

Alvászavarokkal kapcsolatot mutató környezeti és biológiai tényezők vizsgálata

Doktori tézisek

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: Prof. Dr. Bereczki Dániel, egyetemi tanár, D.Sc.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Sárosi Andrea, főorvos, Ph.D.
Dr. Szűcs Anna, osztályvezető főorvos, Ph.D.

Budapest
2015

BEVEZETÉS

Az utóbbi évtizedben egyre nagyobb teret kap az alvászavarok témaköre az orvostudományban, elismerve jelentőségét és szerteágazó hatását. Kiemelt fontosságú tehát minden olyan tényező vizsgálata mely az alvással, az alvászavarokkal kapcsolatban állhat.

Égi kísérőnk, a Hold az emberiség története során fontos szerepet töltött be a különböző kultúrákban. A Holdat mindig is kimagasló figyelem övezte, hatásait ősidők óta nyomon követik, igyekeznek megfejteni. Számos tudományos kutatás fellelhető a Hold és az ember vélt vagy bizonyított kapcsolatáról. Az alvásra kifejtett hatásáról azonban elenyészőek az objektív adatokkal alátámasztott közlemények.

Az inszomniában szenvedő betegek körében gyakoriak az alvással kapcsolatos aggodalmak, félelmek, a kimerültség és testi diszkomfort érzés, a depresszió melyek a betegek életminőségének jelentős romlásához vezetnek. Jelen tudásunk szerint felnőtteknél a fenti kapcsolat és az életkor interakcióját eddig még nem vizsgálták. Egyes kutatások alapján, az idősebb betegcsoportot, a növekvő társbetegségekből kifolyólag is, az inszomnia betegségterhe jobban érintheti. De vajon mennyire alátámasztott ez a nézőpont, ha a fiatalabb felnőttek szorongóbbak, teljesítményorientáltabbak, és a mindezek mellé társuló alvászavar, eszkalálódva rontja az életminőségüket? Mekkora jelentősége van az inszomnia tekintetében tehát az életkornak? Kulcsfontosságú tehát, hogy az alvászavaroknál szerepet játszó tényezőket minél jobban megismerhessük, a sikereesebb prevenció és intervenció programok kidolgozásáért.

A vesetranszplantált betegpopulációban előforduló alvászavarokról a tudomány mai állása szerint igen kevés információ áll rendelkezésre. Ismereteink szerint végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek körében az átlagpopulációhoz képest magasabb az inszomnia prevalenciája. Számos vizsgálat eredményei utalnak arra, hogy egészséges egyéneknél a részleges és tartós alvásdepriváció, emelkedést idéz elő, olyan gyulladási markerek szérumszintjében, mint a C-reaktív protein (CRP), az interleukin-6 (IL-6) és a tumor-nekrózis faktor- α (TNF- α). Ismert, hogy a gyulladási citokinek (IL-6, IL-1 és a TNF- α) és az akut fázis fehérjék (például a CRP) szignifikánsan magasabb koncentrációja észlelhető krónikus veseelégtelen betegekben is. A krónikus gyulladás a vesetranszplantált betegek életminőségével, hangulatával és várható graftvesztési és halálzási rizikójával is összefüggést mutat. Ugyanakkor nem tudjuk, hogy a fennálló gyulladás és az inszomnia jelenléte között létezik-e összefüggés.

Az értekezés három vizsgálat eredményeit mutatja be, melyek az Alvásmedicina és a Pszichonefrológia Munkacsoportok kivitelezésével történtek. A vizsgálatok az alváslaboratóriumba beutalt betegek, továbbá vesetranszplantált betegek körében történtek. Az értekezésben bemutatott három vizsgálatot, egymással és dolgozat főtémájával összeköti, hogy valamennyiben az alvászavarok korrelátumait elemezzük, különös figyelemmel kísérve az inszomniát, az egyik leggyakoribb alvászavart.

CÉLKITŰZÉSEK, HIPOTÉZISEK

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 elemzésekben a következő hipotézisek voltak vizsgálva:

- 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 közötti kapcsolat áll fenn
- nők és férfiak körében, ez a kapcsolat különböző mértékű
- Telihold ideje alatt alacsonyabb az alváshatékonyság, kevesebb a mély alvás, több a felületes alvás, a többi holdciklushoz képest

2. Inszomniás betegek életminőségével kapcsolatot mutató tényezők vizsgálata

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

Az elemzésekben 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

- fiatal felnőtt inszomniás betegek életminőségében az érzelmi aspektusok, míg az időseknél inkább a szomatikus terület áll szorosabb kapcsolatban az inszomniával, egyéb fontos tényezőktől függetlenül is

3. Az inszomnia és a gyulladás összefüggésének vizsgálata

Az inszomnia 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 beteg körében.

Az elemzésekben a következő hipotézisek voltak vizsgálva:

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

MÓDSZEREK

Az első két vizsgálatban közösen alkalmazott módszerek

1. Betegminta és adatgyűjtés

A vesetranszplantált betegcsoport

A vizsgálatba (“Sleep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation (SLEPT) Study”) beválasztásra került minden olyan nagykorú vesetranszplantált páciens, aki 2006. december 31-én rendszeres gondozás alatt állt a Semmelweis Egyetem Transzplantációs Klinikájának ambulanciáján (“teljes klinikai populáció”; 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 (alap populáció; n=1198). Ebből az alap populációból véletlenszerűen 150 beteg szelektálódott ki, az SPSS 15.0 program által kínált egyszerű randomizálási stratégia használatával. A 150 véletlenszerűen kiválasztott betegből 50 fő (33%) visszautasította a részvételt. Következésképpen a vizsgált Tx mintában 100 transzplantált páciens maradt. Életkorban, nemben nem volt szignifikáns különbség a vizsgálatban résztvevő és az azt visszautasítók között.

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

Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján (SE Általános Orvostudományi Kar, Budapest) végeztük. A vizsgálatokba azokat az Alvásdiagnosztikai Laboratóriumba egymás után beutalt, 18 és 80 év közötti betegeket vontuk be, akik az előzetes felvilágosítást követően írásos beleegyezésüket adták a részvételhez, 2007. január és 2009. novembere között.

A vizsgálat kezdetén a betegektől a következő szociodemográfiai adatokat gyűjtöttük: 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 is (nyugalmi, ülő helyzetben, minimum kétszer, kalibrált automata vérnyomásmérővel), valamint az antropometriai adatokat is rögzítettünk. A testsúlyból és a testmagasságból meghatároztuk a testtömeg indexet ($BMI = \text{súly (kg)} / \text{magasság (m}^2\text{)}$).

A holdciklusok pontos időpontjait a Magyar Csillagászati Társaság évkönyveiből nyertük.

2. Betegségek felmérése

Az inszomnia értékelése

Az inszomnia előfordulását az Athén Inszomnia Skálával (Athens Insomnia Scale, AIS) mértük fel. 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. 24 a maximálisan elérhető pontszám, az ajánlott határérték 10 pont, tehát ez és az ennél magasabb pontszám, már klinikailag szignifikáns inszomniát jelent.

Az értekezésben bemutatott vizsgálatokban az inszomniára fektetjük majd a legnagyobb hangsúlyt.

A depresszív tünetek értékelése

A depresszív tünetek felmérését a húsz kérdésből álló Center for Epidemiologic Studies Depresszió Skála (CES-D) kérdőívvel végeztük. A kérdőív megbízható eszköznek bizonyul a

depresszív tünetek mérésére. A skálán a maximálisan elérhető pontszám 60 pont. Az ajánlott határérték 16 pont, e feletti pontszám esetén igen nagy a valószínűsége a klinikailag jelentős mértékű depressziós tünetek jelenlétének. Így tehát, a dolgozatban a 16 vagy annál nagyobb pontszámmal rendelkező betegek a „depressziós” csoportba sorolódnak.

Poliszomnográfias vizsgálat

Minden betegnél egyéjszakás standard poliszomnográfias vizsgálatot végeztünk (SOMNOscreen PSG Tele System, SOMNOmedics GmbH, Németország, CE0494) a budapesti I.-es számú Belgyógyászati Klinika Alváslaboratóriumában. Itt négy ablak nélküli alvófülke állt rendelkezésre.

A legfontosabb alvásparamétereket az alábbi mérőeszközökkel detektáltuk: négycsatornás EEG, a szemeken elhelyezkedő elektrooculogram, a nasális és orális légzést detektáló áramlásérzékelő, pulzoximéter, laringeális mikrofon, háromcsatornás elektrokardiogram (EKG), a mellkasi és hasi légző mozgásokat érzékelő övek, a testmozgások megfigyelésére szolgáló pozíció-érzékelők és a m. mentalis-on ill. tibialis-on elhelyezkedő izomtónust detektáló elektromiogram. Az alvástádiumok, a hypopnoeék, az apnoeék és a mikro ébredések kiértékelése manuálisan történt, a hagyományos Rechtschaffen és Kales kritériumok alapján.

A felvételeket a következőképpen értékeltük ki: alváshatékonyság (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 alvásfázisokat három csoportba soroltuk: felületes alvás (1. és 2. stádium), mély alvás (3. és 4. stádium) és REM periódus, ezen kívül figyeltük az ébrenlét százalékos arányát (a lámpaoltástól a felébredésig megjelenő ébrenléti periódusok százaléka) is.

Az alvási apnoe vizsgálata

Apnoeról akkor beszélünk, ha a levegőáramlás több mint 10 másodpercig szünetel, hipopnoe esetén a légáramlás több mint 10 s keresztül, látható módon csökken, és ébredés kíséri, vagy az oxigén szaturáció több mint 3%-kal csökken. Az alvási apnoe súlyosságát az apnoe-hipopnoe indexel (AHI) fejeztük ki, mely az alvás alatti apnoeék és hipopnoeék óránkénti számát mutatja.

Alvás alatti periodikus lábmozgás zavar mérése

PLMS értékelése az alábbi kritériumok alapján történt: lábmozgás (LM) ideje: 0,5-5 s; lábmozgások közötti idő: 5-90 s. Egy PLMS ciklust minimum 4 lábmozgás alkot. Periodikus lábmozgás index (PLMI): alvás során az óránkénti lábmozgások száma. PLMS-ről akkor

beszéltünk, ha a PLMI ≥ 15 . Az óránkénti 25 lábmozgást, már több vizsgálatban is klinikailag relevánsnak minősítették.

Gyakori társbetegségek

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

Az életminőség mérése

Az egészséggel kapcsolatos életminőséget az SF 36 Általános Életminőség (SF-36) kérdőívvel mértük fel. A kérdőív nyolc alskálából áll, úgy mint: az erőnlét, közérzet, testi fájdalom, általános egészségi állapot, társas kapcsolatokban való részvétel, hangulat, érzelmi jólét, vitalitás. A 8 alskála, összesen 36 kérdésből áll, amelyek a fizikai és mentális egészségre vonatkoznak. 0-100 pontig terjed a pontozás. Korábbi vizsgálatok szerint a skálán mért 5 pontos különbség már klinikailag is releváns.

A nappali álmoság mérése

A nappali álmoság felmérése céljából az alvásmedicinában elterjedt eszközt, az Epworth álmosági skálát (Epworth Sleepiness Scale – ESS) alkalmaztuk. A skála 8 különböző élethelyzetben kérdez rá a betegek által észlelt alvaskésztetés mértékére. Az egyes válaszok 0-tól 3-ig terjedő intervallumban pontozhatók, a magasabb pontszámok fokozott álmoságot, aluszékonyságot jeleznek.

Az inszomnia és a gyulladás összefüggésének vizsgálatához használt speciális eljárások

A vizsgálatban alkalmazott specifikus módszerek közé tartozik a vérvétel, ami a beválasztás napján (nem a poliszomnográfias vizsgálat napján) történt. Ezeket a szérum-mintákat még aznap $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on lefagyasztottuk. Majd nagyérzékenységű ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) módszert használtunk. Ennek segítségével mértük a gyulladásos citokineket: az interleukin-6 (IL-6) és tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) szinteket.

5. Statisztikai analízis

A statisztikai analízist SPSS 17.0 programmal végeztük. Az eredményeket százalékban, átlagolva (\pm standard deviáció/SD) vagy mediánban (interquartilis távolság/IQT) adtuk meg.

Többváltozós elemzések az alvászavarok és a holdciklusok összefüggésének vizsgálatához

A folytonos változókat ANCOVA vagy Kruskal-Wallis teszt segítségével hasonlítottuk össze. A post hoc analíziseket Sidac teszttel vagy Mann-Whitney teszttel, majd Bonfferoni korrekcióval végeztük. A nemi interakció vizsgálatára szintén ANCOVA-t használtunk. A nem normál eloszlású változókat négyzetgyök vagy rank transzformációnak vetettük alá.

Elemzéseinket több potenciális társváltozóra korrigáltuk, úgymint az életkor, nem, dohányzás, kávé fogyasztás, altató használat, rendszeres testmozgás, Charlson Komorbiditás Index és a CES-D pontszám.

Adatainkat három féleképpen elemeztük: az alváslaboratóriumban töltött éjszaka időpontja alapján három csoportba soroltuk a betegeket: újhold, telihold és változó hold (fogyóhold, növényhold) kategóriákba. Ezen kívül, három különböző vágópont segítségével, szenzitivitási analízist is végeztünk: 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) és a 20% alatti alváshatékonyság.

Többváltozós elemzések az inszomniás betegek életminőségével kapcsolatos mutató tényezők vizsgálatánál

Az elemzéseknél a fentiekhez hasonló módon jártunk el. Kizárási kritérium volt az AHI ≥ 15 , valamint a hiányosan kiöltött AIS kérdőív. A betegeket három csoportra osztottuk: 18-39 évesek, 40-59 évesek, valamint 60 év fölöttiek (fiatal felnőttek, középkorúak, idősek).

Az inszomniában szenvedő betegek jellemzően alulbecsülik az alvással töltött időt. A tévedési indexet (TI) a következő képlettel számoltuk ki: $TI = (\text{objektív alvásidő} - \text{szubjektív alvásidő}) / \text{objektív alvásidő}$. Az életkor interakcióját ANCOVA segítségével vizsgáltuk.

Többváltozós elemzések az inszomnia és a gyulladós markerek összefüggésének vizsgálatához

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, az egyes alvászavarok és a gyulladós markerek kapcsolata független-e a többi klinikai és laboratóriumi paramétertől, lineáris és logisztikus regressziós elemzést végeztünk. Azokat a függő változókat használtuk fel a modellhez, amelyek a kétváltozós regressziós elemzés során szignifikáns összefüggést mutattak az alvászavarok jelenlétével, és azokat, melyek munkacsoportunk korábbi megfigyelései alapján, illetve az irodalomból ismert összefüggést mutattak az egyes alvászavarokkal. Tehát a modellben nemre, korra, hemoglobinra, Charlson Komorbiditási Index-re és becsült GFR-re korrigáltunk.

Az eredményt akkor fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak, ha p kisebb volt, mint 0.05.

6. Etikai engedély

A vizsgálati protokollokat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatás-etikai Bizottsága hagyta jóvá. Minden beteg részletes írásbeli és szóbeli tájékoztatást kapott a vizsgálat céljairól és menetéről, és részvételi szándékát a beleegyező nyilatkozat aláírásával jelezte, mindhárom vizsgálat esetében.

EREDMÉNYEK

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 beteget vontunk be a végső elemzésbe.

A csoport főbb jellemzőit az 1. 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/m^2 volt. Az átlag alváshatékonyság 78.2% volt. 23 személy használt altatót. A Charlson Komorbiditási Index mediánja; IQT 1;1 volt.

Száztizenhét betegnél (36%) figyeltünk meg enyhe obstruktív alvási apnoét, az átlag AHI náluk 9.3 ± 2 volt, száztizennégy betegnél (35%) PLMS jelentkezet, az átlag PLMI 42 ± 28 volt, míg kilencvenöt beteg (32%) számolt be inszomniás tünetekről, az ők 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. A termékeny és menopauzában lévő nők megoszlása 36 illetve 64% volt.

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.

Az alvási paraméterek és a holdfázisok kapcsolata az után is megmaradt miután több jelentős szocio-demográfiai és klinikai paraméterre korrigáltunk, úgymint az életkor, nem, dohányzás, kávéfogyasztás, altató használat és rendszeres testmozgás. A legtöbb kapcsolatot azután is szignifikáns maradt, miután a Charlson Komorbiditás Index-et bevettük 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. A pre- és a post- menopauzában lévő nőket összehasonlítva, érdekes módon, nem volt különbség, sem a szubjektív, sem az objektív, alvási paramétereiknél.

2. Inszomniás betegek életminőségével kapcsolatot mutató tényezők vizsgálata

A 319 vizsgálatba bevont beteg 94%-a töltötte ki hiánytalanul az AIS kérdőívet. Így háromszáz beteg adatait elemeztük, ebből 95 személynél találtunk az AIS szerint inszomniát. A legtöbb változó esetében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a kérdőívet kitöltők és nem kitöltők között (kor, nem, alvási paraméterek).

Azoknál a betegeknél, akik az AIS kérdőíven 10 vagy annál nagyobb pontszámot értek el, az életkor csoportok szerinti elosztásban, 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.

Az AIS alapján két csoportra osztott betegek polyszomnográfias eredményeit összehasonlítva azt találtuk, hogy az inszomniában szenvedők magasabb ébrenléti százalékot és alacsonyabb alváshatékonyságot értek el. Érdekes módon a REM alvás % jelentősen magasabb volt az ő körükben (átlag \pm SD AIS<10 12.2 \pm 6.2 vs. AIS>10 13.7 \pm 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 alvástárium-változás óránkénti átlagánál (átlag \pm SD AIS<10 18.1 \pm 7.9 vs. AIS>10 15.0 \pm 5.2, $p<0.01$) szignifikáns különbség volt a két csoport között, tehát az inszomniásoknak kevesebb alvásciklusuk volt a másik csoporthoz képest.

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 betegcsoportunknál csupán az ébrenlét arányában és az alváshatékonyság (post hoc Sidac $p<0.05$ fiatal felnőtt vs. idős csoport) esetében volt megfigyelhető. 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, $p<0.001$). A három csoport tévedési indexe (TI) tehát a következő képen alakult: a fiatal felnőttek TI 0.22, a középkorúak TI 0.21, az idős 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 ($p=0.02$).

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 több jelentős kovariánsra történő korrekció után is. A „szociális funkciók” dimenzióban viszont, kevesebb pontot értek el az idős csoporthoz képest. Ezek a korcsoport különbségek az egyéb alvászavarban szenvedőknél nem voltak jelentősek.

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 ($p>0.4$).

3. A gyulladás és az inszomnia összefüggésének vizsgálati eredményei

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, szérumban albumin) hasonlóak voltak a "teljes klinikai populációhoz" paramétereikhez is.

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 szérumban albumin szint 40.2±3.4 g/l volt, a fehérvérsejt szám 8.2±2.4x10³/l, a szérumban IL-6 2.0 (1.2-3.2) ng/l, CRP 3.5 (1.5-5.9) mg/l, és TNF-α szintek (medián és interkvartilis távolság (IQR)) és 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 mofetil, 46%-uk takrolimuszt és 5%-uk azatioprint. A páciensek 6%-ának volt már korábban transzplantációja.

Inszomniás tünetekről a betegeink 16%-a panaszkodott. A szérumban IL-6 szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult az inszomniás (AIS≥10) betegcsoportban azokhoz képest, akik az AIS 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). A többi gyulladási marker szintjében, viszont nem volt különbség a két csoport között.

Az AIS gyenge ($\rho < |0.20|$), nem szignifikáns összefüggést mutatott minden gyulladási marker esetében. A nemek közötti különbségeket vizsgálva, azt találtuk, hogy 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±SD: 38.4±3.1 vs. 40.8±2.7 g/l; p=0.03) bizonyult az inszomniás vs a nem inszomniás nők esetében. Férfiak esetében ilyen jellegű eltérést nem mutatkozott.

KÖVETKEZTETÉSEK

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 gyulladásos paraméter (TNF- α , CRP, fehérvérsejtszám) esetében nem volt ez kimutatható.
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 állt fenn.

Az eredményeket összefoglalva tehát elmondható, hogy a telihold kapcsolata több alvási paraméterrel is szignifikánsnak bizonyult, ami számos releváns tényező statisztikai korrekciója mellett is fennállt. A bemutatott eredmények alapján megállapítható, hogy egyes

alvásparaméterek változása összefügghet a holdciklusokkal. A klinikai gyakorlatban történő alkalmazásához természetesen további kutatások szükségesek.

Az inszomniában szenvedő betegek életminőségével kapcsolatot mutató tényezőket vizsgálva megállapítható, hogy a felnőttek körében előforduló inszomniánál figyelembe kell venni az életkort is, hiszen az jelentősen befolyásolja e betegséget. Fiatal felnőttek alvással kapcsolatos elvárásai és tévedési indexük nagyobb az idősekhez képest, valamint az inszomnia szorosabb kapcsolatot mutat náluk az életminőség két kulcsterületével, az érzelmi jólét és szociális funkciók dimenzióval. 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.

A várakozással ellentétben, vesetranszplantált betegek körében, az álmatlanság és a gyulladási markerek szintje közötti összefüggés a vizsgált mintában nem volt kimutatható.

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

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, Remport 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)