonysága 20% alatt volt, négy beteg felvétele technikai okok miatt kiértékelhetetlen volt, valamint 197 betegnél mérsékelt/súlyos obstruktív alvási apnoe állt fenn. A 319 vizsgálatba bevont beteg 94%-a töltötte ki hiánytalanul az AIS kérdőívet. Így háromszáz beteg adatai kerültek elemzésre, ebből 95 személynél (31.6%) volt az inszomnia rizikója megállapítható, az AIS szerint. A legtöbb változó esetében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a kérdőívet kitöltők és nem kitöltők között (kor, nem, alvási paraméterek).

A betegek alapvető klinikai és szociodemográfiai tulajdonságait, valamint korcsoportok szerinti bontását az **7. táblázat** mutatja be. A kérdőíveket értékelhetően kitöltők átlagéletkora $47. \pm 13$ év volt és 55%-uk volt férfi. Azoknál a betegeknél, akik az AIS kérdőíven 10 vagy annál nagyobb pontszámot értek el, az életkor csoportok szerinti elosztásban, megfigyelhető, hogy az idős betegek átlag BMI-je szignifikánsan magasabbnak bizonyult a fiatal felnőttek csoporthoz képest, viszont az AIS pontszámuk alacsonyabb volt. Hasonlóképpen, a Charlson Komorbiditás Index átlag pontszáma, a várakozásnak megfelelően magasabb volt az idős korosztályban a másik két csoporthoz képest (medián;IQR fiatal felnőttek 0;0, középkorú 1;1, idős 2;1.7, $p < 0.001$). A fiatal felnőttek 31%-a, középkorúak 29%-a és az idősek 13%-a ($p = 0.4$) szedett valamilyen antidepresszívumot. Kávéfogyasztás a középkorú csoportban volt a legmagasabb (21 vs. 15 és 12 személy, $p = 0.004$), míg a fiatal felnőttek között fordult elő leggyakrabban a rendszeres dohányzás (19 vs. 12 és 4 személy, $p = 0.009$).

7. táblázat: A vizsgált minta főbb jellemzői

	Összminta	Inszomniás csoport	Fiatalfelnőtt	Középkorú	Idős	p
Betegek száma n (%)	300	95	29 (42)	44 (39)	22 (19)	
Életkor (átlag±SD) (év)	47.8±13	49±12	33±5	51±4	64±3	0.001
BMI (kg/m²)	28.2±5	27.2±4	25.3±4	27.6±5	28.6±2	0.013
Férfi (%)	175(55)	43 (45.2)	22 (75.9)	13 (29.5)	8(36)	<0.001
Epworth álmosági skála pontszám (medián;IQT)	7;7	7;8	8;7	5;9	5;10	0.4
AIS pontszám (átlag±SD)	8.1±5	13±3	15.2±4	13.2±2	13.1±2	0.02
CES-D pontszám (medián;IQT)	14;16	22;17	23;22	21;13	21;17	0.8
Charlson Komorbiditás Index (medián;IQT)	1;1	1;2	0;0	1;1	2;1.7	<0.001
Iskolázottság (%)						0.2
8 általános vagy kevesebb szakmunkás érettségi egyetemi / főiskola	9.1	7.4	4.2	10.3	5.6	
Altató használat n (%)	23 (8)	16 (16)	6 (20)	6 (14.6)	4 (20)	0.9
Kávéfogyasztás n (%)	158 (49)	48 (50.1)	15 (51.7)	21 (47.7)	12 (54.5)	0.004
Dohányzó n (%)	57 (18)	19 (20)	12 (41.4)	4 (9.1)	3 (13.6)	0.009

Megjegyzés: SD: standard deviáció és IQT: Inter quartilis range BMI: testtömeg index,

AIS: Athén Inszomnia Skála, CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depresszió Skála

8. táblázat: Poliszomnográfias alvási paraméterek az inszomniás vs. nem inszomniás csoportban

Alvási paraméter	AIS<10 (n=205)	AIS>=10 (n=95)	p
Felületes alvás (%)	55.6±10.2	54.1±10.0	0.72
Mély alvás (%)	10.2;9.5	9.0;9.4	0.29
Ébrenlét (%)	20.4±11.5	22.1±11.3	0.03
REM alvás (%)	12.2±6.2	13.7±6.6	0.01
Alváshatékonyság (%)	83.5;12.4	78.7;19.4	0.03
Alvás latencia (min)	11.6;19.0	15.8;22.0	0.92
REM latencia (min)	90.7;65.2	126.0;105.0	<0.001
ASV index	18.1±7.9	15.0±5.2	<0.001

Megjegyzés: A szignifikancia tesztet (Student t teszt) transzformált értékekkel végeztük, viszont a követhetőség szempontjából a nem transzformált átlag±SD és medián;IQR van feltüntetve, AIS: Athén Inszomnia Skála, ASV: Alvás stádium változás óránkénti átlaga

Az AIS alapján két csoportra osztott betegek poliszomnográfias eredményeit összehasonlítva az inszomniában szenvedők adatai magasabb ébrenlégi százalékot és alacsonyabb alváshatékonyságot mutatnak (**8. táblázat**). Érdekes módon a REM alvás százalék jelentősen magasabb volt az ő körükben (átlag±SD AIS<10 12.2±6.2 vs. AIS>10 13.7±6.6, p=0.01). Az alváslatencia tekintetében is az inszomniás csoportban magasabb értékek mutatkoztak, ez a különbség azonban nem volt jelentős (medián;IQ: AIS<10 11.6;19 vs. AIS>10 15.8;22, p>0.05), míg a REM latencia (medián;IQ: AIS<10 90.7;65.2 vs. AIS>10 126.0;105, p<0.01) és az alvásstádium-változás óránkénti átlagánál (átlag±SD AIS<10 18.1±7.9 vs. AIS>10 15.0±5.2, p<0.01) szignifikáns különbség volt a két csoport között, tehát az inszomniásoknak kevesebb alvásciklusuk volt a másik csoporthoz képest.

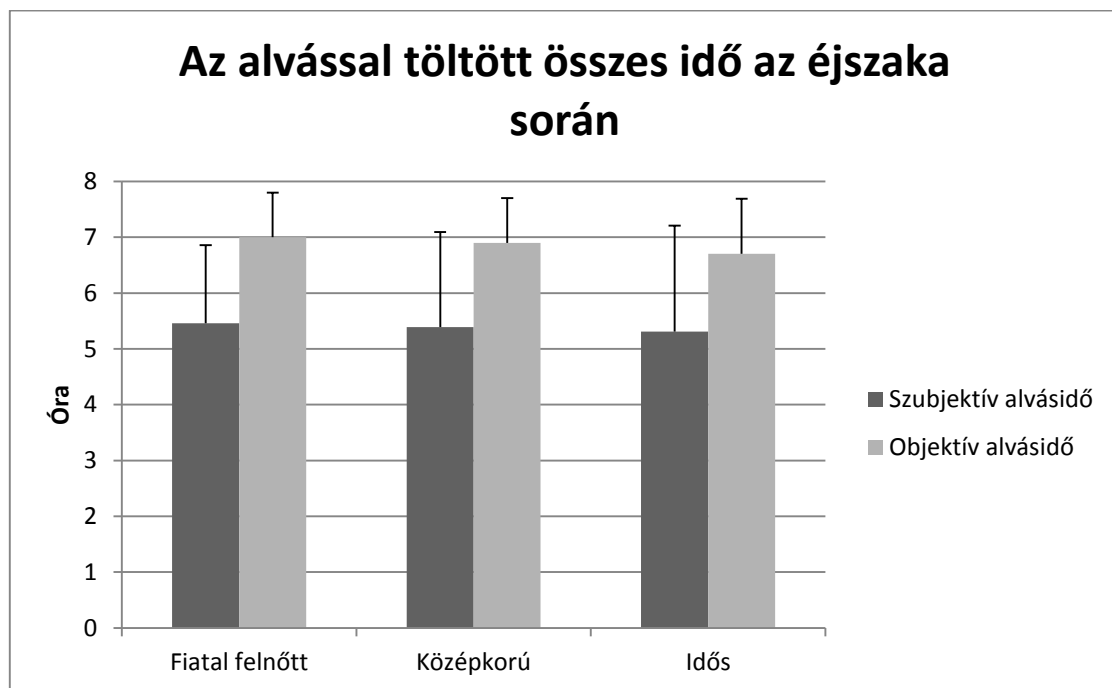
9. táblázat: Inszomniában szenvedők polyszomnográfias alvási paraméterei életkorcsoportok szerint

Alvási paraméter	Fiatal felnőtt (n=29)	Középkorú (n=44)	Idős (n=22)	p
Felületes alvás (%)	57.9±10.8	56.1±9.3	54.4±12.4	0.29
Mély alvás (%)	8.8;6	7.6 ;9	3.7;7	0.56
Ébrenlét (%)	20.4±11.5	22.1±11.3	29.6±15.1	0.05
REM alvás (%)	12.2±6.2	13.7±6.6	9.2±6.1	0.20
Alváshatékonyság (%)	81.2;18	78.9;18	71.5;25	0.03
Alvás latencia (min)	16;16	12.4;26	18.6;12	0.92
REM latencia (min)	126;93	132;105	110;135	0.84

Megjegyzés: A szignifikancia tesztet (ANOVA) transzformált értékekkel végeztük, viszont a követhetőség szempontjából a nem transzformált átlag±SD és medián;IQR van feltüntetve.

Bár az alvási paraméterek az életkor előrehaladtával módosulnak (mély alvás, REM alvás és REM latencia rövidül, míg az alvás latencia és a felületes alvás szignifikánsan növekszik az életkorral), ez a jelenség az inszomniás betegcsoportnál csupán az ébrenlét arányában és az alváshatékonyság (post hoc Sidac $p < 0.05$ fiatal felnőtt vs. idős csoport) esetében volt megfigyelhető (9. táblázat).

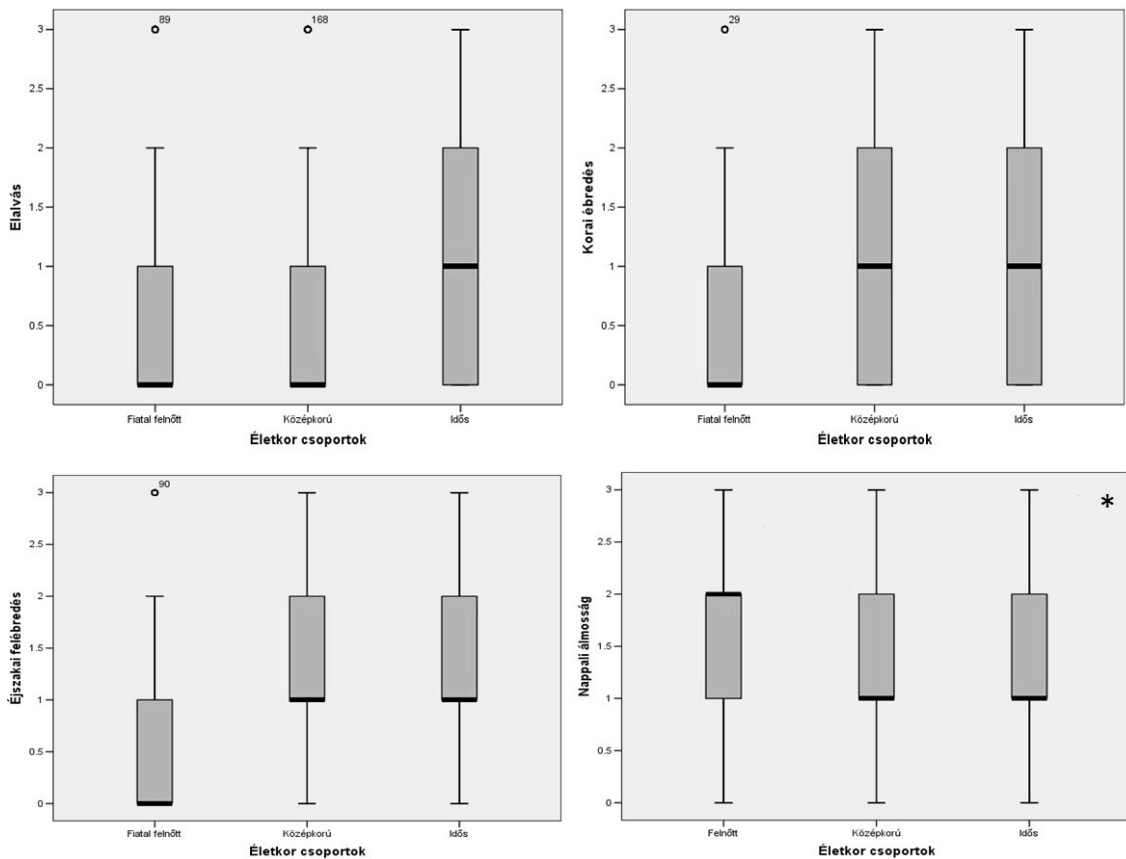
2. ábra: Az objektív és szubjektív alvásidő inszomniás betegek körében



Mindhárom csoportban szignifikánsan alulbecsülték az alvással töltött időt (fiatal felnőttek: szubjektív alvásidő (SZA) 5.46 óra, objektív alvásidő (OA) 7 óra, középkorú: SZA 5.39 óra, OA 6.9, idős: SZA 5.31 óra, OA 6.7 óra, $p < 0.001$). Bár az idős korcsoportban volt a legalacsonyabb az objektív alvásidő, mégis a reggeli kérdőív szerint, majdnem hasonló alvással töltött időt becsültek, mint a másik két csoport (**2. ábra**). Tehát minél jobban becsüli meg a páciens az alvás mennyiségét, a tévedési indexe (TI) annál inkább a 0-ához közelít. A három csoport TI-je a következőképpen alakult: a fiatal felnőttek TI 0.22, a középkorúak TI 0.21, az idős csoport TI 0.02 volt.

Az inszomnia rizikójával nem rendelkező csoportnál ($AIS < 10$) a fiatal felnőttek TI 0.08, a középkorúak TI 0.05, az idős TI -0.07 volt ($p = 0.02$)

3.ábra: Az Athens Inszomnia Kérdőív alskálái különböző korcsoportokban



Megjegyzés: átlag \pm SD, $^{\circ}$ -kiugró érték, * $p < 0.05$ (ANOVA)

Az inszomniában szenvedők, AIS egyes alskáláit összehasonlítva (**3. ábra**), az idősebb betegekre az inszomnia valamennyi éjszakai tünete jellemző volt (úgy mint az elalvás,

korai ébredés, éjszakai felébredések), míg a fiatal felnőttek nappali álmoságról számoltak be leginkább. Az eltérés ez utóbbinál volt jelentős ($p=0.01$). A post hoc analízis (Bonferroni) a fiatal felnőttek vs. középkorúak és idősök (1.86 ± 0.8 vs. 1.32 ± 0.8 , $p=0.02$ és 1.27 ± 0.8 , $p=0.04$) között is különbséget mutatott.

10. táblázat: Az inszomniában szenvedők SF-36 Életminőség Skálán elért pontszámok korcsoportok szerint

Általános (SF-36) dimenziók	Fiatal felnőtt (n=26)	Középkorú (n=42)	Idős (n=19)	p	Korrigált modell p*	Korrigált modell p**	Korrigált modell p***
Általános egészség	45.6±23	41.9±19	39.2±16	0.015	0.001	0.001	0.001
Érzelmi jólét	47.1±24	51.6±24	53.8±21	0.58	0.55	0.52	0.54
Erőnlét	41.6±41	38.1±40	47.8±39	0.67	0.59	0.53	0.61
Fizikai aktivitás	82.4±24	66.5±23	66±18	0.012	0.001	0.002	0.007
Közérzet	38.2±43	43.8±41	43.4±35	0.84	0.87	0.91	0.96
Szociális funkciók	51.5±27	59.5±24	69.5±21	0.043	0.02	0.013	0.12
Testi fájdalom	73±29	56.5±27	52.2±19	0.013	0.005	0.007	0.02
Energikusság vitalitás	35.3±24	40.3±18	43.6±20	0.37	0.35	0.31	0.69

Megjegyzés: Az eredmények átlag±SD-al vannak feltüntetve. Az egyes dimenziókban 0-100 pont érhető el, a magasabb pontszám jobb életminőséget jelöl. Post hoc teszt Bonferroni.

Korrigáló tényezők:

* nem, dohányzás, kávéfogyasztás, rendszeres testmozgás

** Center for Epidemiologic Studies Depresszió Skála pontszám társváltozó

*** Charlson Komorbiditás Index társváltozó

Az inszomniás betegek körében a fiatal felnőtt csoport az „általános egészség”, „fizikai aktivitás” és „testi fájdalom” életminőség-dimenzió mentén kimutathatóan jobb életminőségről számolt be, mint a középkorú és idős korosztály (**10. táblázat**). A „szociális funkciók” dimenzióban viszont, kevesebb pontot értek el az idős csoportéhoz képest. A depressziós tünetekre és a Charlson Komorbiditás Indexre történő korrekció után, a megfigyelt szignifikáns különbségek, a „szociális funkciók” tartomány kivételével,

megmaradtak. Ezek a korcsoport különbségek az egyéb alvászavarban szenvedőknél nem voltak jelentősek. A korrelációt vizsgálva hasonló eredmények születtek. A legerősebb negatív korreláció a „általános egészség” ($r=-0.38$, $p<0.001$), a „fájdalom” ($r=-0.351$, $p<0.001$) és a „fizikai aktivitás” ($r=-0.309$, $p=0.002$) alsókálák esetében volt tapasztalható. A „szociális kapcsolat” területe pozitív korrelációt mutatott az életkorral ($r=0.213$, $p<0.02$) vagyis ezen a területen az idősebb inszomniás betegek jobb életminőségről számoltak be, a fiatalabbakhoz képest. Az egészséggel kapcsolatos életminőség és szociodemográfiai és klinikai paraméterek kapcsolatának vizsgálatánál az általános életminőség dimenziók közül, az életminőség két jól elkülönülő összetevőjére, a fizikai és érzelmi területekre jellemző alsókálák, az „erőnlét” és a „közérzet”, valamint a betegek életerejét, vitalitását tükröző „energikusság” alsókálán elért átlag pontszám és az életkor között nem volt szignifikáns a korreláció.

A depresszió és az inszomnia kapcsolata a fiatal felnőtt korcsoportban erősebb volt, mint a másik két korcsoportban, azonban a kor és a depresszió interakciója nem volt szignifikáns ($p=0.4$). Bár a társbetegségek gyakorisága az életkor előrehaladtával nőtt, egyik korcsoportban sem mutatott összefüggést a CKI az AIS pontszámokkal ($p>0.4$).

4.3. A gyulladás és az inszomnia összefüggésének vizsgálati eredményei

4.3.1. Demográfiai adatok és a vizsgálati minta alapvető jellemzői

A 150 véletlenszerűen kiválasztott vesetranszplantált betegből 50 személy (33%) utasította vissza a részvételt. Ennek következtében a vizsgált mintában 100 transzplantált páciens maradt. Életkorban és nemben nem volt szignifikáns különbség a résztvevők és a visszautasítók között. Mindemellett, a száz résztvevő beteg alapvető jellemzői (kor, nem, becsült GFR, hemoglobin, szérum albumin) hasonlóak voltak a teljes klinikai populáció paramétereivel.

A vizsgált minta alapvető jellemzőit a **11. táblázat** mutatja be. Az átlagéletkor (átlag±standard deviáció (SD)) 51±13 év volt, a férfiak aránya 57%, a cukorbetegség előfordulási gyakorisága 19%, míg a dohányzók aránya 20% volt. A szérum albumin szint 40.2±3.4 g/l volt, a fehérvérsejt szám 8.2±2.4x10³/l, a szérum IL-6 2.0 (1.2-3.2) ng/l, CRP 3.5 (1.5-5.9) mg/l, és TNF- α szint (medián és interquartilis távolság (IQR)) 1.9 (1.4-2.7) ng/l volt. A transzplantált betegek 85%-a szedett valamilyen szteroidot, 43%-uk ciklosporin A-t, 71%-uk mikofenolát mofetilt, 46%-uk takrolimuszt és 5%-uk azatioprint. A betegek mindössze 1%-a szedett everolimuszt és 12%-a szirolimuszt. A páciensek 6%-ának volt már korábban transzplantációja.

11. táblázat: A vizsgált transzplantált betegek jellemzői

	n=100
Szérum CRP (medián;IQR) (mg/l)	3.5 (1.5-5.9)
Szérum IL-6 (medián;IQR) (ng/l)	2.0 (1.2-3.2)
Szérum TNF- α (medián;IQR) (ng/l)	1.9 (1.4-2.7)
Szérum albumin (átlag \pm SD) (g/L)	40.2 \pm 3.4
Fehérvérsejt szám (átlag \pm SD) (10 ³ /l)	8.2 \pm 2.4
Férfi (%)	57
Kor (átlag \pm SD) (év)	51 \pm 13
BMI (átlag \pm SD) (kg/m ²)	27 \pm 5
Cukorbetegség előfordulása (%)	19
Magas vérnyomás előfordulása (%)	92
Charlson Komorbiditási Index (medián; IQR)	2 (2-3)
Koszorúér-betegség előfordulása (%)	8
Kongesztív Szívelégtelenség előfordulása (%)	8
Pitvarfibrilláció előfordulása (%)	3
Hemoglobin (átlag \pm SD) (g/L)	135 \pm 17
Transferrin szaturáció <20% (%)	17
Ferritin < 100 microg/L (%)	32
iPTH (medián;IQR) (pg/ml)	62 (39-103)
Becsült GFR (átlag \pm SD) (ml/perc/1.73 m ²)	52 \pm 19
Transzplantáció óta eltelt idő (medián;IQR) (hónap)	66 (30-113)
Dialízis kezelés hossza (medián;IQR) (hónap)	18 (8-40)
Össz veseelégtelenségi idő (medián;IQR) (hónap)	101 (64-155)
Szisztolés vérnyomás átlaga (átlag \pm SD) (Hgmm)	141 \pm 19
Diasztolés vérnyomás átlaga (átlag \pm SD) (Hgmm)	84 \pm 12
Altatószer használat (%)	17
Dohányzás (%)	20

Megjegyzés: CRP: Creaktív protein, IL-6: interleukin-6, TNF- α : tumor nekrozis faktor alfa, BMI: testtömeg index, iPTH: intakt parathormon szint, GFR: glomeruláris filtrációs ráta

4.3.2. Az inszomnia prevalenciája és összefüggései

Inszomniás tünetekről a betegek 16%-a panaszkodott. A szérumban IL-6 szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult az inszomniás (AIS \geq 10) betegcsoportban azokhoz képest, akik az Athens Inszomnia kérdőívben tíz pontnál kevesebbet értek el (medián (IQR): 3.2 (2.6-5.1) vs. 1.7 (1.2-2.9) ng/l; p=0.009) (**12. táblázat**). A többi gyulladáshoz köthető marker szintjében viszont nem volt különbség a két csoport között. Az inszomniában szenvedők idősebbek voltak, és szignifikánsan magasabb volt körükben a társbetegségek előfordulása, valamint az altatószer használata, mint nem inszomniás társaik esetében. A többi paraméter tekintetében nem volt különbség a két csoport között.

12. táblázat: Inszomniás és nem inszomniás betegek paramétereinek összehasonlítása

	Inszomniás betegcsoport (n=16)	Nem inszomniás betegcsoport (n=84)	p
Szérumban CRP (medián;IQR) (mg/l)	5 (1.8-8.6)	3.4 (1.3-5.3)	0.32
Szérumban IL-6 (medián;IQR) (ng/l)	3.2 (2.6-5.1)	1.7 (1.2-2.9)	0.009
Szérumban TNF- α (medián; IQR) (ng/l)	2.1 (1.4-3.6)	1.9 (1.4-2.6)	0.21
Szérumban albumin (átlag \pm SD) (g/L)	40.1 \pm 3.1	40.3 \pm 3.5	0.09
Fehérvérsejt szám (átlag \pm SD) ($10^3/l$)	7.6 \pm 2.2	8.3 \pm 2.4	0.54
Férfi (%)	50	58	0.11
Kor (átlag \pm SD) (év)	57\pm12	50\pm13	0.05
Charlson Komorbiditási Index (medián;IQR)	3 (2-4)	2 (2-3)	0.04
Hemoglobin (átlag \pm SD) (g/L)	131 \pm 17	135 \pm 17	0.32
Altatószer használat (%)	38	13	0.02
Becsült GFR (átlag \pm SD) (ml/perc/1.73 m ²)	45 \pm 14	53 \pm 20	0.15
Össz veseelégtelenségi idő (medián;IQR) (hónap)	108 (69-147)	101 (61-155)	0.18

Megjegyzés: CRP: Creaktív protein, IL-6: interleukin-6, TNF- α : tumor nekrozis faktor alfa, GFR: glomeruláris filtrációs ráta

Az AIS gyenge ($\rho < |0.20|$), nem szignifikáns összefüggést mutatott minden gyulladási marker esetében (**13. táblázat**). A nemek közötti különbségeket vizsgálva, a kutatás alapján az IL-6 szint magasabbnak (medián (IQR): 4.3 (2.7-6.3) vs. 1.4 (1.0-2.4) ng/l; $p=0.02$), míg a szérumban albumin szint alacsonyabbnak (átlag \pm SD: 38.4 \pm 3.1 vs. 40.8 \pm 2.7 g/l; $p=0.03$) bizonyult az inszomniás vs. a nem inszomniás nők esetében. Férfiak esetében ilyen jellegű eltérés nem mutatkozott.

13. táblázat: A gyulladási markerek és az AIS pontszám közötti korrelációk

Spearman's rho	Szérumban CRP	Szérumban IL-6	Szérumban TNF- α	Szérumban albumin	Fehér vörsejt szám	AIS
Szérumban CRP	1.0000					
Szérumban IL-6	0.5345**	1.0000				
Szérumban TNF-α	0.1736	0.0162	1.0000			
Szérumban albumin	-0.1904	-0.1016	-0.1152	1.0000		
Fehér vörsejt szám	0.3579**	0.2155*	0.0139	0.0355	1.0000	
AIS	0.0588	0.1933	-0.0219	-0.0793	-0.0795	1.0000

*: $p < 0.05$

** : $p < 0.01$

Az alvászavar jelenléte és a gyulladási markerek közötti összefüggések megállapításához többváltozós elemzés történt (**14. táblázat**). A mért gyulladási markerek és az inszomnia jelenléte között semmilyen összefüggés nem volt kimutatható sem a korrigálatlan, sem a korrigált bináris logisztikus regressziós modell esetében.

14. táblázat: A gyulladási markerek és AIS pontszámok regressziója

	Nem korrigált		Korrigált *	
	<i>OR (95% CI)</i>	<i>p</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>p</i>
Az inszomnia jelenlétének (AIS > 10 pont) esélyhányadosa				
Szérumban CRP	1.07 (0.98-1.15)	0.11	1.07 (0.98-1.17)	0.11
Szérumban IL-6	1.17 (0.97-1.42)	0.11	1.15 (0.93-1.42)	0.18
Szérumban TNF-α	1.47 (0.86-2.49)	0.16	1.42 (0.81-2.49)	0.22
Szérumban albumin	0.98 (0.84-1.15)	0.82	1.06 (0.88-1.28)	0.52
Fehér vörsejt szám	0.87 (0.68-1.11)	0.26	0.84 (0.62-1.15)	0.28

* korrigált modell: nemre, korra, hemoglobinnra, Charlson Komorbiditási Indexre és a becsült glomeruláris filtrációs rátára

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Az alvásparaméterek és a holdfázisok kapcsolata

Ismereteink szerint ez az első olyan vizsgálat, amely az alvási paraméterek és a holdfázisok kapcsolatát elemzi alvászavaros pácienseknél. Munkacsoportunk nagy betegcsoportnál végzett polyszomnográfias vizsgálat során, a telihold és a csökkent mély alvás és alváshatékonyság, valamint a hosszabb REM latencia kapcsolatát mutatta ki. A vizsgált mintában ez a kapcsolat nők körében markánsabb a férfiakhoz képest.

Néhány korábbi kutatás beszámol a Hold élővilágra gyakorolt hatásáról,³⁰¹ de ezek az eredmények ellentmondásosak, különösen az ember viselkedésének a befolyásolásáról.^{302, 303}

Egy nemrég megjelent kutatás, hasonló eredményekről számol be. Eredményeik szerint teliholdkor csökken a mély alvás.¹⁴⁷ Jelen dolgozat elemzése során is a telihold idején vizsgált személyeknél kevesebb mély alvás jelentkezett.

Cajochen és mtsai¹⁴⁷, valamint Rössli és mtsai¹⁴³ átlagosan 20, illetve 19 perccel kevesebb alvásidőt találtak a teliholdnál alvó személyeknél az újholdkor aludt személyekhez képest. Az értekezésben bemutatott elemzések során, a holdfázisok és az alváshatékonyság kapcsolata még azután is megmaradt, miután olyan fontos kovariánsokra történt a korrekció, mint a komorbiditás és a depressziós tünetek. Az értekezésben használt többváltozós korrekciós elemzés, alátámasztja a komorbiditás és a depresszió szoros kapcsolatát az alvással.^{155, 304}

Jelen dolgozat eredményeihez hasonlóan, Cajochen és mtsai, az alváslatencia és a holdfázisok kapcsolatáról számolnak be.¹⁴⁷ Ezen kívül alacsonyabb alvásminőséget és összalvásidőt találtak, a 0–4 napokban, a telihold körül. Jelen vizsgálat kiterjeszti ezeket a megfigyeléseket az alvászavarban szenvedő betegekre is, az eredmények hasonló volta arra utal, hogy a Holddal megfigyelt kapcsolat általánosítható.

Egy szintén új tanulmány, arra hívja fel a figyelmet, hogy teliholdkor nemcsak az alvásidő csökkent, de az alvásfázis változás index is emelkedik.³⁴⁴ Ezen kívül az újhold idején megfigyelt alváslatencia és REM latencia növekedés is egybeesik az értekezésben bemutatott eredményekkel, ahol bár a legnagyobb eltérés teliholdkor mutatkozott, de újholdkor is megfigyelhetőek voltak ezek a különbségek a változó hold kategóriához képest. A 47 egészséges fiatal önkéntest vizsgáló kutatás, az egyének érzékenysége alapján két csoportba sorolva a résztvevőket azt találta, hogy teliholdkor az érzékenyebb

embereknél nagyobb a REM latencia és az alvás alatti agykéregi reaktivitás a környezeti ingerekre.³⁴⁴ Érdekes módon a nemi különbségek vizsgálatánál, az értekezésben bemutatott eredményekkel ellentétben, náluk a férfiaknál volt jelentősebb eltérés az alvási paraméterek tekintetében, viszont nem részletezik az érzékeny/nem érzékeny férfiak arányát, ami magyarázatul szolgálhat az eredmények különbözőségére.

Számos potenciális mechanizmus magyarázhatja ezeket az észrevételeket. (lásd a „Hatásmechanizmus” résznél)

Jelen tanulmány kiemelendő erőssége a vizsgált minta mérete, valamint a validált kérdőívek alkalmazása. Az a tény, hogy a mintában polyszomnográfias vizsgálat volt végezve, jelen tanulmányt a maga nemében az egyik legnagyobb holdciklusokkal kapcsolatos vizsgálatá emeli. A keresztmetszeti vizsgálat 38 telihold ciklust és 37 újhold ciklust ölel át, több mint 300 pácienszt foglalva magába. Mivel az adatok visszamenőleg voltak elemezve, így mind a pácienseknél, mind az alvásukat kiértékelő orvosok részéről kizárható az önbeteljesítő jóslat, miszerint teliholdkor rosszabb alvás várható. Ezen kívül nemi interakció és szenzitivitási analízis vizsgálat is történt, valamint a potenciális kovariánsok korrekciójára is kitér az elemzés.

A vizsgálat keresztmetszeti volta miatt nem vonhatóak le ok-okozati következtetések. Egy másik korlátként meg kell említeni, hogy a termékeny nőknél nem tudható az éppen aktuális állapot (jelenleg menstruál/köztes időben van). De elmondható, hogy a nők 64%-ának menopauzája volt és a talált eredmények a férfiaknál is fellelhetőek voltak. Másodsorban, ez a vizsgálat olyan betegek körében történt, akik igénybe vették az egészségügyi alapellátást, így az eredmények nem vonatkoztathatók az átlagpopulációra. Végző soron, az a tény, hogy a betegek valamilyen alvászavarral rendelkeztek, érzékenyebbé tehetette őket a Hold hatásaira.

Összefoglalva, a jelen munka az első, amely nagyszámú alvászavarban szenvedő beteg vizsgálata alapján szolgáltat adatokat a holdfázisok és a szubjektív és objektív alvási paraméterek kapcsolatáról. Szignifikánsnak bizonyult a telihold kapcsolata a csökkent alváshatékonysággal, csakúgy, mint egyéb alvási paraméterekkel. Az értekezésben bemutatott adatok arra utalnak, hogy egyes alvásparaméterek változása összefügghet a holdciklusokkal. A népi hiedelemmel megegyezően, a rossz minőségű alvás, az érzelmi labilitás, valamint a csökkent nappali teljesítőképesség tehát kapcsolatba hozható a teliholddal.

Amennyiben jelen kutatás eredményeit még több alváslaboratórium alátámasztja, megjósolható, hogy a klinikai gyakorlatban is helye lesz az itt bemutatott eredményeknek, hisz az alvásvizsgálat során nemcsak a páciens egészségi állapotára kérdeznék rá, hanem a „környezeti tényezők”-re is (zaj, fényártalom, stb.). A fájdalom, a nem megfelelő hálósobai körülmények vagy más külső és belső zavaró tényezők befolyásolják az alvást. A Hold hatása is egy ilyen tényező lehet, amit az alvászavarokkal küzdő betegek kezelésénél előnyös lenne figyelembe venni. A páciens fel lehetne készítve erre a hatásra, mindenekelőtt az alvásával kapcsolatos inadekvát elvárások feltárásával, különböző nyugtató és altató hatású módszerek, rituálék kialakításával (lásd prevenció).

5.1. 1. Hatásmechanizmus

A Hold emberre gyakorolt hatásának a mechanizmusát, a tudományos területeken is inkább találgatások övezik. Jelen dolgozat adatai alapján több potenciális mechanizmus jöhet szóba.

Amikor a telihold van, a Föld a Nap és a Hold között van, ilyenkor a Hold elektromágneses sugárzása és/vagy gravitációs vonzása, bizonyos neurohormonokat aktiválhat.³⁰¹ Egészséges önkénteseknél, Transzkraniális Mágneses Stimulációval (TMS) lassú hullámú aktivitást tudtak előidézni.^{305, 306} A teliholdkor visszaverődő sugárzások, még a napszelet is bizonyítottan módosítják³⁰⁷, elképzelhető tehát, hogy az agyhullámokra is (talán épp a TMS-el ellenkező) hatást gyakorolnak. Megjegyzendő, hogy jelen vizsgálatban teliholdkor csökkent mély alvás volt megfigyelhető, ami ezen sugárzások hatására utalhat.

A Föld mágneses tere, bár csekély mértékben, de a Hold állása szerint folyamatosan változik.¹²³ Az elektromágneses tér változása következtében fellépő idegi válasz¹²² magyarázatul szolgálhat arra az empirikus tényre is, miszerint teliholdkor alacsonyabb az ingerküszöb, nyugtalanabb, idegesebb az erre érzékeny ember.

Egy másik magyarázat lehet a placebo effektus, vagyis tudva, hogy telihold van, az emberek később mennek aludni és rosszabb alvásra számítanak.¹⁴³ Az értekezésben bemutatott eredményeket ez mégis kevésbé befolyásolhatta, hisz a nagyvárosokban már nem jellemző, hogy az emberek figyelemmel kísérik a holdciklusokat. Továbbá, sem a páciensek, sem az elemzők nem tudták a tervezett elemzés mibenlétét, így nem valószínű, hogy az befolyásolta őket. Az alváslaboratórium hálófülkéinek nincs ablaka a kültér felé,

így tehát kis esély van arra, hogy ez a placebo effektus módosította volna az eredményeket.

A holdfázisok és az alvás kapcsolatát, a hormonszint cirkalunáris periodicitásával lehet még magyarázni. Nőknél, a menstruáció ciklus ritmicitását már régóta összekapcsolták a holdciklussal¹¹⁰⁻¹¹², de egyre több kutatás jelenik meg, ami ilyen cirkalunáris órát vél felfedezni férfiak körében is.³⁰⁸ Celec és munkatársai egészséges önkénteseknél végzett kutatásukban, a nyál tesztoszteronszintjében, valamint a vizuális-térbeli teljesítményben, mindkét nemnél cirkalunáris ciklicitást mutattak ki.³⁰⁹ Lieber azt állította, hogy bizonyos emberek elektrolit- és hormonháztartásában telihold idején „dagály” áll be, és ennek következményei mutatkoznak a magatartásukban.¹²⁴ Cajochen és munkatársai szerint az alvásparamétereknél megfigyelt ritmikus változás szintén ilyen endogén ritmusnak tudható be, mint amilyenek a cirkadián, évszakos és éves ciklusok.¹⁴⁷

Ezen felül, amint már említettük, a női nemi hormonok és az alvás között nagyon erős kapcsolat áll fenn.³¹⁰ Emellett úgy tűnik, hogy a női reprodukív szteroidok, alvás alatt a kardiális vegetatív szabályozást is befolyásolják.³¹¹ Ez is az alvásszerkezet nemi különbségeire enged következtetni^{7, 292}, és felveti a Hold és az alvásparaméterek kapcsolatának nemi különbségeire irányuló kérdését is. Jelen dolgozat eredményei arra utalnak, hogy a nőknél markánsabb a Hold és az alvásparaméterek kapcsolata.

A régi időkben, a mesterséges világítás előtt, a teliholdnak jelentős hatása lehetett az emberre, mely alvásdeprivációt is okozhatott, ebből is eredhet a meggyőződés, hogy a telihold hangulatingadozásokkal jár, mely tudományosan nincs teljesen alátámasztva. Rotton és munkatársai viszont arra mutatnak rá, hogy a Hold napjainkban relatív kis fényerővel rendelkezik, így az emberi viselkedés teljesen kiszámíthatatlan lenne, ha ilyen csekély fényerősség hatással lenne rá.³¹² Másfelől viszont, szoros kapcsolat áll fenn kisebb fény expozíció és a menstruáció között³¹³, ami arra enged következtetni, hogy mégiscsak jelentősége lehet a Hold fényerejének.

Végezetül elmondható, hogy a Hold és az alvásparaméterek kapcsolatának pontos mechanizmusának felderítésére, még további kutatások szükségesek.

5.2 Életminőséggel kapcsolatot mutató tényezők vizsgálata inszomniás betegek körében

A számos kutatás ellenére, az inszomnia életminőségre gyakorolt hatása még nem teljesen tisztázott. Az idősebb betegek többségének egészségi állapota nyilvánvalóan rosszabb, mint fiatal betegtársaiké, az idős betegek életminősége mégis gyakran jobbnak bizonyul a fiatalokénál.³¹⁴ Az értekezésben vizsgált mintában megfigyelhető, hogy a fiatal felnőttek „általános egészség”, „fizikai aktivitás” és „testi fájdalom” életminőség-dimenzió mentén kimutathatóan jobb életminőségről számolt be, mint a középkorú és idős korosztály, viszont a „szociális funkciók” dimenzióban kevesebb pontot értek el az idős csoporthoz képest. Egy nyolcezer fő fölötti keresztmetszeti vizsgálatban, ezen túlmutatóan, azt találták, hogy fiataloknál a családi állapot (elvált, özvegy, egyedül élő) és az inszomnia szoros kapcsolatot mutat.²⁰⁸ Jelen kutatásban a depressziós tünetekre és komorbiditásra történt korrekció után, az életminőség-dimenziók korfüggő különbségeinek többsége megmaradt. A depresszív tünetek felmérése a Center for Epidemiologic Studies Depresszió Skála (CES-D) validált kérdőívvel történt. A szakirodalommal megegyezően, az inszomniások átlag pontszáma magasabbnak bizonyult a nem inszomniásokhoz képest. Az értekezés eredményeivel ellentétben, egy keresztmetszeti vizsgálatban, az álmatlanság és a csökkent életminőség közötti kapcsolat az idősebb korcsoportban volt kifejezettebb.²⁰⁸ Ennek egyik magyarázata a kutatásokban felhasznált életminőség kérdőívek különbözősége lehet.

Az inszomnia minden korosztályra jellemző, de előfordulási gyakorisága növekszik az életkorral, főként a 60 év fölöttieket és a nőket érintve.³¹⁵ Egy országos reprezentatív felmérésben viszont többváltozós analízisben, a nemre, iskolázottságra és a komorbiditásra való kontrollálás után az életkor nem bizonyult többé az inszomnia pontszám független, szignifikáns prediktorának.³¹⁶ Az életkor jelentősége tehát az inszomnia szempontjából még nem teljesen tisztázott.

A minta szelektált volta ellenére, az epidemiológia vizsgálatokkal megegyezően,³¹⁵ a dolgozatban vizsgált betegmintában is az AIS szerint inszomniában szenvedők jelentős hányada volt nő, viszont az alváslaboratóriumot többnyire a fiatal felnőttek keresték fel. Ez azért lehetséges, mivel az idősebb betegek alvással kapcsolatos elvárásai

csökkentek,³¹⁷ a szomatikus betegségeik nagyobb problémát jelentenek, míg a fiataloknál elengedhetetlen a jó alvás.

A kávéfogyasztási szokásokról a szakirodalommal megegyező adatok figyelhetőek meg^{318, 319}, az elemzett mintában is a középkorú csoportban volt a legmagasabb aránya a rendszeres kávéfogyasztóknak. A '95-ös nemzetközi reprezentatív felmérés szerint, a dohányzás gyakoribb a férfiaknál és a 45 év alattiaknál.³²⁰ Jelen kutatásban is hasonló prevalencia volt megfigyelhető az inszomniások körében.

A megfigyelt eredményekhez hasonlóan, Dixon és munkatársai azt találták, hogy azok a felnőttek körében, akik krónikus inszomniában szenvednek és altatót szednek, ugyancsak csökkent SF-36 pontszámot értek el mentális és fizikális tartományokban az elsődleges ellátásban mért referencia szinthez képest. Ez a különbség idősebb korról csökkent.²⁰⁴

A szakirodalommal megegyezően, az inszomniások (validált Athén Inszomnia Skála szerinti) alvási paramétereit összehasonlítva azokkal, akik ezen skálán 10 pontnál kevesebbet értek el, megfigyelhető, hogy az első csoportnál értelemeszerűen több ébredés és kevesebb alváshatékonyság fordul elő. Érthető módon a REM latencia tekintetében is, ami a depresszió egyik markere,³²¹ is jelentős különbség volt megfigyelhető a két csoport között. Az alvásstádium-változás óránkénti átlagánál (ASV) megfigyelhető, hogy az inszomniás csoportnál jelentősen kevesebb volt ez az index a másik csoporthoz képest. Mind a felületes alvás, mind a mély alvás tekintetében kevesebb százalékot értek el, azonban ez a különbség nem volt jelentős, a REM százalékában viszont szignifikánsan magasabb érték mutatkozott az inszomniás csoportban. Bár a szakirodalomban eltérő adatok találhatóak a REM arányáról az inszomniás betegek körében,^{322, 323} ismert az alvás megvonást követő REM intrúziók megjelenése.¹⁴⁸ Jelen dolgozat adatai is erre engednek következtetni. Az AIS>10 pontszámú csoportban a REM százalék magasabbnak bizonyult, az ennél kevesebb pontot elértékhez képest, még úgy is, hogy utóbbi csoportban lévők szintén valamilyen típusú alvászavarban szenvedtek. A fenti eredmények alátámasztják azt az elméletet, miszerint az inszomniában szenvedők nem csupán kevesebbet alszanak, hanem az alvásszerkezetük is megváltozik, ami nemcsak az esetleges ébredéseknek tudható be.

Másfelől viszont, az ASV index vártnál alacsonyabb számára az is magyarázatul szolgálhat, hogy a másik csoportban lévők is valamilyen alvászavarban szenvedtek (enyhe OSAS, PLMS, RLS), amelyek mikroébredéseket okozhattak.³²⁴⁻³²⁶ Viszont

tévedési indexük jobban közelített a 0-ához, mint az inszomniás csoportnak. Ez szintén felveti a kérdést, hogy az inszomniás betegeknek olyan lelki és betegségteher áll fenn, ami az objektív tünetek mellett, külön súlyosbítja ezt a kórképet. Henry és munkatársai felhívják a figyelmet arra, hogy az inszomniás betegek az önvád, az általános társadalmi megbélyegzést és személyes elszigeteltség és szégyen érzését élik meg betegségükkel kapcsolatban.³¹⁷ A szorongás, kontrollvesztettség érzése, a szociális támogatottság hiánya további életminőséget rontó tényezők.³¹⁴ Ezen életminőséget befolyásoló tényezők ismeretének jelentőségét az adja, hogy közülük több potenciálisan befolyásolható, kezelhető.

Jelen kutatásban az alvásparemeterek életkoronkénti változása, az inszomniás csoportnál nem állt fenn, hisz a mély alvás, REM alvás, REM latencia rövidülése náluk nem volt megfigyelhető. Ez a jelenség arra enged következtetni, hogy a fiatal felnőtteket jobban megviselik az inszomniás tünetek, mivel nekik, életkorukhoz képest jóval kevesebb a mély és a REM alvásuk, mint az idősebbeknek. Minden bizonnyal ezzel magyarázható, hogy az életminőségük is rosszabb állapotot mutat.³¹⁴

Sadeghniaat-Haghighi és munkatársai több mint 150 inszomniás beteget vizsgálva, szignifikáns kapcsolatot talált a szubjektív elalvás idő és a poliszomnográfian mért alváslatencia között. Továbbá a reggeli kérdőív szerint alvásukkal elégedetlenkedők, poliszomnográfias vizsgálat során mért összalvás ideje és REM százaléka alacsonyabbnak bizonyult. Az értekezés eredményeihez hasonlóan, ők sem találtak kapcsolatot a páciensek alvásukkal kapcsolatos elégedettsége és az alváshatékonyság között.³²²

Venkatraman és munkatársai egészséges fiatalokat tettek ki alvásdeprivációnak. Az eredmények arra utalnak, hogy az alvásmegvonás kettős fenyegetést jelent a döntéshozatalnál, mivel a nucleus accumbens és az insula aktivitását módosítja (amelyek az érzelem agyi területei is).¹⁵⁰ Az inszomniás betegek alvásdeprivációja feltételezhetően életkori sajátosságokat mutat, hisz míg a fiatal felnőttek érzelmeire ilyen jelentős hatást gyakorol, addig az idősek nappali tünetei nem ennyire markánsak. Középkorú és idős inszomniás betegek ritkábban panaszkodnak napközben álmoságról, és a legtöbb tanulmány nem talált kapcsolatot az inszomnia súlyossága és a napközbeni álmoság objektív súlyossága között.³²⁷ Ezt az elméletet támasztja alá az is, hogy az idősek tévedési indexe volt a legkisebb. Az alvással kapcsolatos elvárásaik sem olyan nagyok mint a fiatal

felnötteknek³¹⁴, így őket az inszomniás tünetek sem viselik meg annyira. A tévedési index tekintetében, tehát a fiatal felnőttek hibáztak a legnagyobbat, valószínű, hogy aktív életvitelük megköveteli a pihentető alvást, viszont ennek hiányában feszültebbek, szorongóbbak³¹⁷, aminek következtében elindul a „circulus viciosus”. Bár a kérdés még nem teljesen tisztázott, de sok inszomniás betegnél feltehetően nem kizárólag az alvás zavara, hanem egyéb tényezők is felelőssé tehetők a nappali tünetek kialakulásáért. Az éjjeli alvás megváltozott észlelése és a rossz alvás nappali következményeire vonatkozó túlzott hiedelmek, a nappali tünetekre irányuló fokozott figyelemhez és azok erősebb tudatosulásához vezetnek.³²⁷ Ezért ezek a páciensek gyakrabban számolnak be szubjektív panaszokról, a nappali álmoság objektív jeleinek hiánya mellett is. Az alvás miatti túlzott aggodalom tehát, alvási rendellenességet okozhat vagy tarthat fenn.

Egy másik elmélet szerint az inszomniás betegeknél gyakran észlelt hyperarousal³²⁸, vagyis fokozott ébrenléti állapot, magyarázhatja az álmoság hiányát, és vezethet egyúttal rossz alváshoz és nappali tünetekhez. Jurysta és munkatársai megváltozott delta aktivitást találtak a krónikus inszomniások alvás alatti agyhullámainál, ami szintén alátámasztja ezt a hipotézist.¹⁷³ A fáradékonyság jelenléte, amelyik a leggyakoribb tünete az inszomniának, kompatibilis a fent említett elméletekkel. Inszomniában szenvedő betegek gyakrabban fordulnak orvoshoz a nappali tünetek miatt, mint az alvás mennyiségi és minőségi romlásának következtében.³¹⁶ A nappali diszfunkció súlyosan érintheti a szociális, foglalkozási és rekreációs tevékenységeket és az egészséggel kapcsolatos életminőséget.

Egy átfogó epidemiológiai vizsgálat során arra derült fény, hogy az éjszakai felébredések jelentették a közös problémát minden életkor csoportban, ezek prevalenciája 23% volt. Az elalvás, az éjszakai felébredések és a korai reggeli ébredés, az életkorral növekvő tendenciát mutatott, míg a nem pihentető alvás az idősebb korcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a többi életkor csoporthoz képest.³²⁹ Az értekezésben bemutatott elemzések során is hasonló eredmények születtek. Az Athén Inszomnia Kérdőív egyes alsókálait összehasonlítva megfigyelhető, hogy az idősebb betegeknek inkább az éjszakai tünetek, úgy, mint nehezített elalvás, nehezített átalvás, korai ébredés, alvás ideje és minősége, míg a fiatal felnőttekre inkább a nappali tünetek: a közérzet, erőnlét, nappali álmoság jellemzőek. A nappali álmoság tekintetében jelentős volt ez az eltérés.

Valószínű, hogy egy nagyobb betegmintában ezek a különbségek jobban megmutatkoznak majd.

Érdekes módon, bár a társbetegségek gyakorisága az életkor előrehaladtával nőtt, a CKI egyik korcsoportban sem mutatott összefüggést az AIS pontszámokkal. Adataink arra engednek következtetni, hogy a testi egészség jelentősége eltörlül a lelki állóképesség jelentőségéhez képest.³³⁰

Az alacsonyabb szocio-ökonómiai státusz (alacsonyabb iskolai végzettség, rosszabb anyagi helyzet és gyakoribb munkanélküliség) szintén rosszabb életminőséggel jár, a megfelelő foglalkoztatási rehabilitáció és edukáció tehát jelentősen hozzájárulhat a betegek életminőségének javításához.³¹⁶ Mindezek mellett, ha az inszomniás beteg kezelőorvosa szem előtt tartja a betegség életkori sajátosságait, a páciens „compliance” is javulhat, hisz a megértőbb kezelőorvos előtt jobban megnyílnak a betegek.³³¹

Eddigi ismereteink szerint, ez az első olyan tanulmány, ami inszomniás betegek életminőségét különböző korcsoportokban hasonlítja össze. A tanulmány kiemelendő erőssége a polyszomnográfias vizsgálat mellett, a validált kérdőívek használata.

A vizsgálat keresztmetszeti volta miatt nem vonhatóak le ok-okozati következtetések. Másodsorban, ez a vizsgálat olyan betegek körében történt, akik igénybe vették az egészségügyi alapellátást. Meg kell még említeni a vizsgálat gyengeségei között a normál kontrollesoport hiányát, valamint azt, hogy a kis elemszám miatt nemi interakció vizsgálata nem történt.

Összefoglalva, a bemutatott eredmények arra engednek következtetni, hogy a felnőttek körében előforduló inszomniánál figyelembe kell venni az életkort is, hisz az jelentősen befolyásolja e betegséget. Fiatal felnőttek alvással kapcsolatos elvárásai és tévedési indexük nagyobb, valamint az inszomnia szorosabb kapcsolatot mutat náluk az életminőség két kulcsterületén, az érzelmi jólét és szociális funkciók dimenziójában. A depressziós hangulat is erősebb összefüggést mutat az inszomniával ebben az életkorcsoportban, míg az időseknél a szomatikus fájdalom, életminőség dimenzió áll szoros kapcsolatban az álmatlansággal.

5.3 A gyulladás és az inszomnia összefüggésének vizsgálati eredményei

A nagyszámú vesetranszplantált beteget magába foglaló vizsgálatban a gyulladást jelző paraméterek és az inszomnia közötti összefüggés nem volt kimutatható.

Egyre több tanulmány utal arra, hogy az alvászavarokban szenvedő betegek gyulladáisos marker szintje magasabb.^{104, 332-335} Ezt az összefüggést végstádiumú vesebetegekben is kimutatták.³³⁶⁻³³⁹ Erten és munkatársai 9 olyan hemodializált beteget vizsgált, aki alvásanászról számolt be, őket hasonlította össze kilenc alvásanász nélküli hemodializált pácienssel. Az alvásanászokkal bíró betegekben magasabb IL-1 β szintet mértek, viszont az IL-6 és a TNF- α szintekben nem volt különbség a két csoport között.³³⁶ Chiu és munkatársai hemodializált betegekben nem találtak összefüggést az alvásminőség és az IL-1 β szintje között.³³⁸ Yang és munkatársai 57 peritoneálisan dializált páciens PSQI-szel történt vizsgálata során magasabb IL-18 szintet találtak a “rossz alvóknál” a “jó alvók”-hoz képest.³³⁷ Ezen túlmenően, ugyanazon kérdőív felhasználásával, hemodializált betegekben összefüggést találtak a szérum CRP szint és a “rossz alvó” státusz között.^{337, 339} Viszont, ezekben a vizsgálatokban más gyulladáisos markerek, mint ferritin, albumin, teljes vaskötő kapacitás, IL-6 és TNF- α nem mutattak összefüggést az alvásminőséggel.^{337, 338} Ez utóbbit, jelen dolgozat eredményei is megerősítik. Az alvászavar nélküli és az abban szenvedő betegek szérum CRP szintjébe, szemben a korábbi tanulmányokkal, nem volt megfigyelhető különbség. Az eltérő eredményekre magyarázatot adhat az is, hogy a vizsgált kohortok különbözőek. A vesetranszplantált betegeknek több a maradék veseműködés a dializáltakhoz képest, ami befolyásolhatja a vizsgált összefüggést. A szakirodalomban jelenleg nincs olyan tanulmány, amely a gyulladáisos markerek és az inszomnia kapcsolatát vizsgálta volna krónikus veseelégtelen populációban.

Jelen vizsgálatában a depressziós tünetek a Center for Epidemiologic Studies Depressziós Skála validált kérdőívvel voltak felmérve. A “rossz alvó” státusz, a depresszió jelenlétével,³³⁹ míg a depresszió, a gyulladáisos markerek magasabb szintjével mutat összefüggést.³⁴⁰ Elgondolkodtató, hogy azokban a vizsgálatokban, melyekben magasabb CRP szintet írtak le, valójában az alvászavarral együtt járó depresszió és a gyulladás összefüggését mutatják-e ki. Munkacsoportunk egy korábbi tanulmányban, az eredeti nagy betegcsoportban, már beszámolt a gyulladáisos markerek és a depressziós tünetek

összefüggéséről.²⁴ A kutatócsoport véleménye szerint, az olyan szubjektív önbecslő kérdőíveknek, mint a PSQI, eredményeit a depresszió jelenléte jelentősen befolyásolja, ezért a PSQI és a gyulladási markerek között észlelt összefüggés valójában a depresszió és a gyulladás közötti összefüggést mutatja. Azokban a vizsgálatokban, amelyekben PSQI-t használtak, nem korrigálták az eredményeket depresszióra, így a PSQI és a gyulladási markerek közötti független összefüggés megkérdőjelezhető.

Jelen kutatásban, számos társváltozóra történő korrekció után, az IL-6 szint és az inszomniás tünetek között talált összefüggés eltűnt. Ezen összefüggés, férfiakkal ellentétben, csupán a nők esetében volt megfigyelhető, melynek az lehet a magyarázata, hogy a nőknél magasabb a depresszió előfordulása.³⁴¹ Tulajdonképpen tehát a depresszió mutat összefüggést a gyulladási markerek magasabb szintjével.³⁴⁰ Az alvás időtartama kicsivel hosszabb nőknél, mint férfiaknál, ezért az inszomnia jelenléte a női szervezetet fokozottabban érintheti.

Ugyanakkor az is feltételezhető, hogy az immunszuppresszív gyógyszerek használata, valamint a reziduális vesefunkció hatással volt az eredményekre, és ezért nem volt kimutatható az összefüggés a gyulladás és az inszomnia között vesetranszplantált betegekben.

Az eredmények megbízhatóságának növelése érdekében, számos fontos társváltozó került rögzítésre, majd az elemzéseknél megtörtént a korrigálás. A vizsgálat fő erőssége, hogy 5 különböző gyulladási marker szérumszintje volt mérve.

A tanulmány hiányosságai közé tartozik, hogy a gyulladási paramétereknek csak egyetlen, a bevételekor levett vérmintából származó panelje volt feldolgozva. A gyulladási markerek és az alvászavar közötti összefüggés hiánya talán azt jelezheti, hogy a vesetranszplantált betegekben, a gyulladás mértékét egyetlen egy alkalommal történt citokin mérésből nem lehet detektálni. Ideálisabb lett volna ezért többszörös mérést végezni, különös tekintettel az olyan citokinekre, mint az IL-6, amely termelődésének cirkadián ritmusa van.³⁴² Másodsorban, a vizsgálati minta méretének meghatározását a megvalósíthatóság vezérelte, és előzetes elemszám-becslés nem volt végezve, azonban az utólagos elemszám-becslés szerint a vizsgálatnak elég statisztikai ereje van ahhoz, hogy a minimálisan fontos különbséget a különböző gyulladási markerek szintjében detektálja. Elképzelhető azonban, hogy a vizsgálat nem alkalmas a kisebb különbségek kimutatására. A betegek egyetlen centrumból kerültek bevételezésre.

Végül, a betegek egyharmada visszautasította a vizsgálatot. A visszautasítási arány viszont megegyezett más, krónikus vesebeteg populációban végzett poliszomnografiát használó vizsgálatokéval.^{29, 343} A résztvevő és a visszautasító betegek között nem volt különbség az alapvető szociodemográfiai jellemzők tekintetében, így nem valószínű, hogy a magas visszautasítási arány az eredményekre szignifikáns torzító hatással bírna. Összefoglalva, jelen munka az első olyan tanulmány, amely nagyszámú vese-transzplantált beteg bevonásával szolgáltat adatot a gyulladásos markerek és az inszomnia közötti összefüggésekről. Az inszomnia jelenléte és a gyulladásos markerek közötti feltételezett összefüggés a vizsgált betegcsoportnál tehát nem volt kimutatható.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A kutatómunka során az alváslaboratóriumba utalt betegek körében, felmérésre került az obstruktív alvási apnoe és az alvás alatti periodikus lábmozgás szindróma prevalenciája, az aranystandard polyszomnográfia, illetve inszomnia esetében az Athens Inszomnia validált kérdőív segítségével. Ezen páciensek alvási paramétereinek a holdciklusokkal fellépő kapcsolata, valamint az inszomniában szenvedők esetében az életminőség korfüggő különbségei is elemzésre kerültek. Továbbá vizsgálva volt a vesetranszplantált betegek körében, a gyulladáisos markerek és az inszomnia közötti kapcsolat.

Az alábbiakban az új eredmények összefoglalása és a hipotézisekre adott válaszok következnek.

1. Az inszomnia és enyhe fokú obstruktív alvási apnoeaban szenvedő betegek alvásparamétereinek (alváshatékonyság, alváslatencia, felületes alvás, mély alvás, éjszakai ébrenlétek, REM fázis, REM latencia) változása és a holdciklusok között kapcsolat áll fenn. Többváltozós modellben is megmarad ez az erős kapcsolat, telihold ideje alatt alacsonyabb az alváshatékonyság, kevesebb a mély alvás és a REM százalék, több a felületes alvás, hosszabb az alváslatencia és a REM latencia, a többi holdciklushoz képest.
2. Ezek az eltérések nőknél jelentősebbek.
3. Felnőtt inszomniás betegek szubjektív alvásideje életkoronkénti különbséget mutat, a fiatal felnőttek rosszabbul becsülik fel az alvással töltött idejüket az idős korcsoporthoz képest.
4. Inszomniás betegek életminősége a depresszió jelenlététől függetlenül is szignifikáns eltérést mutat az életkor függvényében, a fiatal felnőtteknél az érzelmi aspektusok, az időseknél a szomatikus terület áll szorosabb kapcsolatban az inszomniával.

5. Vesetranszplantált betegeknél az inszomnia jelenléte és a szérum IL-6 szint között szignifikáns összefüggés áll fenn, míg a többi gyulladási paraméter (TNF- α , CRP, fehérvérsejt-szám) esetében ez nem kimutatható. Az IL-6 szint magasabbnak bizonyul azoknál a nőknél akik inszomniában szenvednek.

6. Az inszomnia jelenléte és a szérum IL-6 szint közötti összefüggés a beteg vesefunkciójára, az életkorra, nemre, hemoglobinra és komorbiditásra történt korrekció után már nem áll fenn.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb ismeretanyagra derült fény az alvászavarok témakörében, de még így is rengeteg megválaszolatlan kérdés maradt. Számos epidemiológiai felmérés ezen új civilizációs betegség jelentőségét támasztja alá. Az alvászavarokkal kapcsolatot mutató tényezők vizsgálata ezért kiemelkedő fontossággal bír.

A keresztmetszeti vizsgálatban, az obstruktív alvási apnoe és az alvás alatti periodikus lábmozgás jelenléte polyszomnográfia segítségével volt diagnosztizálva. Az inszomnia mérése az Athens Inszomnia Skála felvételével történt. Jelen munka az inszomniára és korrelátumaira fektet nagyobb hangsúlyt.

Kevés szakirodalmi adat áll rendelkezésre a Hold alvásra gyakorolt hatásáról. Ezért a dolgozat első fele a holdfázisok és a szubjektív-objektív alvási paraméterek kapcsolatának vizsgálatáról szól. A telihold kapcsolata több alvási paraméterrel is szignifikánsnak bizonyult. A kapcsolat számos releváns tényező statisztikai korrekciója mellett is fennállt. A bemutatott eredmények alapján megállapítható, hogy egyes alvásparaméterek változása összefügg a holdciklusokkal. Az eredmények klinikai életben történő alkalmazásához természetesen további kutatások szükségesek.

A dolgozat második részében inszomniában szenvedő betegek életminőségével kapcsolatot mutató tényezők vizsgálata történt. Az eredmények arra engednek következtetni, hogy a felnőttek körében előforduló inszomniánál figyelembe kell venni az életkort is, hiszen az jelentősen befolyásolja e betegséget. Fiala felnőttek alvással kapcsolatos elvárásai és tévedési indexük nagyobb az idősekhez képest, valamint az inszomnia szorosabb kapcsolatot mutat náluk az életminőség két kulcsterületén, az érzelmi jólét és szociális funkciók dimenziójában.

A harmadik vizsgálat a vesetranszplantált betegek körében fennálló inszomnia és a gyulladást jelző paraméterek emelkedett szérumszintjének esetleges összefüggéseit tárgyalta. A várakozással ellentétben nem volt összefüggés az álmatlanság és a gyulladós markerek szintje között.

Reményeink szerint, eredményeink utat nyitnak a terápiás irányba történő lépések és a további vizsgálatok felé.

7.1. SUMMARY

In recent decades an increasing amount of knowledge has been revealed in the topic of sleep disorders, but still a lot of questions have remained unanswered. A number of epidemiological studies support the significance of the new disease of civilization, therefore, the examination of the factors associated with sleep disturbance is of great importance.

In our cross sectional study, the presence of the OSA and the periodic limb movement was identified by polysomnography. The Athen Insomnia Scale was applied to measure the insomniac symptoms. The validated RLS questionnaire was used to assess the RLS symptoms. This research focuses more on insomnia and its correlates.

There are few data in evidence based literature about the effect of the moon on the human sleep, therefore, in the first part of this thesis we assessed the association between the lunar phase and the subjective and objective sleep parameters is investigated. The association between the full moon and with several sleep parameters proved to be significant, which remained so besides the statistical correction of several potential and relevant covariables. On the basis of the presented results it can be concluded that some of the sleep parameters can be connected with the lunar phases. However, it cannot be argued that, further research is necessary for the use in clinical practice.

The second part of this thesis explores the different factors relating to the quality of life in patients with insomnia. The results lead to the conclusion that with adult insomnia the age also must be taken into consideration since it significantly influences this disease. On the other hand, the sleep expectations and the misperception index are higher in young adults, moreover, insomnia in young adults showed a closer relation to two key fields of the quality of life, the dimensions of emotional welfare and social functions.

In the third part of this thesis, it is explored in a cross-sectional study whether there is a relationship between the symptoms of insomnia and the increased serum level of proinflammatory markers in a large number of kidney transplant recipients. Surprisingly enough, there were no associations found.

Hopefully, our results might accelerate the treatment of these disorders and the performing of the further studies.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Dahlke R. Az alvás, mint ősi energiaforrás. Édesvíz kiadó, Budapest; 2006:22-29
2. Köves P. Alvásmedicina: Alvás-ébrenléti zavarok ellátása házi orvosoktól az alvász centrumokig. Bookmaker Kiadó, Budapest; 2008:15-37
3. North A. (1990) The effect of sleep on wound healing. *Ostomy Wound Management*; 27:56-58
4. Revell TK, Dunbar SG. (2007) The energetic savings of sleep versus temperature in the desert iguana (*Dipsosaurus dorsalis*) at three ecologically relevant temperatures. *Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology*;148:393-398
5. Urbain C, Galer S, Van Bogaert P, Peigneux P. (2013) Pathophysiology of sleep-dependent memory consolidation processes in children. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*;89:273-283
6. Perez de Heredia F, Garaulet M, Gomez-Martinez S, Diaz LE, Warnberg J, Androutsos O, Michels N, Breidenassel C, Cuenca-Garcia M, Huybrechts I, Gottrand F, Ferrari M, Santaliestra-Pasias AM, Kafatos A, Molnar D, Sjoström M, Widhalm K, Moreno LA, Marcos A. (2014) Self-reported sleep duration, white blood cell counts and cytokine profiles in European adolescents: The Helena study. *Sleep Med*; 15:1251-8
7. Regal AR, Amigo MC, Cebrian E. (2009) Sleep and women. *Rev Neurol*;49:376-382
8. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, Kales A, Vgontzas A, Stepanski E, Roth T, et al. (1994) Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the international classification of sleep disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: A report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Sleep*;17:630-637
9. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines., Office of Publications, Geneva, 1992

10. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed. 4. Publisher American Psychiatric Association, Arlington, 1994
11. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester; 2005
12. Hiestand DM BP, Goldman M, Phillips B. (2006) Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the us population: Results from the national sleep foundation sleep in america poll. *Chest*;130:780-786
13. Dunai A, Mucsi I, Juhasz J, Novak M. (2006) Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Orvosi Hetilap*;147:2303-2311
14. Köves P. *Alvásmedicina*. Bookmaker Kiadó, Budapest; 2008., 27-58
15. Banno K KM. (2007) Sleep apnea: Clinical investigations in humans. *Sleep Medicine*;8:400-426
16. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*;328:1230-1235
17. Malhotra A, White DP. (2002) Obstructive sleep apnoea. *Lancet*;360:237-245
18. Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N, Boomkamp A, de Bruyn LM, Dement WC. (1982) Daytime sleepiness in patients with periodic movements in sleep. *Sleep*;5 Suppl 2:S191-202
19. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. (2003) Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the national institutes of health. *Sleep Med*;4:101-119
20. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. (2006) Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep medicine reviews*;10:169-177
21. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szabo A, Mucsi I, Novak M. (2007) High prevalence of patients with a high risk for obstructive sleep apnoea syndrome after kidney transplantation--association with declining renal function. *Nephrol Dial Transplant*;22:2686-2692

22. Novak M, Molnar MZ, Ambrus C, Kovacs AZ, Koczy A, Rempfort A, Szeifert L, Szentkiralyi A, Shapiro CM, Kopp MS, Mucsi I. (2006) Chronic insomnia in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*;47:655-665
23. Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, Fornadi K, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Szentkiralyi A, Rosivall L, Shapiro CM, Novak M, Mucsi I. (2010) Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol*;5:125-132
24. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. (2003) Daytime sleepiness in patients with crf: Impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis*;41:403-410
25. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Munoz L, Cosano A, Aljama P. (2007) Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract*;105:35-42
26. Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. (2004) Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology*;9:353-361
27. Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, Gigli GL. (2006) Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*;21:184-190
28. Lindner A, Fornadi K, Lazar AS, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Veber O, Szentkiralyi A, Kiss Z, Toronyi E, Mucsi I, Novak M, Molnar MZ. (2011) Periodic limb movements in sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. *Journal of sleep research*;21:297-307
29. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Hammond TC, Sharief I, Punjabi NM, Newman AB. (2006) Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: Comparison with matched controls from the sleep heart health study. *J Am Soc Nephrol*;17:3503-3509
30. Iliescu EA, Coe H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, Hopman WM. (2003) Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*;18:126-132
31. Szentkiralyi A, Czira ME, Molnar MZ, Kovesdy CP, Rempfort A, Szeifert L, Vamos EP, Juhasz J, Turanyi CZ, Mucsi I, Novak M. (2011) High risk of

- obstructive sleep apnea is a risk factor of death censored graft loss in kidney transplant recipients: An observational cohort study. *Sleep Med*;12:267-273
32. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. (2000) Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis*;35:1052-1060
 33. Jung HH, Lee JH, Baek HJ, Kim SJ, Lee JJ. (2010) Nocturnal hypoxemia and periodic limb movement predict mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*;5:1607-1613
 34. Novák M. Alvászavarok és életminőség. Mentális Egészségtudományok Magatartástudomány program. 2004
 35. Bliwise DL KN, Zhang R, Parker KP. (2001) Survival by time of day of hemodialysis in an elderly cohort. *Jama*;286:2690-2694.
 36. Mendelson WB WN, Greenberg HE, Gujavarty K, Bergofsky E. (1990) Effects of hemodialysis on sleep apnea syndrome in end-stage renal disease. *Clin Nephrol*;33:247-251
 37. Veiga J GN, Gomes F. (1997) Sleep disturbances in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Dial Transplant*;26:380-384
 38. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barotfi S, Rempert A, Novak M. (2005) Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*;20:571-577
 39. Mallamaci F, Leonardis D, Tripepi R, Parlongo G, Catalano C, Tripepi G, Castronovo V, Ferini-Strambi L, Zoccali C. (2009) Sleep disordered breathing in renal transplant patients. *Am J Transplant*;9:1373-1381
 40. Novák M. Az alvás- és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája. Budapest: Okker Kiadó; 2000:87-375:42-64
 41. Chevalier H, Los F, Boichut D, Bianchi M, Nutt DJ, Hajak G, Hetta J, Hoffmann G, Crowe C. (1999) Evaluation of severe insomnia in the general population: Results of a european multinational survey. *J Psychopharmacol*;13:S21-24
 42. Ohayon M. (1996) Epidemiological study on insomnia in the general population. *Sleep*;19:S7-15
 43. Ohayon MM, Roberts RE. (2001) Comparability of sleep disorders diagnoses using dsm-iv and icd-10 classifications with adolescents. *Sleep*;24:920-925

44. Ohayon MM, Roth T. (2001) What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res*;51:745-755
45. Ohayon MM, Guilleminault C, Paiva T, Priest RG, Rapoport DM, Sagales T, Smirne S, Zully J. (1997) An international study on sleep disorders in the general population: Methodological aspects of the use of the sleep-eval system. *Sleep*;20:1086-1092
46. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. (2003) The diagnostic validity of the athens insomnia scale. *J Psychosom Res*;55:263-267
47. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. (2000) Athens insomnia scale: Validation of an instrument based on icd-10 criteria. *J Psychosom Res*;48:555-560
48. Schulz-Várszegi M. Az alvászavarok osztályozása. In: Novák M, ed. *Az alvás- és ébrenléti zavarok diagnosztikája és terápiája* Budapest: Okker Kiadó; 2000:87.
49. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. (2000) Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in france. *Journal of sleep research*;9:35-42
50. Ohayon MM. (2002) Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn. *Sleep medicine reviews*;6:97-111
51. Pallesen S, Nordhus IH, Nielsen GH, Havik OE, Kvale G, Johnsen BH, Skjotskift S. (2001) Prevalence of insomnia in the adult norwegian population. *Sleep*;24:771-779
52. Novak M, Mucsi I, Shapiro CM, Rethelyi J, Kopp MS. (2004) Increased utilization of health services by insomniacs - an epidemiological perspective. *J Psychosom Res*;56:527-536
53. Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. (1999) Incidence and remission of insomnia among elderly adults: An epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep*;22 Suppl 2:S366-372
54. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, Hu FB. (2003) A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med*;163:205-209
55. Bonnet MH, Arand DL. (1995) We are chronically sleep deprived. *Sleep*;18:908-911

56. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*;328:1230-1235
57. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. (2001) Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*;163:608-613
58. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, Sullivan C. (1995) Snoring and sleep apnea. A population study in australian men. *Am J Respir Crit Care Med*;151:1459-1465
59. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. (2001) Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*;163:685-689
60. Ip MS, Lam B, Laufer IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, Lam WK. (2001) A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged chinese men in hong kong. *Chest*;119:62-69
61. Ip MS, Lam B, Tang LC, Laufer IJ, Ip TY, Lam WK. (2004) A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged chinese women in hong kong: Prevalence and gender differences. *Chest*;125:127-134
62. Kim J, In K, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Park C, Shin C. (2004) Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*;170:1108-1113
63. Punjabi NM. (2008) The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*;5:136-143
64. Zoller R, Novak M, Dunai A, Szeifert L, Mucsi I, Kopp M. (2004) Correlates of snoring in a large representative population sample. *J. Sleep Res.*;13:26
65. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. (2000) Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA : the journal of the American Medical Association*;284:3015-3021
66. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. (2005) Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: The sleep heart health study. *Arch Intern Med*;165:2408-2413

67. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. (2003) Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: The relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA : the journal of the American Medical Association*;289:2230-2237
68. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. (2010) Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: The sleep heart health study. *Circulation*;122:352-360
69. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. (1982) Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*;36:129-140
70. Kales A, Wilson T, Kales JD, Jacobson A, Paulson MJ, Kollar E, Walter RD. (1967) Measurements of all-night sleep in normal elderly persons: Effects of aging. *J Am Geriatr Soc*;15:405-414
71. Scofield H, Roth T, Drake C. (2008) Periodic limb movements during sleep: Population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep*;31:1221-1227
72. Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad GV, Meliton G, Hanly PJ. (2008) Improvement of periodic limb movements following kidney transplantation. *Nephron Clin Pract*;109:133-139
73. Czira M. A malnutríción-gyulladás komplex szindróma felmérése, valamint kapcsolata a depresszív tünetekkel és a halálozással vesetranszplantált betegek körében. *Doktori Értekezés 2011*
74. Springer TA. (1995) Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol*;57:827-872
75. Velasco M, Diaz-Guerra MJ, Martin-Sanz P, Alvarez A, Bosca L. (1997) Rapid up-regulation of ikappabeta and abrogation of nf-kappab activity in peritoneal macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem*;272:23025-23030
76. Ron D, Brasier AR, Wright KA, Tate JE, Habener JF. (1990) An inducible 50-kilodalton nf kappa b-like protein and a constitutive protein both bind the acute-phase response element of the angiotensinogen gene. *Mol Cell Biol*;10:1023-1032

77. Jakab L, Kalabay L. (1998) The acute phase reaction syndrome: The acute phase reactants. *Acta Microbiol Immunol Hung*;45:409-408
78. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, Feingold KR. (1996) Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest*;97:2152-2157
79. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. (2001) A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*;38:1251-1263
80. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S, Block D, Block G. (2002) Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr*;12:17-31
81. Ziemssen T, Kern S. (2007) Psychoneuroimmunology--cross-talk between the immune and nervous systems. *J Neurol*;254 Suppl 2:8-11
82. Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, Campbell DE, McMann JM, Whitehouse WG, Orne EC, Kapoor SC, Icaza E, Orne MT. (1994) Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest*;93:1930-1939
83. Born J, Lange T, Hansen K, Molle M, Fehm HL. (1997) Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol*;158:4454-4464
84. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. (2004) Effect of sleep loss on c-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*;43:678-683
85. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, Chrousos GP. (2004) Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*;89:2119-2126
86. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. (2006) Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med*;166:1756-1762

87. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. (2007) Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*;30:1145-1152
88. Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, Fehm HL, Born J. (1998) Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*;83:1573-1579
89. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. (2000) Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: Relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*;85:1151-1158
90. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. (1997) Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: Role of sleep disturbance and obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*;82:1313-1316
91. Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, Cho HJ, Olmstead R, Breen EC, Martinez-Maza O, Cole S. (2008) Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry*;64:538-540
92. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, Lombardo C, Riemann D. (2011) Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of affective disorders*;135:10-19
93. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. (2002) Depression and immune function: Central pathways to morbidity and mortality. *Journal of psychosomatic research*;53:873-876
94. Pike JL, Irwin MR. (2006) Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. *Brain Behav Immun*;20:169-174
95. Mossner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehli AC, Muller N, Fallgatter AJ, Riederer P. (2007) Consensus paper of the wfsbp task force on biological markers: Biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry*;8:141-174
96. Irwin MR, Miller AH. (2007) Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain, behavior, and immunity*;21:374-383

97. Maes M. (1999) Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol*;461:25-46
98. Penninx BW, Kritchovsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, Ferrucci L, Harris T, Pahor M. (2003) Inflammatory markers and depressed mood in older persons: Results from the health, aging and body composition study. *Biol Psychiatry*;54:566-572
99. Bremner MA, Beekman AT, Deeg DJ, Penninx BW, Dik MG, Hack CE, Hoogendijk WJ. (2008) Inflammatory markers in late-life depression: Results from a population-based study. *Journal of affective disorders*;106:249-255
100. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. (2001) The relationship of depression and stressors to immunological assays: A meta-analytic review. *Brain, behavior, and immunity*;15:199-226
101. Meyers CA, Albitar M, Estey E. (2005) Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*;104:788-793
102. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. (2005) Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med*;67:187-194
103. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. (2002) Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med*;64:604-611
104. Okun ML, Reynolds CF, 3rd, Buysse DJ, Monk TH, Mazumdar S, Begley A, Hall M. (2011) Sleep variability, health-related practices, and inflammatory markers in a community dwelling sample of older adults. *Psychosom Med*;73:142-150
105. Anthony A. *Empires of time: Calendars, clocks and cultures social studies*. University Press of Colorado, Colorado, 2002:359
106. Gachari F. MDM, Mutuku J. N. (2013) Gravitational atmospheric tidal potentials as factors in rainfall modeling. *International Journal of Science and Technology*;2:13-15
107. Schleich WP, Greenberger DM, Rasel EM. (2013) Redshift controversy in atom interferometry: Representation dependence of the origin of phase shift. *Physical review letters*;110:101-104

108. Iosif A, Ballon, B. (2005) Bad moon rising: The persistent belief in lunar connections to madness. *CMAJ*;1498-1500
109. Ali Y, Rahme R, Matar N, Ibrahim I, Menassa-Moussa L, Maarrawi J, Rizk T, Nohra G, Okais N, Samaha E, Moussa R. (2008) Impact of the lunar cycle on the incidence of intracranial aneurysm rupture: Myth or reality? *Clinical neurology and neurosurgery*;110:462-465
110. Cutler WB. (1980) Lunar and menstrual phase locking. *Am J Obstet Gynecol*;137:834-839
111. Law SP. (1986) The regulation of menstrual cycle and its relationship to the moon. *Acta Obstet Gynecol Scand*;65:45-48
112. Criss TB, Marcum JP. (1981) A lunar effect on fertility. *Soc Biol*;28:75-80
113. Cutler WB, Schleidt WM, Friedmann E, Preti G, Stine R. (1987) Lunar influences on the reproductive cycle in women. *Human biology*;59:959-972
114. Guillon P, Guillon D, Lansac J, Soutoul JH, Bertrand P, Hornecker JP. (1986) Births, fertility, rhythms and lunar cycle. A statistical study of 5,927,978 births. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*;15:265-271
115. Ghiandoni G, Secli R, Rocchi MB, Ugolini G. (1997) [incidence of lunar position in the distribution of deliveries. A statistical analysis]. *Minerva Ginecol*;49:91-94
116. Ghiandoni G, Secli R, Rocchi MB, Ugolini G, Cancelli V. (1998) Some unexpected results in time distribution analysis of spontaneous deliveries. *Gynecol Obstet Invest*;46:88-90
117. Jónás J. *Fogamzáskontroll. Agykontroll*, Budapest; 1995:56
118. Waldhoer T, Haidinger G, Vutuc C. (2002) The lunar cycle and the number of deliveries in austria between 1970 and 1999. *Gynecol Obstet Invest*;53:88-89
119. Morton-Pradhan S, Bay RC, Coonrod DV. (2005) Birth rate and its correlation with the lunar cycle and specific atmospheric conditions. *Am J Obstet Gynecol*;192:1970-1973
120. Arliss JM, Kaplan EN, Galvin SL. (2005) The effect of the lunar cycle on frequency of births and birth complications. *Am J Obstet Gynecol*;192:1462-1464
121. Bueno A II, Damasceno DC. (2010) Influences of lunar cycle in labor: Myth or scientific finding? *Rev Bras Enferm.*;63:477-479
122. Becker R.O., Selden G. *The body electric*. Harper Paperbacks; New York, 1998

123. McDonald KL, Robert H. Gunst. (1967) An analysis of the earth's magnetic field from 1835 to 1965. Essa Technical Rept. IER 1. U.S. Government Printing Office, Washington D.C.:15.
124. Lieber AL. (1978) Human aggression and the lunar synodic cycle. *J Clin Psychiatry*;39:385-392
125. Wilson JE, Tobacyk JJ. (1990) Lunar phases and crisis center telephone calls. *J Soc Psychol*;130:47-51
126. Vance DE. (1995) Belief in lunar effects on human behavior. *Psychological reports*;76:32-34
127. Martin SJ, Kelly IW, Saklofske DH. (1992) Suicide and lunar cycles: A critical review over 28 years. *Psychological reports*;71:787-795
128. Mathew VM, Lindesay J, Shanmuganathan N, Eapen V. (1991) Attempted suicide and the lunar cycle. *Psychological reports*;68:927-930
129. Rogers TD, Masterton G, McGuire R. (1991) Parasuicide and the lunar cycle. *Psychol Med*;21:393-397
130. Byrnes G, Kelly IW. (1992) Crisis calls and lunar cycles: A twenty-year review. *Psychological reports*;71:779-785
131. Benbadis SR, Chang S, Hunter J, Wang W. (2004) The influence of the full moon on seizure frequency: Myth or reality? *Epilepsy Behav*;5:596-597
132. Durm MW, Terry CL, Hammonds CR. (1986) Lunar phase and acting-out behavior. *Psychological reports*;59:987-990
133. Neal RD, Colledge M. (2000) The effect of the full moon on general practice consultation rates. *Fam Pract*;17:472-474
134. Sitar J. (1989) The effect of solar activity on lunar changes in cardiovascular mortality. *Cas Lek Cesk*;128:425-428
135. Oomman A, Ramachandran P, Shanmugapriya, Subramanian P, Nagaraj BM. (2003) A novel trigger for acute coronary syndromes: The effect of lunar cycles on the incidence and in-hospital prognosis of acute coronary syndromes--a 3-year retrospective study. *J Indian Med Assoc*;101:227-228
136. Roman EM, Soriano G, Fuentes M, Galvez ML, Fernandez C. (2004) The influence of the full moon on the number of admissions related to gastrointestinal bleeding. *Int J Nurs Pract*;10:292-296

137. Zettinig G, Crevenna R, Pirich C, Dudczak R, Waldhoer T. (2003) Appointments at a thyroid outpatient clinic and the lunar cycle. *Wien Klin Wochenschr*;115:298-301
138. Mikulecky M, Schreter I. (1993) Occurrence of acute infectious diarrhea during the lunar phases. *Cas Lek Cesk*;132:498-501
139. Alonso Y. (1993) Geophysical variables and behavior: Lxxii. Barometric pressure, lunar cycle, and traffic accidents. *Percept Mot Skills*;77:371-376
140. Templer DI, Veleber DM, Brooner RK. (1982) Geophysical variables and behavior: Vi. Lunar phase and accident injuries: A difference between night and day. *Percept Mot Skills*;55:280-282
141. Thakur CP, Sharma D. (1984) Full moon and crime. *Br Med J (Clin Res Ed)*;289:1789-1791
142. Thakur CP, Sharma RN, Akhtar HS. (1980) Full moon and poisoning. *Br Med J*;281:1684
143. Roosli M, Juni P, Braun-Fahrländer C, Brinkhof MW, Low N, Egger M. (2006) Sleepless night, the moon is bright: Longitudinal study of lunar phase and sleep. *Journal of sleep research*;15:149-153
144. Binkley S. (1992) Wrist activity in a woman: Daily, weekly, menstrual, lunar, annual cycles? *Physiol Behav*;52:411-421
145. Binkley S, Tome MB, Crawford D, Mosher K. (1990) Human daily rhythms measured for one year. *Physiol Behav*;48:293-298
146. Schredl M, Fulda S, Reinhard I. (2006) Dream recall and the full moon. *Percept Mot Skills*;102:17-18
147. Cajochen C, Altanay-Ekici S, Münch M, Frey S, Knoblauch V, Wirz-Justice A. (2013) Evidence that the lunar cycle influences human sleep. *Current biology*;23:1485-1488
148. Goulart LI, Pinto LR, Perlis ML, Martins R, Caboclo LO, Tufik S, Andersen ML. (2014) Effects of different sleep deprivation protocols on sleep perception in healthy volunteers. *Sleep Med*; 15:1219-24
149. Tringer L. *Tabularium psychiatriae*. Melania Kiadó Kft., Budapest; 2000:158

150. Venkatraman V, Chuah YM, Huettel SA, Chee MW. (2007) Sleep deprivation elevates expectation of gains and attenuates response to losses following risky decisions. *Sleep*;30:603-609
151. Bayon V, Leger D, Gomez-Merino D, Vecchierini MF, Chennaoui M. (2014) Sleep debt and obesity. *Annals of medicine*;46:264-272
152. Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, Baguet JP, Levy P, Dauvilliers Y. (2014) Hypertension and sleep: Overview of a tight relationship. *Sleep medicine reviews*;8:509-519
153. Miller MA, Cappuccio FP. (2013) Biomarkers of cardiovascular risk in sleep-deprived people. *Journal of human hypertension*;27:583-588
154. Schwarz P. (2014) Sleep deprivation can trigger diabetes. *MMW Fortschritte der Medizin*;156:35
155. Mendlewicz J. (2009) Sleep disturbances: Core symptoms of major depressive disorder rather than associated or comorbid disorders. *World J Biol Psychiatry*.;10:269-275.
156. Ohayon MM, Lemoine P. (2004) Daytime consequences of insomnia complaints in the french general population. *L'Encephale*;30:222-227
157. Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. (1997) Insomnia in young men and subsequent depression. The johns hopkins precursors study. *Am J Epidemiol*;146:105-114
158. Gillin JC. (1998) Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? *Acta Psychiatr Scand Suppl*;393:39-43
159. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. (2003) Insomnia as a health risk factor. *Behavioral sleep medicine*;1:227-247
160. Roberts RE, Shema SJ, Kaplan GA, Strawbridge WJ. (2000) Sleep complaints and depression in an aging cohort: A prospective perspective. *Am J Psychiatry*;157:81-88
161. Johnson EO, Roth T, Breslau N. (2006) The association of insomnia with anxiety disorders and depression: Exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res*;40:700-708
162. Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. (2007) Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep*;30:873-880

163. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. (1996) Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*;39:411-418
164. Paffenbarger RS, Jr., Lee IM, Leung R. (1994) Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in american college men. *Acta Psychiatr Scand Suppl*;377:16-22
165. Fujino Y, Mizoue T, Tokui N, Yoshimura T. (2005) Prospective cohort study of stress, life satisfaction, self-rated health, insomnia, and suicide death in japan. *Suicide Life Threat Behav*;35:227-237
166. Roth T, Ancoli-Israel S. (1999) Daytime consequences and correlates of insomnia in the united states: Results of the 1991 national sleep foundation survey. II. *Sleep*;22 Suppl 2:S354-358
167. Rosenthal LD, Meixner RM. (2003) Psychological status and levels of sleepiness-alertness among patients with insomnia. *CNS Spectr*;8:114-118
168. Sateia MJ, Nowell PD. (2004) Insomnia. *Lancet*;364:1959-1973
169. Weinger MB, Ancoli-Israel S. (2002) Sleep deprivation and clinical performance. *Jama*;287:955-957
170. Manocchia M, Keller S, Ware JE. (2001) Sleep problems, health-related quality of life, work functioning and health care utilization among the chronically ill. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*;10:331-345
171. Sivertsen B, Overland S, Neckelmann D, Glozier N, Krokstad S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B, Mykletun A. (2006) The long-term effect of insomnia on work disability: The hunt-2 historical cohort study. *Am J Epidemiol*;163:1018-1024
172. Chong VH, Padam BC, Hermanta RG, Anand J. (2013) Gastro-oesophageal reflux disorders among nepalese residing in southeast asia. *The Medical journal of Malaysia*;68:234-238
173. Jurysta F, Lanquart JP, Sputaels V, Dumont M, Migeotte PF, Leistedt S, Linkowski P, van de Borne P. (2009) The impact of chronic primary insomnia on the heart rate--eeg variability link. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*;120:1054-1060

174. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, Breen EC, Witarama T, Yokomizo M, Lavretsky H, Carroll JE, Motivala SJ, Bootzin R, Nicassio P. (2014) Cognitive behavioral therapy vs. Tai chi for late life insomnia and inflammatory risk: A randomized controlled comparative efficacy trial. *Sleep*;37
175. Zarenoe R, Ledin T. (2014) Quality of life in patients with tinnitus and sensorineural hearing loss. *B-ent*;10:41-51
176. Avidan A, Hays RD, Diaz N, Bordelon Y, Thompson AW, Vassar SD, Vickrey BG. (2013) Associations of sleep disturbance symptoms with health-related quality of life in parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*;25:319-326
177. Irwin MR. (2013) Depression and insomnia in cancer: Prevalence, risk factors, and effects on cancer outcomes. *Current psychiatry reports*;15:404
178. Molnar MZ, Novak M, Mucsi I. (2009) Sleep disorders and quality of life in renal transplant recipients. *International urology and nephrology*;41:373-382
179. Guilleminault C, Davis K, Huynh NT. (2008) Prospective randomized study of patients with insomnia and mild sleep disordered breathing. *Sleep*;31:1527-1533
180. Mahowald ML, Mahowald MW. (2000) Nighttime sleep and daytime functioning (sleepiness and fatigue) in well-defined chronic rheumatic diseases. *Sleep Med*;1:179-193
181. Dawson D, Reid K. (1997) Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature*;388:235
182. Barger LK, Cade BE, Ayas NT, Cronin JW, Rosner B, Speizer FE, Czeisler CA. (2005) Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. *N Engl J Med*;352:125-134
183. Schweitzer PK EN, Hilliker MJ. (1992) Consequences of reported poor sleep. *Sleep Res*; 21:260
184. Balter MB UE. (1992) New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. *Clin Psychiatry*:34-39
185. Carey TJ, Moul DE, Pilkonis P, Germain A, Buysse DJ. (2005) Focusing on the experience of insomnia. *Behavioral sleep medicine*;3:73-86
186. Huseth-Zosel A, Strand M, Perry J. (2014) Socioeconomic differences in the menopausal experience of chinese women. *Post reproductive health*;20:98-103

187. Yazdi Z S-HK, A Ziaee, Elmizadeh K, Ziaeeha M. (2013) Influence of sleep disturbances on quality of life of iranian menopausal women. *Psychiatry*;1-5
188. Ohayon MM RT. (2001) What are the contributing factors for insomnia in the general population? *Psychosom Res*;51:745-755
189. Chen X, Gelaye B, Williams MA. (2014) Sleep characteristics and health-related quality of life among a national sample of american young adults: Assessment of possible health disparities. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*;23:613-625
190. Kim H, Suh S, Cho ER, Yang HC, Yun CH, Thomas RJ, Lee SK, Shin C. (2013) Longitudinal course of insomnia: Age-related differences in subjective sleepiness and vigilance performance in a population-based sample. *J Psychosom Res*;75:532-538
191. Parrino L, Milioli G, De Paolis F, Grassi A, Terzano MG. (2009) Paradoxical insomnia: The role of cap and arousals in sleep misperception. *Sleep Med*;10:1139-1145
192. Jackson ML, Sztendur EM, Diamond NT, Byles JE, Bruck D. (2014) Sleep difficulties and the development of depression and anxiety: A longitudinal study of young australian women. *Archives of women's mental health*;17:189-198
193. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. (1992) The mos 36-item short-form health survey (sf-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*;30:473-483
194. Byles JE, Mishra GD, Harris MA. (2005) The experience of insomnia among older women. *Sleep*;28:972-979
195. LeBlanc M, Beaulieu-Bonneau S, Merette C, Savard J, Ivers H, Morin CM. (2007) Psychological and health-related quality of life factors associated with insomnia in a population-based sample. *J Psychosom Res*;63:157-166
196. Leger D, Scheuermaier K, Philip P, Paillard M, Guilleminault C. (2001) Sf-36: Evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom Med*;63:49-55
197. Katz DA, McHorney CA. (2002) The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract*;51:229-235

198. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Dalton DS, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. (2002) Prevalence of sleep problems and quality of life in an older population. *Sleep*;25:889-893
199. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. (2001) The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the sleep heart health study. *Sleep*;24:96-105
200. Hajak G. (2001) Epidemiology of severe insomnia and its consequences in germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*;251:49-56
201. Zammit GK, Weiner J, Damato N, Sillup GP, McMillan CA. (1999) Quality of life in people with insomnia. *Sleep*;22 Suppl 2:S379-385
202. Devins GM ES, Paul LC (1993) Restless sleep, illness intrusiveness and depressive symptoms in three medical conditions: Rheumatoid arthritis, end - stage renal disease, and multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research*;37:163-170
203. Leger D. (1994) The cost of sleep-related accidents: A report for the national commission on sleep disorders research. *Sleep*;17:84-93
204. Dixon S, Morgan K, Mathers N, Thompson J, Tomeny M. (2006) Impact of cognitive behavior therapy on health-related quality of life among adult hypnotic users with chronic insomnia. *Behavioral sleep medicine*;4:71-84
205. Krystal AD. (2007) Treating the health, quality of life, and functional impairments in insomnia. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*;3:63-72
206. Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. (2000) Evaluation of chronic insomnia. *An american academy of sleep medicine review. Sleep*;23:243-308
207. Fisher BC, Garges DM, Yoon SY, Maguire K, Zipay D, Gambino M, Shapiro CM. (2014) Sex differences and the interaction of age and sleep issues in neuropsychological testing performance across the lifespan in an add/adhd sample from the years 1989 to 2009. *Psychological reports*;114:404-438
208. Stewart R, Besset A, Bebbington P, Brugha T, Lindesay J, Jenkins R, Singleton N, Meltzer H. (2006) Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years. *Sleep*;29:1391-1397

209. Campolina AG, Dini PS, Ciconelli RM. (2011) The impact of chronic disease on the quality of life of the elderly in sao paulo (sp, brazil). *Ciencia & saude coletiva*;16:2919-2925
210. Hopman WM, Berger C, Joseph L, Towheed T, Prior JC, Anastassiades T, Poliquin S, Zhou W, Adachi JD, Hanley DA, Papadimitropoulos EA, Tenenhouse A. (2009) Health-related quality of life in canadian adolescents and young adults: Normative data using the sf-36. *Canadian journal of public health*;100:449-452
211. Izawa KP, Watanabe S, Oka K, Hiraki K, Morio Y, Kasahara Y, Osada N, Omiya K, Iijima S. (2010) Age-related differences in physiologic and psychosocial outcomes after cardiac rehabilitation. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*;89:24-33
212. Mishra GD, Hockey R, Dobson AJ. (2014) A comparison of sf-36 summary measures of physical and mental health for women across the life course. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*;23:1515-1521
213. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. (2014) Association between light exposure at night and insomnia in the general elderly population: The heijo-kyo cohort. *Chronobiology international*: 31:976-82
214. Taylor DJ, Zimmerman MR, Gardner CE, Williams JM, Grieser EA, Tatum JI, Bramoweth AD, Francetich JM, Ruggero C. (2014) A pilot randomized controlled trial of the effects of cognitive-behavioral therapy for insomnia on sleep and daytime functioning in college students. *Behavior therapy*;45:376-389
215. Baron KG, Reid KJ, Zee PC. (2013) Exercise to improve sleep in insomnia: Exploration of the bidirectional effects. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*;9:819-824
216. Halpern J, Cohen M, Kennedy G, Reece J, Cahan C, Baharav A. (2014) Yoga for improving sleep quality and quality of life for older adults. *Alternative therapies in health and medicine*;20:37-46
217. Karlin BE TM, Spira AP, Taylor CB, Manber R. (2015) National evaluation of the effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia among older versus younger veterans. *Int J Geriatr Psychiatry*; 30:308-15.

218. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, Zisapel N. (2011) Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: Evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Current medical research and opinion*;27:87-98
219. Phillips CL, Cistulli PA. (2006) Obstructive sleep apnea and hypertension: Epidemiology, mechanisms and treatment effects. *Minerva Med*;97:299-312
220. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. (2005) Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*;172:1447-1451
221. Arias MA, Sanchez AM. (2007) Obstructive sleep apnea and its relationship to cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*;18:1006-1014
222. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. (2005) Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet*;365:1046-1053
223. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szeifert L, Kovacs AZ, Fornadi K, Szabo A, Rosivall L, Mucsi I, Novak M. (2007) Restless legs syndrome and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*;50:813-820
224. Demeter P. (2003) A gastrooesophagealis reflux betegség és az obstruktív alvási apnoe kapcsolatának jelentősége a háziorvosi gyakorlatban. *Granum*;6:35-38.
225. Saletu B, Anderer P, Saletu M, Hauer C, Lindeck-Pozza L, Saletu-Zyhlarz G. (2002) Eeg mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (rls) and periodic limb movement disorder (plmd) patients as compared with normal controls. *Sleep Med*;3 Suppl:S35-42
226. Skomro R, Silva R, Alves R, Figueiredo A, Lorenzi-Filho G. (2009) The prevalence and significance of periodic leg movements during sleep in patients with congestive heart failure. *Sleep Breath*;13:43-47
227. Purebl Gy BR. (2008) Az inszomnia komorbiditása egyéb betegségekkel. *Gyógyszerészet*;52:323-328.

228. Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. (2012) Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: A systematic review. *BMC family practice*;13:40
229. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. (2010) Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Report*;3:895-901
230. Paladini AC, Marder M, Viola H, Wolfman C, Wasowski C, Medina JH. (1999) Flavonoids and the central nervous system: From forgotten factors to potent anxiolytic compounds. *J Pharm Pharmacol*;51:519-526
231. Cooper KL, Relton C. (2010) Homeopathy for insomnia: A systematic review of research evidence. *Sleep medicine reviews*;14:329-337
232. Davidson JR, Crawford C, Ives JA, Jonas WB. (2011) Homeopathic treatments in psychiatry: A systematic review of randomized placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*;72:795-805
233. Salter S, Brownie S. (2010) Treating primary insomnia - the efficacy of valerian and hops. *Aust Fam Physician*;39:433-437
234. Wheatley D. (2005) Medicinal plants for insomnia: A review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol*;19:414-421
235. Gooneratne NS. (2008) Complimentary and alternative medicine for sleep disturbances in older adults. *Clinics in geriatric medicine*;24:121-123
236. Wheatley D. (2001) Stress-induced insomnia treated with kava and valerian: Singly and in combination. *Hum Psychopharmacol*;16:353-356
237. Kohyama J. (2010) Sleep health and asynchronization. *Brain Dev*;33:252-259
238. Cheuk DK, Yeung WF, Chung KF, Wong V. (2012) Acupuncture for insomnia. *The Cochrane database of systematic reviews*;9:54-72
239. Montgomery P, Dennis J. (2002) Physical exercise for sleep problems in adults aged 60+. *The Cochrane database of systematic reviews*:34-40
240. Li F, Fisher KJ, Harmer P, Irbe D, Tearse RG, Weimer C. (2004) Tai chi and self-rated quality of sleep and daytime sleepiness in older adults: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*;52:892-900
241. Passos GS, Poyares D, Santana MG, Garbuio SA, Tufik S, Mello MT. (2010) Effect of acute physical exercise on patients with chronic primary insomnia.

- Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine;6:270-275
242. Manjunath NK, Telles S. (2005) Influence of yoga and ayurveda on self-rated sleep in a geriatric population. *The Indian journal of medical research*;121:683-690
 243. Newton KM, Reed SD, Guthrie KA, Sherman KJ, Booth-Laforce C, Caan B, Sternfeld B, Carpenter JS, Learman LA, Freeman EW, Cohen LS, Joffe H, Anderson GL, Larson JC, Hunt JR, Ensrud KE, Lacroix AZ. (2014) Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: A randomized controlled trial. *Menopause*;21:339-346
 244. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. (1999) Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. *An american academy of sleep medicine review. Sleep*;22:1134-1156
 245. Lande RG, Gragnani C. (2010) Nonpharmacologic approaches to the management of insomnia. *J American Osteopathic Association*;110:695-701
 246. Ong JC, Shapiro SL, Manber R. (2008) Combining mindfulness meditation with cognitive-behavior therapy for insomnia: A treatment-development study. *Behavior therapy*;39:171-182
 247. Cincotta AL, Gehrman P, Gooneratne NS, Baime MJ. (2011) The effects of a mindfulness-based stress reduction programme on pre-sleep cognitive arousal and insomnia symptoms: A pilot study. *Stress and Health*;27:299-305
 248. Bowden A, Lorenc A, Robinson N. (2012) Autogenic training as a behavioural approach to insomnia: A prospective cohort study. *Primary health care research & development*;13:175-185
 249. Abbasi B, Kimiagar M, Sadeghniaat K, Shirazi MM, Hedayati M, Rashidkhani B. (2012) The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*;17:1161-1169
 250. Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, Antonello N, Manni R, Klersy C. (2011) The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in

- long-term care facility residents in italy: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc*;59:82-90
251. Kirsch D, Gilula MF (2007) Ces in the treatment of insomnia: A review and meta-analysis. *Pract Pain Manage*;October:28-39
 252. Hanley J, Stirling P, Brown C. (2003) Randomised controlled trial of therapeutic massage in the management of stress. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*;53:20-25
 253. Richards KC. (1998) Effect of a back massage and relaxation intervention on sleep in critically ill patients. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*;7:288-299
 254. Barbera J, Shapiro C. (2005) Benefit-risk assessment of zaleplon in the treatment of insomnia. *Drug Saf*;28:301-318
 255. Montplaisir J, Hawa R, Moller H, Morin C, Fortin M, Matte J, Reinish L, Shapiro CM. (2003) Zopiclone and zaleplon vs benzodiazepines in the treatment of insomnia: Canadian consensus statement. *Hum Psychopharmacol*;18:29-38
 256. Amihaesei IC, Mungiu OC. (2012) Main neuroendocrine features and therapy in primary sleep troubles. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*;116:862-866
 257. Winkler A, Auer C, Doering BK, Rief W. (2014) Drug treatment of primary insomnia: A meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS drugs*;28:799-816
 258. Rosenberg RP. (2006) Sleep maintenance insomnia: Strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*;18:49-56
 259. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. (2013) Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the american college of physicians. *Annals of internal medicine*;
 260. Ruhle KH, Franke KJ, Domanski U, Schroder M, Nilius G. (2013) Telemonitoring of bike exercise training in patients with obstructive sleep apnoea. *Pneumologie*;67:321-326

261. Hong S, Dimsdale JE. (2003) Physical activity and perception of energy and fatigue in obstructive sleep apnea. *Medicine and science in sports and exercise*;35:1088-1092
262. Emsellem HA, Murtagh KE. (2005) Sleep apnea and sports performance. *Clin Sports Med.*;24:329-341
263. Bozkurt NC, Cakal E, Sahin M, Ozkaya EC, Firat H, Delibasi T. (2012) The relation of serum 25-hydroxyvitamin-d levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities. *Endocrine*;41:518-525
264. Rodrigues MM, Dibbern RS, Santos VJ, Passeri LA. (2014) Influence of obesity on the correlation between laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*;80:5-10
265. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettge G, Boudewyns A, Hamans E, Jalbert F, Paoli JR, Sanner B, Smith I, Stuck BA, Lacassagne L, Marklund M, Maurer JT, Pepin JL, Valipour A, Verse T, Fietze I. (2011) Non-cpap therapies in obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal*;37:1000-1028
266. Ward CP, York KM, McCoy JG. (2012) Risk of obstructive sleep apnea lower in double reed wind musicians. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*;8:251-255
267. Brown DL, Zahuranec DB, Majersik JJ, Wren PA, Gruis KL, Zupancic M, Lisabeth LD. (2009) Risk of sleep apnea in orchestra members. *Sleep Med*;10:657-660
268. Pichel F, Zamarron C, Magan Fém. (2004) Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Effects of long-term positive airway pressure treatment. *Respir Med*;98:968-976
269. Verse T, Pirsig W, Stuck BAém. (2003) Recent developments in the treatment of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Med*;2:157-168
270. Jokic R, Klimaszewski A, Crossley Mém. (1999) Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*;115:771-781
271. Allen R, Becker PM, Bogan R, Schmidt M, Kushida CA, Fry JM, Poceta JS, Winslow D. (2004) Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep*;27:907-914

272. Jama L, Hirvonen K, Partinen M, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, Koester J, Reess J. (2009) A dose-ranging study of pramipexole for the symptomatic treatment of restless legs syndrome: Polysomnographic evaluation of periodic leg movements and sleep disturbance. *Sleep Med*;10:630-636
273. Oshtory MA, Vijayan N. (1980) Clonazepam treatment of insomnia due to sleep myoclonus. *Arch Neurol*;37:119-120
274. Ohanna N, Peled R, Rubin AH, Zomer J, Lavie P. (1985) Periodic leg movements in sleep: Effect of clonazepam treatment. *Neurology*;35:408-411
275. Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. (1986) Nocturnal myoclonus: Treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep*;9:385-392
276. Mizser A, Benkó J. Meteor sidereal calendar. Budapest: OOK-Press Kft.; 2006-2010:336
277. Soldatos CR DD, Paparrigopoulos TJ. . (2003) The diagnostic validity of the athens insomnia scale. *Psychosom Res*;55:263-267
278. Novak M, Mucsi I, Shapiro CM, Rethelyi J, Kopp MS. (2004) Increased utilization of health services by insomniacs--an epidemiological perspective. *J Psychosom Res*;56:527-536
279. Radloff LS. (1977) The ces-d scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*;1:385-401
280. Radloff L. (1977) The ces-d scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Psychol Measurement*.;1:385-401.
281. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of chronic diseases*;40:373-383
282. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. (2005) Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: A comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis*;46:136-142
283. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standarized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects., U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 1968
284. American Academy of Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques

- in clinical research. The report of an american academy of sleep medicine task force. *Sleep*. 1999;22:667-689
285. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an american academy of sleep medicine task force. *Sleep*. 1999;22:667-689.
 286. Walters AS, Lavigne G, Hening W, Picchiatti DL, Allen RP, Chokroverty S, Kushida CA, Bliwise DL, Mahowald MW, Schenck CH, Ancoli-Israel S. (2007) The scoring of movements in sleep. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM*;3:155-167
 287. Revicki DA, Fairclough D. (2000) Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the united states. *Qual Life Res* .887–900
 288. Gill TM, Feinstein AR. (1994) A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *Jama*;272:619-626
 289. Mapes D, McCullough KP, Meredith D. (1999) Quality of life predicts mortality and hospitalization for hemodialysis patients in the us and europe. *J Am Soc Nephrol*;10:249A
 290. Johns MW. (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: The epworth sleepiness scale. *Sleep*;14:540-545
 291. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. (2004) Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*.;27:1255-1273.
 292. Krishnan V, Collop NA. (2006) Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med*;12:383-389
 293. Lavie L, Lavie P. (2008) Smoking interacts with sleep apnea to increase cardiovascular risk. *Sleep Med*.;9:247-253.
 294. Peters EN, Fucito LM, Novosad C, Toll BA, O'Malley SS. (2011) Effect of night smoking, sleep disturbance, and their co-occurrence on smoking outcomes. *Psychol Addict Behav*;25:312-319
 295. Hindmarch I, Rigney U, Stanley N, Quinlan P, Rycroft J, Lane J. (2000) A naturalistic investigation of the effects of day-long consumption of tea, coffee and

- water on alertness, sleep onset and sleep quality. *Psychopharmacology* 149:203-216.
296. Fratello F, Curcio G, Ferrara M, Marzano C, Couyoumdjian A, Petrillo G, Bertini M, De Gennaro L. (2005) Can an inert sleeping pill affect sleep? Effects on polysomnographic, behavioral and subjective measures. *Psychopharmacology*; 181:761-770.
 297. Leopoldino AA, Avelar NC, Passos GB, Jr., Santana NA, Jr., Teixeira VP, Jr., de Lima VP, de Melo Vitorino DF. (2013) Effect of pilates on sleep quality and quality of life of sedentary population. *J Bodyw Mov Ther*;17:5-10
 298. Youngstedt SD. (2005) Effects of exercise on sleep. *Clin Sports Med.*;24:355-365
 299. Schoenborn CA AP. (2010) National center for health statistics: Health behaviors of adults: United states, 2005–2007. *Vital Health Stat* 10:245
 300. Manconi M, Ferri R, Sagrada C, Punjabi NM, Tettamanzi E, Zucconi M, Oldani A, Castronovo V, Ferini-Strambi L. (2010) Measuring the error in sleep estimation in normal subjects and in patients with insomnia. *Journal of sleep research*;19:478-486
 301. Zimecki M. (2006) The lunar cycle: Effects on human and animal behavior and physiology. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*;60:1-7
 302. Chulder E. (2011) "Moonstruck! Does the full moon influence behavior?". *Neuroscience f. K. University of Washington (Online)*;1-6
 303. Kelly IR, James; Culver, Roger. (1986) "The moon was full and nothing happened: A review of studies on the moon and human behavior". *Skeptical Inquirer*;2:129-143
 304. Mysliwiec V, McGraw L, Pierce R, Smith P, Trapp B, Roth BJ. (2013) Sleep disorders and associated medical comorbidities in active duty military personnel. *Sleep.*;36:167-174.
 305. Massimini M FF, Esser S, Riedner B, Huber R, Murphy M, Peterson MJ, Tononi G. (2007) Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *PNAS* 104:8496-8501
 306. Massimini M, Tononi G, Huber R. (2009) Slow waves, synaptic plasticity and information processing: Insights from transcranial magnetic stimulation and high-density eeg experiments. *Eur J Neurosci*;29:1761-1770

307. Steigerwald B. (2012) Electric moon jolts the solar wind. NASA's Goddard Space Flight Center, Greenbelt, Md.
308. Rensing L, Meyer-Grahe U, Ruoff P. (2001) Biological timing and the clock metaphor: Oscillatory and hourglass mechanisms. *Chronobiology international*;18:329-369
309. Celec P, Ostatnikova D, Putz Z, Kudela M. (2002) The circalunar cycle of salivary testosterone and the visual-spatial performance. *Bratisl Lek Listy.*;103:59-69.
310. Shechter A, Boivin DB. Sleep, hormones, and circadian rhythms throughout the menstrual cycle in healthy women and women with premenstrual dysphoric disorder. *International Journal of Endocrinology*;2010:259-345
311. Zambotti M, Nicholas CL, Colrain IM, Trinder JA, Baker FC. (2013) Autonomic regulation across phases of the menstrual cycle and sleep stages in women with premenstrual syndrome and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*; 38:2618-2627
312. Rotton J, Kelly IW. (1985) Much ado about the full moon: A meta-analysis of lunar-lunacy research. *Psychol Bull*;97:286-306
313. Barron ML. (2007) Light exposure, melatonin secretion, and menstrual cycle parameters: An integrative review. *Biological research for nursing*;9:49-69
314. Szeifert L. Depresszió és életminőség krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek körében. *Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola. 2010*
315. Maurice M. O. CFR. (2009) Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the dsm-iv and the international classification of sleep disorders (icsd) *Sleep Medicine* 10: 952-960
316. Novák M. Alvászavarok és életminőség. *Mentális Egészségtudományok Magatartástudomány program. 2004*
317. Henry D, Rosenthal L, Dedrick D, Taylor D. (2013) Understanding patient responses to insomnia. *Behavioral sleep medicine*;11:40-55
318. Mitchell DC, Knight CA, Hockenberry J, Teplansky R, Hartman TJ. (2014) Beverage caffeine intakes in the u.S. *Food and chemical toxicology:an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*;63:136-142

319. Knight CA, Knight I, Mitchell DC, Zepp JE. (2004) Beverage caffeine intake in us consumers and subpopulations of interest: Estimates from the share of intake panel survey. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*;42:1923-1930
320. Kopp M, Csoboth C. (2001) Smoking and alcohol abuse in the hungarian population. *Fogorvosi szemle*;94:177-182
321. Arfken CL, Joseph A, Sandhu GR, Roehrs T, Douglass AB, Boutros NN. (2014) The status of sleep abnormalities as a diagnostic test for major depressive disorder. *Journal of affective disorders*;156:36-45
322. Sadeghniaat-Haghighi K, Yazdi Z, Firoozeh M. (2014) Comparison of two assessment tools that measure insomnia: The insomnia severity index and polysomnography. *Indian journal of psychological medicine*;36:54-57
323. Gunn HE, Troxel WM, Hall MH, Buysse DJ. (2014) Interpersonal distress is associated with sleep and arousal in insomnia and good sleepers. *J Psychosom Res*;76:242-248
324. Miliauskas SS (2005) Peculiarities of nocturnal oxygen saturation in obstructive sleep apnea. *Medicina*;41:217-220
325. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. (2002) Periodic leg movements in rem sleep behavior disorder and related autonomic and eeg activation. *Neurology*;59:1889-1894
326. Sforza E, Jouny C, Ibanez V. (2003) Time course of arousal response during periodic leg movements in patients with periodic leg movements and restless legs syndrome. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*;114:1116-1124
327. Edinger JD, Fins AI, Sullivan RJ, Jr., Marsh GR, Dailey DS, Hope TV, Young M, Shaw E, Carlson D, Vasilas D. (1997) Do our methods lead to insomniacs' madness?: Daytime testing after laboratory and home-based polysomnographic studies. *Sleep*;20:1127-1134
328. O'Byrne JN, Berman Rosa M, Gouin JP, Dang-Vu TT. (2014) Neuroimaging findings in primary insomnia. *Pathologie-biologie*; 62:262-9.

329. Ohayon MMR, Charles F. (2009) Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the dsm-iv and the international classification of sleep disorders (icsd). *Sleep Medicine*;10:952-960
330. Peter J. McLaughlin JEL. *Mentally tough*. Nightingale Conant; 1991
331. Jiang L, Liu B, Xie Q, Yang S, He L, Zhang R, Yan S, Zhou X, Liu J. (2013) Investigation into the influence of physician for treatment based on syndrome differentiation. *Evidence-based complementary and alternative medicine. CAM*;2013:587234
332. Hatipoglu U, Rubinstein I. (2003) Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: A working hypothesis. *Respiration; international review of thoracic diseases*;70:665-671
333. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. (2004) Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular, endocrine, and inflammatory disturbances associated with obstructive sleep apnea and other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia, and acidosis. *Medical hypotheses*;62:852-856
334. Harsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H, Schahin SP, Hahn EG, Ficker JH, Lohmann T, Konturek PC. (2004) Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome--the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit*;10:510-515
335. Yue HJ, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Loreda JS, Ziegler MG, Dimsdale JE. (2009) The roles of tnf-alpha and the soluble tnf receptor i on sleep architecture in osa. *Sleep Breath*;13:263-269
336. Erten Y, Kokturk O, Yuksel A, Elbeg S, Ciftci TU, Pasaoglu H, Ozkan S, Bali M, Arinsoi T, Sindel S. (2005) Relationship between sleep complaints and proinflammatory cytokines in haemodialysis patients. *Nephrology*;10:330-335
337. Yang JY, Huang JW, Chiang CK, Pan CC, Wu KD, Tsai TJ, Chen WY. (2007) Higher plasma interleukin-18 levels associated with poor quality of sleep in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*;22:3606-3609
338. Chiu YL, Chuang YF, Fang KC, Liu SK, Chen HY, Yang JY, Pai MF, Peng YS, Wu KD, Tsai TJ. (2009) Higher systemic inflammation is associated with poorer sleep quality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*;24:247-251

339. Bilgic A, Akgul A, Sezer S, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. (2007) Nutritional status and depression, sleep disorder, and quality of life in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*;17:381-388
340. Czira ME, Lindner AV, Szeifert L, Molnar MZ, Fornadi K, Kelemen A, Laszlo G, Mucsi I, Keszei AP, Kennedy SH, Novak M. (2011) Association between the malnutrition-inflammation score and depressive symptoms in kidney transplanted patients. *Gen Hosp Psychiatry*;33:157-165
341. Szeifert L, Molnar MZ, Ambrus C, Koczy AB, Kovacs AZ, Vamos EP, Keszei A, Mucsi I, Novak M. (2010) Symptoms of depression in kidney transplant recipients: A cross-sectional study. *American journal of kidney diseases*;55:132-140
342. Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Kanabrocki EL, Yager JG, Fuerstenberg RK, Weatherbee JA, Young MR, Nemchausky BM, Scheving LE. (1995) Circadian characteristics of interleukin-6 in blood and urine of clinically healthy men. *In vivo*;9:331-339
343. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Chami H, Budhiraja R, Punjabi NM, Buysse D, Newman AB. (2008) Subjective and objective sleep quality in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: Comparison with matched controls from the sleep heart health study. *Am J Kidney Dis*;52:305-313
344. Smithemil M, Croy I, Persson K. (2014) Human sleep and cortical reactivity are influenced by lunar phase. *Current Biology*.;24:551–552

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. Fornadi K, Ronai KZ, **Turanyi CZ**, Malavade TS, Shapiro CM, Novak M, Mucsi I, Molnar MZ: Sleep apnea is not associated with worse outcomes in kidney transplant recipients. SCIENTIFIC REPORTS 4:(6987) (2014)
IF: 5,078
2. **Turányi CZ**, Rónai KZ, Zoller R, Véber O, Czira ME, Ujszászi A, László G, Szentkirályi A, Dunai A, Lindner A, Szőcs JL, Becze A, Kelemen A, Lendvai Z, Molnar MZ, Mucsi I, Novák M: Association between lunar phase and sleep characteristics SLEEP MEDICINE 15:(11) pp. 1411-1416. (2014)
IF: 3,100
3. Veber O, Lendvai Z, Ronai KZ, Dunai A, Zoller R, Lindner AV, **Turanyi CZ**, Szocs JL, Keresztes K, Tabak AG, Novak M, Molnar MZ, Mucsi I: Obstructive sleep apnea and heart rate variability in male patients with metabolic syndrome: cross-sectional study METABOLIC SYNDROME AND RELATED DISORDERS 12:(2) pp. 117-124. (2014)
IF: 1,916
4. Fornadi K, Lindner A, Czira ME, Szentkirályi A, Lazar AS, Zoller R, **Turanyi CZ**, Veber O, Novak M, Mucsi I, Molnar MZ: Lack of association between objectively assessed sleep disorders and inflammatory markers among kidney transplant recipients INTERNATIONAL UROLOGY AND NEPHROLOGY 44:(2) pp. 607-617. (2012)
IF: 1,325
5. Fornádi K, Lindner A, Czira ME, Szentkirályi A, Lázár AS, Zoller R, **Turányi Cs**, Véber O, Novák M, Mucsi I, Molnár MZs: A gyulladás és alvászavarok

összefüggései vesetranszplantált betegek körében HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 15:(6) pp. 269-277. (2011)

6. Szentkirályi A, Czira ME, Molnar MZ, Kovesdy CP, Rempert A, Szeifert L, Vamos EP, Juhasz J, **Turanyi CZ**, Mucsi I, Novak M: High risk of obstructive sleep apnea is a risk factor of death censored graft loss in kidney transplant recipients: an observational cohort study SLEEP MEDICINE 12:(3) pp. 267-273. (2011)

IF: 3,400

7. Szentkirályi A, **Madarász Cs**, Novák M: Az inszomnia epidemiológiája és következményei NÉPEGÉSZSÉGÜGY 87:(2) pp. 111-116. (2009)

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az itt bemutatott eredmények, rajtam túlmutatva, csapatmunkaként születtek meg, amiért sok embernek tartozom köszönettel.

Mindenekelőtt hálával tartozom családomnak, azon belül is elsősorban férjemnek, Zsoltnak, akinek mérhetetlen türelme a mai napig példaértékű számomra, de nemcsak lelkileg támogatott, hisz szakmai segítséget is tudott nyújtani. Továbbá két gyönyörű gyermekemnek köszönöm, hogy kutató édesanyjukat mosollyal és örömmel fogadták, minden egyes intellektuális kihívás után türelmesen várták a visszatérésem, majd kacagó szemeikkel újabb lendületet adtak. Köszönöm édesanyámnak a kitartó biztatást és lelkes segítséget, testvéreimnek, Kingának, hogy érdeklődve követte a folyamatokat, köszönöm a biztatását, segítségét, Melikének az optimizmusát, lendületét, a fordítást és a lelkiismeretes korrektúrát, nagyszüleimnek a drukkolást. Köszönöm Gyöngyinek a segítséget. Külön köszönettel és hálával tartozom anyósomnak, Rózsának, akire nyugodt szívvel rábízhattam a gyerekeket, alkalmazkodó és elfogadó hozzáállásával megkönnyítve a munkám. Hálás vagyok Keller Beatrix különlegesen értékes barátságáért, önzetlen segítségéért.

Őszinte hálával tartozom az egyetemi évek után befogadó új közösség, a Pszichonefrológia Munkacsoport tagjainak, akik egy számomra új tudományterület megismerése során támogattak. Mindenekelőtt dr. Szentkirályi Andrásnak köszönöm a kollegiális támogatást, segítséget, hogy minden dilemmámra és kérdésemre válaszolt. Pályatársaim közül dr. Véber Orsolya Ágnes mai napig tartó támogatása és barátsága felbecsülhetetlen értékű. Öröm volt együtt dolgozni dr. Dunai Andreával és dr. Zoller Rezsővel, akik az Alváslaboratórium életébe vezettek be. Szócs Julikának köszönöm a közös „szkórolós” élményeket.

Témavezetőmnek, dr. Mucsi Istvánnak szeretném megköszönni felbecsülhetetlen támogatását, szakmai vezetését és mindig emberi hozzáállását. Köszönöm, hogy hitt bennem, a jó ötleteimet elfogadta, segítette, csiszolta. Feleségének dr. Novák Mártának, köszönöm a biztatást, hogy türelmet és kitartást tanított.

Ezúton szeretném megköszönni dr. Túry Ferenc professzor úr, a SE Magatartástudományi Intézet igazgatójának, dr. Kovács József a Mentális Egészségtudományok programvezetőjének, Prof. Dr. Bitter István, a 4. Sz. Doktori Iskola vezetőjének és dr. Czenner Zsuzsa, oktatási igazgatóhelyettesnek, valamint Dr. Rácz Károly, a SE

Doktori Tanács elnökének, hogy rugalmasan és elfogadóan kezelték a halasztási kérelmeimet és mindig támogattak.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni a résztvevő betegeknek és a kórházak dolgozóinak, hogy hozzájárultak a kutatói munkám elvégzéséhez.

***„Betegség teszi az egészséget édessé és jóvá, éhség
a jóllakottságot, fáradtság a megpihenést.”***

Hérakleitosz

11. MELLÉKLET**TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK JEGYZÉKE**

1.	táblázat	Az inszomnia és az életminőség kapcsolata – az SF-36 Kérdőív segítségével	34
2.	táblázat	A Rövidített Életminőség Kérdőív, SF-36	49
3.	táblázat	A vizsgált betegek jellemzői	53
4.	táblázat	Poliszomnográfias alvási paraméterek	55
5.	táblázat	Poliszomnográfias alvási paraméterek nemekre bontva	56
6.	táblázat	Szubjektív alvási paraméterek	57
7.	táblázat	A vizsgált minta főbb jellemzői	59
8.	táblázat	Poliszomnográfias alvási paraméterek az inszomniás vs. nem inszomniás csoportban	60
9.	táblázat	Inszomniában szenvedők poliszomnográfias alvási paraméterei életkorcsoportok szerint	61
10.	táblázat	Az inszomniában szenvedők SF-36 Életminőség Skálán elért pontszámok korcsoportok szerint	63
11.	táblázat	A vizsgált transzplantált betegek jellemzői	66
12.	táblázat	Inszomniás és nem inszomniás betegek paramétereinek összehasonlítása	67
13.	táblázat	A gyulladáshoz kapcsolódó markerek és az AIS pontszám közötti korrelációk	68
14.	táblázat	A gyulladáshoz kapcsolódó markerek és AIS pontszámok regressziója	69
1.	ábra	Hipnogram	10
2.	ábra	Az objektív és szubjektív alvásidő inszomniás betegek körében	61
3.	ábra	Az Athens Inszomnia Kérdőív alskálái különböző korcsoportokban	62