

**Szubjektív és objektív paraméterek vizsgálata
vesetranszplantált betegek körében -
Az inszomniás és a depressziós panaszok, valamint a
vesefunkció összefüggése az alvásszerkezettel**

Doktori értekezés

Kovács Istvánné Dr. Rónai Katalin Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Novák Márta, PhD., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Csabai Márta, PhD., tanszékvezető egyetemi tanár

Dr. Csukly Gábor, PhD., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bereczki Dániel, DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Szakács Zoltán, PhD., osztályvezető
főorvos

Dr. Unoka Zsolt, PhD., egyetemi docens

Budapest
2017

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
I. Bevezetés	5
1.1. A vesetranszplantált betegekről általában	5
1.1.1. A krónikus vesebetegség és kezelési stádiumai	6
1.1.2. Vesetranszplantált betegek életminőségét és halálózását meghatározó tényezők	10
1.2. Az inszomnia és a depresszió	11
1.2.1. Az inszomnia definíciója	11
1.2.2. Az inszomnia gyakorisága és jelentősége	13
1.2.3. A depresszió definíciója	14
1.2.4. A depresszió gyakorisága és jelentősége	16
1.2.5. Az inszomnia és a depresszió kapcsolata	18
1.3. Az inszomniás és a depressziós panaszok vesetranszplantált betegekben	19
1.3.1. Az inszomniás panaszok jelentősége	19
1.3.2. A depressziós panaszok jelentősége	20
1.4. Az alvás	23
1.4.1. Az alvás jelentősége	23
1.4.2. Az alvásszerkezetet jellemző poliszomnográfiaival mérhető paraméterek	26
1.4.2.1. Alvási makrostruktúra	29
1.4.2.2. Alvási mikrostruktúra	31
1.4.2.2.1. A béta aktivitás	32
1.4.2.2.2. Az alfa aktivitás	33
1.4.2.2.3. A szigma aktivitás	34
1.4.2.2.4. A delta aktivitás	35
1.4.2.2.5. A théta aktivitás	36
1.4.3. Az inszomniára jellemző alvásszerkezet	36
1.4.4. A depresszióra jellemző alvásszerkezet	38
1.4.5. A vesefunkció és az alvásszerkezet kapcsolata	40
II. Célkitűzések	42
2.1. Az inszomniás panaszok és az alvási makro- és mikrostruktúra összefüggésének elemzése	42
2.2. A depressziós panaszok és az alvási makro- és mikrostruktúra összefüggésének elemzése	43
2.3. A vesefunkció és az alvási makrostruktúra közötti kapcsolat elemzése	43
III. Módszerek	44
3.1. A betegcsoport kiválasztása és az adatgyűjtés	44
3.2. Az inszomnia felmérése	46

3.3. A depresszió felmérése.....	46
3.4. Poliszomnográfias vizsgálat és az alvási makrostruktúra elemzése.....	46
3.5. Az alvási EEG teljesítmény spektrum analízise.....	48
3.6. Klinikai adatok.....	48
3.7. Alkalmazott statisztikai módszerek.....	49
IV. Eredmények.....	51
4.1. Demográfiai adatok és a vizsgálati minta alapvető jellemzői.....	51
4.1.1. Az inszomnia gyakorisága és összefüggései.....	53
4.1.2. A depresszió gyakorisága és összefüggései.....	53
4.1.3. A graftműködéssel összefüggő demográfiai jellemzők.....	55
4.2. Az alvási makrostruktúra vizsgálata.....	57
4.2.1. Az inszomniás panaszok és az alvási makrostruktúra.....	58
4.2.2. A depressziós panaszok és az alvási makrostruktúra.....	60
4.2.3. A vesefunkció és az alvási makrostruktúra.....	63
4.2.4. Az alvási makrostruktúra többváltozós elemzései.....	66
4.3. Az alvási mikrostruktúra vizsgálata.....	71
4.3.1. A kTx EEG betegcsoport alapvető jellemzőinek bemutatása.....	71
4.3.2. Az inszomniás panaszok és az alvási mikrostruktúra.....	75
4.3.3. A depressziós panaszok és az alvási mikrostruktúra.....	76
4.3.4. Az alvási mikrostruktúra többváltozós elemzései.....	76
V. Az eredmények megbeszélése.....	79
5.1. Az inszomniás panaszok összefüggése az alvásszerkezettel.....	79
5.2. A depressziós panaszok összefüggése az alvásszerkezettel.....	84
5.3. A vesefunkció összefüggése az alvásszerkezettel.....	89
VI. Következtetések.....	93
VII. Összefoglalás.....	94
7.1. Summary.....	95
VIII. Irodalomjegyzék.....	96
IX. Saját publikációk jegyzéke.....	125
X. Köszönetnyilvánítás.....	127
XI. Mellékletek.....	128
11.1. Athén Inszomnia Skála (AIS).....	128
11.2. Center for Epidemiologic Studies – Depression Scale (CES-D).....	130

Rövidítések jegyzéke

AHI: apnoe-hipopnoe index	MD: major depresszió
AIS: Athén Inszomnia Skála	MDRD formula: Modification of Diet in Renal Disease formula
BNO: Betegségek Nemzetközi Osztályozási rendszere	NREM alvás: non-REM alvás
CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression Skála	OSA: obstruktív alvási apnoe, obstructive sleep apnea
CKD: krónikus vesebetegség, chronic kidney disease	PLMD: periodikus lábmozgászavar, periodic limb movement disorder
CKD-EPI formula: Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration formula	PLMI: periodikus lábmozgás index
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	Process C: Cirkadián folyamat
EEG: elektroenkefalográfia	Process S: Alvásfolyamat
eGFR: estimated, becsült GFR	Process W: Ébrenlét folyamat
EMG: elektromiográfia	PSG: poliszomnográfia
EOG: elektrookulográfia	REM alvás: rapid eye movement alvás
ESKD: végstádiumú veseelégtelenség, end-stage kidney disease	RLS: nyugtalan lábak szindróma, restless legs syndrome
GABA: γ amino-vajsav	SD: standard deviáció
GFR: glomerulus filtrációs ráta	SE: alváshatékonysági index, sleep efficiency
ICD: International Classification of Diseases	SOL: alvási latencia, sleep onset latency
ICSD: International Classification of Sleep Disorders	SWS: lassú hullámú alvás, slow wave sleep
IS: immunszuppresszív	TST: teljes alvásidő, total sleep time
IQT: interkvartilis tartomány	vs: versus
	WASO: elalvás utáni ébrenlét ideje, wake after sleep onset

I. Bevezetés

1.1. A vesetranszplantált betegekről általában

A krónikus vesebetegségben (chronic kidney disease: CKD) szenvedő betegek száma társadalmunkban igen számottevő, amelynek oka egyrészt az életfenntartó kezelési lehetőségek (a dialízis és a transzplantáció) elérhetősége, másrészt a CKD-hez vezető alapbetegségek (magasvérnyomás, cukorbetegség) növekvő előfordulása, illetve az ezen alapbetegségekben szenvedő egyének javuló életkilátásai [1, 2]. Az Egyesült Államokban a CKD előfordulása az elmúlt évtized adatai alapján 13,6 %-ra tehető a végstádiumú veseelégtelenség (end-stage kidney disease – ESKD) prevalenciája nélkül [3]. Ugyanitt a ESKD-vel kezelt betegek száma meghaladja a 600 000 főt, és ez a szám növekvő tendenciát mutat [4], főleg, mivel a vesepótló kezelésben részesülő betegek túlélése növekszik [4]. A transzplantációs várólistán szereplő vesebetegek száma mintegy ötszöröse volt a 2013-ban elvégzett vesetranszplantációk számának az Egyesült Államokban [3].

Hazánkban a krónikus vesebetegek száma óvatos becslések szerint is 6-800 000 fő, mások inkább 1 millióra becsülik a CKD-vel élő betegek számát [2]. A 2000-es évek első évtizedében az akut vagy krónikus vesekárosodás miatti dialíziskezelésben részesülő betegek száma folyamatos növekedést mutatott, 2009-re pedig meghaladta a 10 000 főt [5]. Az elmúlt évtizedben évente átlagosan 250-300 vesetranszplantációt végeztek Magyarországon [6]. Ebben az időszakban a transzplantációs várólistán lévő betegek száma fokozatosan csökkent [5], melynek hátterében számos tényező állhatott. Ismert például, hogy a dialíziskezelésben részesülő betegek egyre idősebbek és „betegebbek”, és ez esetükben megakadályozza a transzplantációs várólistára kerülést [5].

A 2000-es évek második évtizedében Magyarország Eurotransplanthoz való csatlakozása új lehetőséget teremtett a transzplantációban. 2014-ben hazánkban már 376 betegnél került sor vesegraft beültetésére [7]. Ezen belül folyamatosan nő az élődonoros transzplantációk száma is [7]. A vesetranszplantáció elérhetősége Magyarországon több évtizedes múltra tekint vissza, 2012-re pedig már valamivel több mint 6000 veseátültetés történt hazánkban, és hozzávetőlegesen 3000-en éltek transzplantált vesével [8].

1.1.1. A krónikus vesebetegség és kezelési stádiumai

A CKD definíciója a Nemzeti Vese Alapítvány (National Kidney Foundation, Egyesült Államok) szerint a vesék szerkezetbeli vagy működésbeli károsodása miatt létrejövő vesefunkció csökkenés, amely legalább három hónapja fennáll. A vese kiválasztó-, anyagcsere- és endogén funkciójának csökkenése esetén a szervezet jó ideig még képes kompenzálni, így a CKD kialakulása és súlyosbodása gyakran lassú, észrevétlen folyamat, amely olyan, nem specifikus tüneteket produkál, amelyek könnyen elkerülhetik a páciens vagy akár a kezelőorvos figyelmét is. Egy 2005-ös amerikai vizsgálat szerint a betegek mintegy négyötödének még közepesen súlyos CKD esetén sincs tudomása a vese károsodásáról, így igen gyakran már csak az ESKD kialakulásakor értesülnek a betegségről [9].

A vese legfontosabb élettani funkciója a vizelet kiválasztása. A vizeletképzés folyamata során az első lépés a veseglomerulusokban történő filtráció. A képződött filtrátum a későbbiekben a vese tubuláris rendszerében módosul, majd további reabszorpció és szekréció útján alakul ki a vizelet végső összetétele. A vese működésének hatásfokát a glomerulus filtrációs rátával (GFR) írhatjuk le, amely megmutatja, hogy percentként hány milliliter vér filtrálódik a vese glomerulusokban.

A vesefunkció kiszámítására a klinikai gyakorlatban egy endogén anyagot, a kreatinint használják [10, 11]. A kreatinin a vázizom foszfo kreatin anyagcseréjének végterméke, amelynek napi képződése állandó a szervezetben. Az anyagról ismert, hogy nemcsak filtrációval, hanem (a plazmakoncentrációtól függő mértékben) szekrécióval is kiválasztódik a vizeletbe, ennek ellenére a becsült GFR (estimated GFR, eGFR) értékének meghatározására ma is széleskörűen használják, mert nem kell idegen anyagot juttatni a szervezetbe. A vér kreatinin koncentrációja alapján tehát az eGFR érték kiszámítható, a kiszámításhoz különböző képletek állnak rendelkezésre. Leggyakrabban a Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration (CKD-EPI) [10] és a Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [11] formulákat használják.

CKD-ben az eGFR alapján 5 stádiumot különböztetünk meg. A jelenleg érvényes nemzetközi felosztás (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guideline) az 1. táblázatban látható. Az 5. stádium az ESKD állapota, amelynek terápiája élethosszig tartó vesepótló kezelést (dialízist vagy transzplantációt) jelent. A CKD

fennállása és progressziója speciális élethelyzetet teremt a betegek számára. A továbbiakban áttekintjük a betegséghez kapcsolódó különböző fázisokat (1. ábra).

1. táblázat A krónikus vesebetegség stádiumai

CKD: krónikus vesebetegség; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; ESKD: végstádiumú veseelégtelenség

CKD stádium	eGFR (ml/perc/1,73m²)	
1. stádium	90 feletti	+microalbuminuria
2. stádium	60-90	+microalbuminuria
3. stádium	30-60	
4. stádium	15-30	
5. stádium = ESKD	15 alatti	

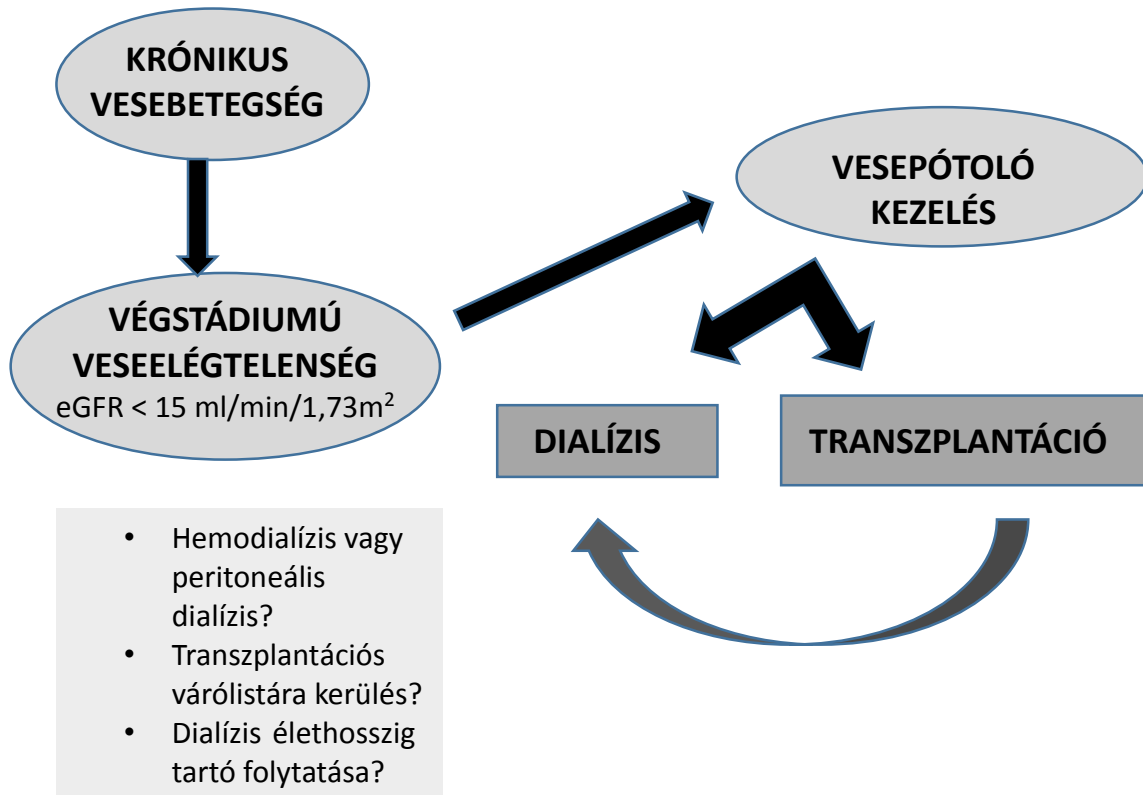
Az első „állomás” a CKD diagnosztizálása, amelyet követően a páciensek a korábban (általában az alapbetegség miatt) szedett gyógyszereik mellé továbbiakat kaphatnak, illetve diétás és életvezetési változtatásokat ajánlanak bevezetésre (1. ábra). A komplex rizikócsökkentő terápia és az életmód változtatás kedvező esetben a CKD progressziójának lassítását eredményezheti. Mindennek a megvalósítása ugyanakkor nem könnyű, és sokoldalú támogatást feltételez a beteg környezete és az ellátórendszer részéről is.

A tudomány mai állása szerint a CKD sajnos nem gyógyítható, így az 5. stádium, az ESKD kialakulása, nagyon jelentős állomás a betegség progressziójában és a betegek (valamint családtagjaik) életében. A betegeknek ilyenkor egyrészt reménykeltő az, hogy van további megoldás a vese egyes alapvető funkcióinak pótlására, emellett azonban valószínűleg nem látható, nem fogható fel előre, hogy milyen terhet fog jelenteni a bevezetésre kerülő vesepótló kezelés.

A vesepótló kezeléseknél jelenleg két modalitása ismert: a dialízis és a vesetranszplantáció. Dialízist elsőként sikeresen 1945-ben Willem Kolff alkalmazott, az első sikeres vesetranszplantáció 1954-ben pedig Joseph Murray nevéhez köthető. E két módszer fejlődése és széleskörű elérhetősége az utóbbi több, mint fél évszázadban

lehetővé tette, hogy az ESKD kialakulása után a vesebetegek még hosszú évtizedeket éljenek. Azonban a kezelések nagyfokú invazív természetéből adódóan sok új és nehéz kérdés, illetve dilemma vetődik fel.

Ha a művesekezelés elindításra kerül, a kezeléssel töltött idő teljesen átalakítja a betegek életritmusát, munkaképességét, társas szerepeit, tágabb szociális és szűkebb családi életét. Hemodialízis esetén a kezelés hazánkban általában heti 3-4 alkalommal kezelésenként 4-5 órát jelent, amit a betegek a dialízisállomáson töltenek. Emellett az ESKD-re jellemző urémiás tünetek sem feltétlen múlnak el maradéktalanul, ami szintén befolyásolja a betegek életvitelét.



1. ábra A krónikus vesebetegség különböző kezelési stádiumai

A peritoneális dialíziskezelésben részesülők nagyobb szabadsággal rendelkeznek, hiszen ezt a kezelési fajtát a betegek az otthonukban végezhetik. Azonban ez a kezelési modalitás is igen megterhelő a betegek számára, főleg, mivel otthoni dialízis esetén a betegnek magának vagy egy családtagnak kell megtanulnia a kezelés

elvégzését, és ezzel jórészt átvenni a kezelőszemélyzet szerepét. Az ilyen jellegű aktív részvétel a döntésben (a modalitás kiválasztása) vagy a kezelésben (a peritoneális dialízis elvégzése, a megfelelő technikai és higiéniai feltételek otthoni megteremtése) a korábbiakban esetleg fennálló passzív betegszereppel ellentétben egy teljesen más hozzáállást igényel, amelynek hiányában az otthoni kezelés nem lehet hosszú távon sikeres.

Azok a betegek, akik az ESKD diagnózisakor és a kivizsgálások után vesetranszplantációra alkalmasnak bizonyulnak, várólistára kerülnek. Ez a lehetőség természetesen reményre ad okot, miszerint a dialíziskezelést nem kell élethosszig folytatni. Magyarországon átlagosan 4 év várakozás után a várólistán lévő betegekbe általában holttestből származó vesét ültetnek be. Emellett természetesen lehetőség van a ritkábban megvalósuló élődonoros transzplantációra is.

A legtöbb veseátültetésben részesülő beteg a veseátültetés előtt tehát hosszú ideig áll dialíziskezelés alatt, s a transzplantációra való várakozás állandó készültséget jelent. Emellett a beavatkozástól való aggodalom, majd a transzplantáció bekövetkeztével a műtéti megterhelés, az idegen szerv testi és pszichés integrációja, az újabb gyógyszerek (például az élethosszig tartó immunszuppresszív; IS kezelés) és azok mellékhatásai mind-mind további nehézségeket támaszthatnak.

A köztudatban a vesetranszplantált pácienseket gyakran „egészségesnek” tekintik, pedig az IS gyógyszerek mellett számos társbetegség (jórészt a CKD okai vagy szövődményei) miatt is gyógyszeres kezelés alatt állnak. Általában a beültetett vese funkciója sem éri el az egészségesekére jellemző GFR értéket. Emellett a CKD és a korábbi dialíziskezelés szövődményei is „nyomot hagynak” szervezetükben.

Sajnos az is előfordul, hogy egy vesetranszplantált beteg idővel a graft elégtelensége vagy kilökődése miatt dialízisre kerül vissza. Ez az időszak különösen nehéz a betegek életében, amely során a kontrollvesztettség érzése, a halandósággal való közvetlen szembesülés talán még inkább előtérbe kerül, mint a korábbiakban [12]. Ahogy a megelőző dialíziskezelés ideje alatt, így ilyenkor is felmerülhet a dialíziskezelés megszüntetése és a palliatív kezelés lehetősége [13]. A betegség visszafordíthatatlanságával való szembesülés miatt a betegek gondolkodásában előtérbe kerülnek a halállal kapcsolatos gondolatok, az élet értelmét kutató, spirituális és egzisztenciális kérdések [14].

A betegek egy részénél, főleg, akiket a kivizsgálások során a vesetranszplantációra nem találtak alkalmasnak, felmerül a konzervatív ellátás biztosítása a dialíziskezelés helyett. Ez a kezelési forma idősebb és rosszabb állapotú betegek esetén akár kedvező is lehet az életminőségre [15], amely például abban is megnyilvánul, hogy egy vizsgálatban a dializált és a dialíziskezelést el nem kezdő betegcsoportokban a kórházon kívül eltöltött idő hasonlóan bizonyult [16]. Egy 2010-ben készült kanadai kérdőíves felmérés meglepő eredményei szerint a dialíziskezelésben részesülő vesebetegek mintegy 61 %-a megbánta, hogy a krónikus veseptlő kezelésbe korábban belekezdett [17].

1.1.2. Vesetranszplantált betegek életminőségét és halálozását meghatározó tényezők

A CKD speciális lefolyásának és a kezelési stádiumok jellemzőinek áttekintése után érthetővé válik, hogy a szokásos klinikai és laboratóriumi markerekkel a betegek állapota csak részlegesen írható le, s a különböző kezelési modalitások összehasonlítása során nagy szerep jut a betegek szubjektív állapot-percepcióját is megjelenítő egészséggel kapcsolatos életminőségnek. Mivel az ESKD kezelése, akár dialízisről, akár transzplantációról beszélünk, igen invazív, ezért sok esetben a kezelés életminőségre kifejtett hatása is jelentős mértékű lehet.

Az életminőséget befolyásoló tényezők közül vesebetegekben a következők bizonyultak a leginkább lényegesnek: a beteg kora, neme, szociális tényezők, a kezelési modalitás fajtája és hatékonysága, a tápláltsági állapot, a depresszió, az alvászavarok, az anémia és más társbetegségek jelenléte [18, 19]. Azt, hogy az alapbetegség vagy a különböző társbetegségek milyen mértékben befolyásolják az egyén életminőségét, a pszichológiai tényezők (például személyiség, coping stratégiák, depresszió fennállása) és a szociális faktorok (társas támogatás, szociális státusz, kulturális és vallási háttér) is nagyban meghatározzák [19-21]. Ugyanakkor a fennálló társbetegségek között számos kezelhető kórképet találunk (alvászavarok, depresszió, anémia), ezek felismerése és megfelelő kezelése javíthatja a betegek életminőségét [22].

A dialíziskezelés alatt álló betegek éves mortalitása az Egyesült Államokban is mintegy 20-25 % [23]. A vesetranszplantált betegek működő vesegrafttal való 10 éves túlélése azonban az 1990-es évek végére meghaladta a 86 %-ot [24]. Ennek ellenére a

transzplantált betegek életkilátása rosszabb az átlagpopulációnál, ami elsősorban a kardiovaszkuláris betegségek, fertőzések és tumorok magasabb előfordulásával magyarázható [25-27].

Az ESKD-ben a szomatikus tényezők (magas életkor, diabétesz és egyéb társbetegségek) mellett számos pszicho-szociális faktor (depresszió, szorongás, alvászavarok, szociális támogatás hiánya és a páciens saját egészségi állapotáról alkotott szubjektív véleménye) is összefüggésben áll a halálozással [28, 29]. Emellett vizsgálatok igazolják, hogy az öngyilkosság prevalenciája dializált [30, 31] és vesetranszplantált [24, 32] betegek körében is sokkal magasabb, mint az átlagpopulációban. Az öngyilkossági gondolatok, a gyász, a veszteségélmény egy esetleges rejekció és a dialízisre való visszakerülés időszakában különösen veszélyezteti a vesetranszplantált betegeket [12].

Összességében a vesetranszplantált páciensek életkilátása, morbiditása és életminősége is jobb dializált betegtársaikénál [24, 33, 34], ezek miatt jelenleg a legkedvezőbb vesepótoló kezelésnek a vesetranszplantációt tekinthetjük.

1.2. Az inszomnia és a depresszió

1.2.1. Az inszomnia definíciója

Az Alvászavarok Nemzetközi Osztályozási Rendszere (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) 3-as kiadása 2014-ben került bevezetésre [35], az alvászavarok osztályozására 6 fő kategóriát használ, amelyek közül az egyik az inszomnia. Az alvászavarokat ezen kívül a Betegségek Nemzetközi Osztályozási rendszere (BNO, International Classification of Diseases, ICD) [36] és a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) V-ös kiadása [37] is magában foglalja, ezen kritériumrendszerek lényegében hasonlóak az ICSD-3 inszomnia leírásához.

Az ICSD-3 alapján az inszomnia olyan alvászavar, amely éjszakai és nappali tünetekkel is jár, és az éjszakai alvás panasz az alváshoz megfelelő körülmények megléte ellenére jön létre. Az éjszakai panaszok a következők lehetnek: késleltetett elalvás (elalvási inszomnia), gyakori felébredések (átalvási zavar), korai felébredés és rossz alvásminőség (nem pihentető alvás) [38, 39]. A nappali panaszok között a betegek gyakran említik a fáradtságot, az álmodást, a hangulatzavart, a szorongást, a stresszel teli mindennapokat, beszámolnak koncentrációs nehézségekről, munkahelyi

teljesítőképesség csökkenésről, motiválatlanságról és lehangoltságról is [40] (2. táblázat).

2. táblázat Az inszomnia tünetei az ICSD-3 alapján

Éjszakai tünetek	Nappali tünetek
Késleltetett elalvás	Fáradtság
Gyakori felébredések	Álmosság
Korai felébredés	Hangulatzavar, lehangoltság
Rossz alvásminőség	Szorongás
	Koncentrációs nehézségek
	Teljesítmény csökkenés
	Motiválatlanság
Az alvási probléma annak ellenére jelentkezik, hogy a páciensnek rendelkezésére állnak a pihentető alváshoz szükséges környezeti feltételek.	

Az időbeli lefolyás alapján az inszomniának két típusa van. Rövid fennállású inszomniáról (más elnevezések szerint: átmeneti, akut, tranziens vagy stressz-alapú inszomnia) beszélünk a 3 hónapnál rövidebb ideig fennálló tünetek esetén. Krónikus inszomniáról pedig a 3 hónapnál régebb óta fennálló, hetente legalább 3-szor jelentkező panaszok esetében van szó. A korábbi nevezéktanban szereplő primer/szekunder kategóriák, illetve a komorbid inszomniákat a jelenlegi nevezéktan egy kategóriában tárgyalja [35].

A primer és a szekunder inszomniák megkülönböztetése a korábbiakban igen problematikus volt, hiszen egy fennálló társbetegség esetén nagyon nehéz volt feltárni az ok-okozati összefüggéseket, s az inszomnia „szekunder” formájának diagnózisakor az alvásproblémákra gyakran nem fordítottak kellő figyelmet, nem kezelték őket [41]. Habár a „komorbid inszomnia”, mint önálló kategória, a jelenleg érvényes ICSD-ben nem szerepel, az inszomnia más betegségekkel való komorbiditásának egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak.

1.2.2. Az inszomnia gyakorisága és jelentősége

Az inszomniás tünetek specifikus felmérésére az elmúlt évtized folyamán fejlesztettek ki olyan struktúrált interjút, illetve kérdőívet (SLEEP-EVAL [42], Athén Inszomnia Skála: AIS [43, 44]) amelyek az inszomnia diagnosztikus kritériumain alapultak. Ezek segítségével lehetővé vált a betegség pontosabb prevalenciájának meghatározása nagy elemszámú epidemiológiai vizsgálatokban.

Az inszomnia betegség prevalenciája igen magas, különböző tanulmányok szerint az átlagnépesség 8-47 %-nak vannak inszomniás panaszai [45-48]. A krónikus inszomnia prevalenciája az átlagpopulációban 5-10 % [49, 50]. Munkacsoportunk 2004-es felmérése alapján a magyar lakosság 47 %-a említett legalább egy inszomniás panaszt, az inszomnia diagnosztikus kritériumát kielégítő tünetegyüttesről pedig 9 %-uk számolt be [46]. Az inszomnia előfordulása másfél-kétszer gyakoribb nők, mint férfiak körében, emellett az életkor előrehaladtával is nő az inszomniás panaszok gyakorisága [51]. Becslések szerint a krónikus inszomnia mintegy negyede tekinthető önálló, primer formának, a fennmaradó 75 % valamilyen más betegséggel együtt jelentkezik, tehát komorbid inszomniának tekinthető [52].

Az inszomnia szubjektív súlyosságát és klinikai jelentőségét leginkább a nappali tünetek határozzák meg. A leggyakoribb nappali tünetek a következők: nappali álmoság, fáradtság, nyomott hangulat, szorongás, ingerlékenység, kevés energia, memóriazavar, figyelem- és koncentrációzavar, pszichomotoros és kognitív zavar [40, 53]. Az inszomniások körében gyakori panasz a pszichomotoros és kognitív deficit [54], azonban előfordul, hogy objektív tesztekkel a diszfunkciót nem lehet kimutatni [55]. A szorongás is igen gyakori panasz inszomniában, emellett az inszomnia jelenléte szignifikáns összefüggésben áll a szorongásos zavarok előfordulásával [56, 57].

Az inszomnia betegség társadalmi hatása igen sokrétű, hiszen a szociális kapcsolatok megromlása vagy a munkahelyi teljesítménycsökkenés egyaránt az inszomnia következményei közé sorolhatók [58]. A járműbalesetek gyakoriságának növekedéséről úgyszintén beszámoltak az inszomniával kapcsolatban [58]. Egyes vizsgálatok szerint az inszomnia fennállása rosszabb életminőséggel jár együtt [59], növelheti a morbiditást és a mortalitást [60], és emellett az egészségügyi szolgáltatások nagyobb mértékű igénybevételével is összefügg [46].

Ismert, hogy inszomniás betegekben különböző betegségek gyakrabban fordulnak elő, úgymint a krónikus fájdalom [61], a magasvérnyomás [62], a kardiovaszkuláris betegségek [63] és a cukorbetegség [64]. Emellett az inszomniás panaszok fennállása esetén a családorvosi ellátás mintegy 50 %-ában, a pszichiátriai gyakorlatban pedig ennél jóval gyakrabban jelen van valamilyen komorbid megbetegedés [52, 65].

Sajnos az inszomniás panaszok gyakorisága és jelentősége ellenére az inszomnia általában kezeletlen marad mind a pszichiátriai, mind a szomatikus orvosi gyakorlatban [66]. Újabb vizsgálatok szerint az inszomniás panaszok célzott kezelése számos esetben jótékonynak bizonyult, amely megnyilvánult nemcsak az inszomniás panaszok javulásában, hanem akár az alapbetegség javulásában, annak jobb prognózisában és a jobb életminőségben is [67, 68].

1.2.3. A depresszió definíciója

A depresszió olyan kórkép, amely pszichés és testi tünetekkel is jár. A jelenleg érvényben lévő DSM-V kritériumok [37] szerint a depressziós zavarok közé 6 különálló kategóriát sorolunk: a major depresszív zavart (major depresszió, MD), a tartósan fennálló depresszív zavart (perzisztens depresszió, disztímia), a premenstruális diszfóriás zavart, a gyógyszer-, vagy szerhasználat folytán kialakuló, illetve a más szomatikus vagy neurológiai betegség talaján kialakuló depressziót és végül a gyermekkori depressziókat.

A depressziós zavarok diagnózisának felállítása strukturált vagy félig-strukturált klinikai interjú során történik. A depresszió tünetei között szerepelnek fő és társuló tünetek (3. táblázat). Fő tünetek közé soroljuk a levert hangulatot és az érdeklődés, öröme való képesség csökkenését. Ezek a fő tünetek súlyos fokú depresszió esetén további négy jellemző tünettől együtt legalább két héten át fennállnak. A társuló tünetek közé tartoznak az étvágytalanság, vagy fogyás, az alvás zavarai (inszomniás tünetek, esetleg hiperszomnia), a fáradtság, pszichomotoros változások, büntudat, csökkent koncentrációs képesség, esetleg döntési képtelenség, valamint a halállal és az öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok. Súlyos fokú depresszió, major depresszió (MD), akkor áll fenn, ha ezek a tünetek olyan mértékűek, hogy rossz hatással vannak az

egyén társas kapcsolataira, életvezetésére, emellett nem következményei más szomatikus betegségnek vagy gyógyszer, esetleg más szer használatának [37].

3. táblázat A depresszió tünetei a DSM-V kritériumok alapján

Major depresszió	Perzisztens depresszió
Fő tünetek: <ul style="list-style-type: none"> • Levert hangulat • Öröme való képesség hiánya 	Fő tünet: <ul style="list-style-type: none"> • Levert hangulat
Társuló tünetek: <ul style="list-style-type: none"> • Étvágytalanság, fogyás • Inszomnia vagy hiperszomia • Fáradtság • Pszichomotoros változások • Bűntudat • Csökkent koncentrációs képesség, döntési képtelenség • Halállal, öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok 	Társuló tünetek: <ul style="list-style-type: none"> • Étvágytalanság vagy nagy étvágy • Inszomnia vagy hiperszomia • Fáradtság • Alacsony önértékelés • Csökkent koncentrációs képesség, döntési képtelenség • Reménytelenség
Minimum 1 fő tünet + minimum 4 társuló tünet	1 fő tünet + minimum két társuló tünet

A depressziós zavar krónikus variánsa a disztímia (az új nevezéktan szerint a tartósan fennálló depresszív zavar) és a krónikus MD (major depresszív zavar). A krónikus formákban a levert hangulat és a depresszióra jellemző más egyéb tünetek legalább két éven keresztül fennállnak, de disztímia esetén nem folyamatosan, hanem (legfeljebb 2 hónapig tartó) tünetmentes időszakokkal váltakozva. MD esetén a tünetek folyamatos fennállása a jellemző. Disztímiában általában nem jellemzőek az öngyilkossági gondolatok, a bűntudat, valamint a pszichomotoros változások, jellemző tünet lehet azonban a reménytelenség [37].

1.2.4. A depresszió gyakorisága és jelentősége

A depresszió felismerésére és/vagy a depressziós panaszok súlyosságának felmérésére a strukturált vagy félig-strukturált interjú mellett több önkitöltős kérdőív is rendelkezésre áll. A legismertebbek ezek közül a Beck skála (Beck Depression Inventory [69]), a CES-D skála (Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale [70]), a Geriátriai Depresszió Skála (Geriatric Depression Scale [71]), a Kórházi Szorongás és Depresszió Skála (Hospital Anxiety and Depression Scale [72]), a Patient Health Questionnaire-9 [73] és a Zung kérdőív [74]. Az önkitöltős kérdőívek nagy előnye, hogy nem igényelnek különösebb jártasságot a segítő személyzet, illetve a kiértékelést végzők részéről. Nagy elemszámú epidemiológiai vizsgálatokban az egyik legelterjedtebb a CES-D skála használata, amely a különböző populációkban (átlagpopuláció, krónikus vagy kórházi kezelés alatt álló beteg), illetve kultúrákban (amerikai, európai, közel- és távolkeleti), idősebb és fiatalabb korcsoportokban is kiválóan használható [75, 76].

A hangulatzavarok a leggyakoribb és legjelentősebb pszichés problémák közé tartoznak és óriási népegészségügyi problémát jelentenek. Az Egészségügyi Világszervezet becslése szerint világszerte több, mint 350 millió ember érintett, és közülük kevesebb, mint felük részesül kezelésben [77]. Egy 2004-es keresztmetszeti vizsgálatban a depresszió prevalenciája 3,2 % volt 60 ország adatainak elemzése alapján [78], egy európai vizsgálat szerint az MD gyakorisága férfiaknál 2,6 % , nőknél 5,0 %-nak bizonyult [79]. Magyarországi adatok alapján a 2002-es Hungarostudy felmérés szerint a 18 évnél idősebb népesség 27,3 %-a panaszkodott depressziós tünetekről, emellett klinikai depresszió 12,9 %-ban, súlyos depresszió pedig 7,3 %-ban volt jelen [80].

A depresszió gyakorisága az utóbbi évtizedekben több vizsgálat szerint is növekvő tendenciát mutatott [81, 82]; egy 2006-os amerikai felmérés szerint egy évtized alatt a depresszió prevalenciája 3,33 %-ról 7,06 %-ra növekedett [83]. Ez a drámai növekedés a különböző korcsoportokban és mindkét nemből megfigyelhető volt, és csupán egyes etnikai csoportokban volt részlegesen magyarázható például a szerhasználat növekedésével. A szerzők szerint lehetséges, hogy különböző környezeti tényezők gyors megváltozása okozza ezt a tendenciát, illetve elképzelhetőnek tartják azt is, hogy a depresszió (például média kampányoknak is köszönhető) növekvő ismertsége

folytán a 2000-es évek elejére a lakosság nagyobb hajlandósággal beszélt a depressziós panaszairól, mint egy évtizeddel korábban.

A depresszióból adódó betegségteher más kórképekkel való összehasonlításban 2000-ben a negyedik helyet foglalta el [78], 2010-re már az első helyre sorolták [84]. Mindezek miatt a depressziót ma népegészségügyi prioritásnak tekintik, amelynek költsége egyes becslések szerint az Egyesült Államokban 83 milliárd dollárra [85], Európában pedig 118 milliárd euróra tehető [86].

A depressziós panaszok általában gyakoribbak a nők körében, a panaszok súlyossága összefügg az alacsonyabb iskolai végzettséggel, illetve jövedelemmel és a családi állapottal is [87]. A depressziós panaszokkal rendelkező páciensek jellemzően nagyobb arányban veszik igénybe az egészségügyi szolgáltatásokat [88]. Emellett ismert, hogy számos nem-pszichés betegség fennállása esetén a depresszió és a depressziós panaszok gyakorisága magasabb, mint az átlagpopulációban [89, 90]: például cukorbetegségben, rákos megbetegedésben, Parkinson-kórban [89, 90], kardiovaszkuláris megbetegedésekben [91], asztmában [92], psoriasis fennállása esetén [93], illetve epilepsziában [94].

A depresszió fennállásának negatív hatása az adott krónikus betegségekben megvalósulhat egyrészt azért, hogy a szomatikus betegség negatív hatásaihoz (például fájdalom) a páciens jóval kevésbé képes alkalmazkodni, emellett gyakrabban fordul elő az egészségre káros életvezetési szokás [89]. Továbbá a krónikus betegség terápiajának betartására is negatív hatása van a depressziós panaszok fennállásának [89]. Természetesen mindezek mellett biológiai útvonalak is felmerülnek az adott betegség és a depresszió közös fennállásának hátterében, ezek között specifikusan a szívfrekvencia variabilitás vagy a vérlemezke aggregáció megváltozását, a magasabb koncentrációjú gyulladáshoz köthető markerek jelenlétét vagy a metabolikus rendszer megváltozott működését említhetjük [89].

A depresszió legsúlyosabb következménye az öngyilkosság. Számos vizsgálatban leírták, hogy az átlagpopulációban az öngyilkossági gondolatok és az öngyilkosság összefügg a depresszió fennállásával, valamint a súlyosabb depressziós panaszokkal [95-97]. Célzott prevencióval azonban ez a súlyos következmény megelőzhető. A közelmúltban a depresszió szűrésének segítségével az öngyilkossági mutatók csökkenését lehetett kimutatni egy 2 éves prevenció program keretében [98].

Felmerül, hogy hasonló jótékony hatása lehet a depresszió szűrésének és kezelésének különböző szomatikus betegségekhez társuló depresszió esetén is, amellyel összefüggésben az öngyilkosság rizikójának növekedése szintén kimutatható [99-102].

1.2.5. Az inszomnia és a depresszió kapcsolata

Az inszomnia és a depresszió tehát igen gyakran járnak együtt más pszichiátriai vagy szomatikus betegséggel, emellett közös fennállásuk (inszomniával komorbid depresszió) szintén igen gyakori és kitüntetett jelentőséggel bír. Számos vizsgálat megerősíti, hogy a depresszió az inszomniával leggyakrabban együtt járó komorbid megbetegedés [38, 67, 103]. Egy korai vizsgálatban az inszomniás betegek 14 %-a volt depressziós és 8,6 %-ukban disztímia volt jelen [65]. Egy másik vizsgálatban fiatal felnőttkorban mérték fel az inszomnia élettartam prevalenciáját, az inszomniában érintett személyek 31,1 %-ában volt jelen MD, míg nem inszomniás személyekben a depresszió gyakorisága 2,7 %-nak bizonyult [103]. Egy nemrég meta-analízis szerint a nem depressziós alanyok körében az inszomnia jelenléte kétszeresére növelte a későbbi depresszió kialakulásának esélyét [104]. A legtöbb vizsgálat szerint az inszomniás panaszok kialakulása általában megelőzi vagy egyidőben lép fel a depresszió megjelenésével [67, 105]. Megfigyelték továbbá, hogy a perzisztáló inszomniás panaszok után gyakoribb a depressziós relapszus [105].

Az említettek miatt a két betegség együttes fennállásának hátterében felmerülnek oksági összefüggések. Valószínűnek látszik, hogy az inszomniás panaszok megjelenése valamilyen mechanizmussal befolyásolja a depressziós panaszok megjelenését. Az oksági kapcsolat teoretikusan lehet direkt, vagy indirekt. Az előbbit támaszthatja alá, hogy egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban 6 napos alvásmegvonással a depresszióban is jellemző szomatikus változásokat lehetett létrehozni [106]. Indirekt oksági kapcsolat állhat fent a két kórkép között például az inszomniához kapcsolódó éjszakai vagy nappali panaszok révén is, mivel ezek megteremtik a lehetőséget, hogy a tanult tehetetlenség kialakulhasson, így a páciens egyre kevésbé tud megküzdeni az érzelmi distresszt okozó helyzetekkel [107]. Indirekt kapcsolat az inszomnia kezelésekor alkalmazott benzodiazepin altatószerek miatt is fennállhat, amelyek hozzájárulhatnak a depresszió kialakulásához [108]. Továbbá elképzelhető, hogy az inszomniás és a depressziós kórképek közös okokra; genetikai vagy környezeti

rizikófaktorokra, esetleg valamilyen közös idegrendszeri mechanizmusra vezethetők vissza [105]. Ez utóbbi lehetőségre az inszomniára és a depresszióra jellemző alvásszerkezet tárgyalásakor még visszatérek.

1.3. Az inszomniás és a depressziós panaszok vesetranszplantált betegekben

Az életminőséggel kapcsolatos kutatások irányították munkacsoportunk figyelmét a krónikus vesebetegek körében is jelen lévő alvással és depresszióval kapcsolatos panaszokra [18, 19, 109-112]. Munkacsoportunk korábbi vizsgálatai során az inszomniás és a depressziós panaszok előfordulását mérte fel vesetranszplantált betegek körében [111, 113]. Az inszomniás és a depressziós panaszok ebben a betegcsoportban is igen gyakorinak bizonyultak és egymással összefüggést mutattak [113].

A leggyakoribb alvással kapcsolatos betegségek között az inszomnián kívül az obstruktív alvási apnoét (obstructive sleep apnea, OSA), a nyugtalan lábak szindrómát (restless legs syndrome, RLS) és a periodikus lábmozgászavart (periodic limb movement disorder, PLMD) említhetjük. Ezek a betegségek szintén gyakoriak krónikus vesebetegek körében, jelen irodalmi áttekintésben azonban csak az inszomniával kapcsolatos kutatásokkal foglalkozom részletesebben.

1.3.1. Az inszomniás panaszok jelentősége

A vesetranszplantált betegek több, mint fele ítéli rossz minőségűnek az alvását [114]. Munkacsoportunk korábbi felmérése szerint az átlagpopulációhoz képest másfélszeres volt azon betegek aránya, akik legalább egy inszomniás panaszt említettek [113]. Egy 2017-ben közölt tanulmány szerint a vesetranszplantált betegek közel 30 %-a bizonyult inszomniásnak egy kérdőíves felmérés alapján [115].

Dialíziskezelés alatt álló vesebetegekben az inszomniás panaszok 30-50 %-ban vannak jelen [114, 116], hazai adataink a dializált betegek 49 %-ánál jeleztek inszomniás tüneteket [117], amelyek jelenléte rosszabb életminőséggel és megnövekedett betegségterhellel járt. Hazai keresztmetszeti tanulmányunkban az inszomnia gyakorisága alacsonyabb volt transzplantált betegek körében, mint dializáltakban (8 % versus [vs] 15 %) [113]. Egy újabb vizsgálatban azonban az

inszomniás panaszok szignifikánsan súlyosabbnak bizonyultak vesetranszplantált betegek körében, mint dializált betegek esetében [115].

Az inszomniás panaszok és a rossz minőségű alvás vesetranszplantált betegekben összefüggésben áll a fáradtsággal [118], a depresszióval [113, 115], a fájdalommal, a poszt-traumás panaszokkal [115] és az alacsonyabb életminőséggel [113, 114, 119]. Hazai vizsgálatunkban a pszichés distressz, az RLS és az OSA szindróma jelenléte, a társbetegségek növekvő száma, valamint az anyagi helyzet az inszomnia független és szignifikáns prediktorai voltak [113].

Az alvással kapcsolatos panaszok eredete ebben a betegcsoportban igen sok tényezővel függhet össze: a szorongással, a rejekciótól való félelemmel, a csökkenő graftműködéssel, az alvásregulációban szereplő mediátorok megváltozott metabolizmusával, az IS kezeléssel és más gyógyszerekkel [120]. Az alvással kapcsolatos betegségek természetesen fennállhatnak már a vesetranszplantáció előtt, de kialakulhatnak a műtét után is.

A klinikai gyakorlatban az inszomnia diagnózisát vesetranszplantált betegekben a klinikai interjú alapján állíthatjuk fel [120]. Az inszomnia kezelése lehet farmakológiai vagy pszichoterápiás, amelyek hatásosságáról vesebeteg populációban kevés adat ismert. Egy 2008-as és egy 2010-es tanulmányban is beszámoltak arról, hogy az inszomnia kognitív viselkedésterápiás kezelésének hatásosságát az alvásregulációban szereplő gyulladáscsökkentő citokinek szintjének csökkenése követte dializált vesebetegek körében [121, 122]. A dialíziskezelés során bekövetkező immunológiai változások [123] az inszomnia kialakulásának mikro-gyulladáscsökkentő eredetét támaszthatják alá, a vesetranszplantált betegekben található alacsonyabb inszomnia prevalencia is megerősítheti ezt a feltevést [113]. Emellett felmerül, hogy vesetranszplantált betegek körében az IS gyógyszerek mellékhatása is hozzájárulhat az inszomniás panaszok fennállásához [124].

1.3.2. A depressziós panaszok jelentősége

A depresszió az egyik leggyakoribb mentális zavar CKD-ben, mégis aluldiagnosztizált kórkép. Előfordulási gyakorisága dializált betegeknél 10-50 %, vesetranszplantációt követően 20-30 % között alakul [28, 29, 125]. A depresszió

diagnózisa a veseelégtelen betegeknél ugyanakkor nem egyszerű, mivel a tünetek egy része átfedést mutat az urémia tüneteivel [126] (2. ábra).

	URÉMIA S T Ü N E T E K
DEPRESSZIÓ S T Ü N E T E K ?	Levert hangulat Meglassultság Alvászavar Étvágycsökkenés Fáradtság Fájdalom Koncentrációzavarok Kimerültség
	Szokatlan ízérzés Szájnyálkahártya gyulladás Magas vérnyomás Bőrszárazság Viszketés Csökkent vizeletmennyiség Éjszakai vizeleti inger Véres vizelet Hányinger, hányás Hasmenés Bokák, lábak bedagadása Szemkörnyéki ödéma Légszomj, mellkasi fájdalom Izomgörcsök, rángások Bőrpigmentálódás

2. ábra Az urémia tüneteivel és a depresszióval közös tünetek

A depresszió, azon kívül, hogy fontos meghatározója a betegek életminőségének [19], összefüggésben áll a hospitalizációval, a mortalitással, illetve a graftkilökődéssel is. Dializált betegek hospitalizációjának okát vizsgálva kimutatták, hogy a betegek mintegy 10 %-a pszichiátriai diagnózissal (leggyakrabban depresszióval) kerül kórházba [127]. A „Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study” vizsgálatba bevont hemodializált betegek körében a depresszió magasabb mortalitással és magasabb hospitalizációs rátával járt együtt [128], emellett a depresszió jelenléte csökkentette a transzplantációs várólistára való kerülés esélyét [129]. Kimmel et al. longitudinális vizsgálatában a depresszió szignifikáns prediktora volt a dializált betegek túlélésének [29]. Munkacsoportunk hazai vizsgálatában kimutatta, hogy a depresszió jelenléte magasabb várólistás dializált vesebetegek esetében, mint transzplantáció után (33 % vs 22 %), de a vesetranszplantált betegpopulációban is igen magas az előfordulása [111]. Emellett kimutattuk, hogy vesetranszplantált betegekben a depresszió jelenléte megnöveli a halálozást és hátrányosan befolyásolja a graftkilökődést [112].

A depresszió legsúlyosabb következménye az öngyilkosság, és, ahogy korábban is említettük, az öngyilkosság előfordulása az átlagpopulációhoz képest lényegesen gyakoribb mind a dialíziskezelés alatt álló betegcsoportban, mind vesetranszplantáltak körében, mint az átlagpopulációban. Ebből adódóan a depresszió felismerése és megfelelő kezelése az indirekt vagy direkt öngyilkossági szándék és öngyilkossági gondolatok csökkenését is eredményezheti. Így a folyamatos pszichés támogatás ESKD-ben különös fontossággal bír [130].

A depresszió kezelése lehet farmakológiai és pszichoterápiás. Az antidepresszánsok hatásosságának vizsgálatára krónikus vesebetegek körében több vizsgálat is történt [131], azonban mindössze két befejezett (hemodializált betegcsoport) és egy folyamatban lévő (CKD 3-5. stádium) randomizált, kontrollált vizsgálat létezik [131, 132]. Vesetranszplantált betegekkel kapcsolatban irodalmi adatok nem ismertek a témában.

Számos pszichoterápiás forma (kognitív viselkedésterápia, csoportterápia, pszichoedukáció, interperszonális pszichoterápia, egyéni pszichodinamikus terápia) krónikus betegeknél is hatásos lehet. Ugyanakkor ESKD-ben szenvedő betegek körében igen kevés ilyen jellegű vizsgálatot végeztek [133-135], és ezek mindegyike dializált betegeket foglalt magában.

1.4. Az alvás

1.4.1. Az alvás jelentősége

Az eszközös vizsgálatok megjelenése előtti időkben az alvás külső megfigyelésével az alvó személy viselkedése alapján, az ún. passzív alvásteóriával próbálták magyarázni az alvás jelenségét. Az alvás, mint biológiai jelenség tudományos kutatásának kezdete Hans Berger német pszichiáter nevéhez kötődik, aki az 1920-as években a koponya felszínéről elvezethető elektromos aktivitást (elektroencefalográfia: EEG) először mérhetővé tette. Az ő úttörő munkásságát követve ismerték fel az 1950-60-as években a két fő alvásstádiumot, a non-REM (NREM) és a REM (REM: rapid eye movement; gyors szemmozgás) stádiumokat. A két stádiumra jellemző eltérő biológiai működéseket az 1970-es években írták le, amikor az agyműködés (EEG), a szemmozgás (EOG: elektrookulográfia) és az izomtónus (EMG: elektromiográfia) mérése mellett a légzés és a keringés vizsgálatára is alkalmas elektródákkal egészítették ki a regisztrálást. A többcsatornás alvásvizsgálattal (poliszomnográfia: PSG) lehetővé vált nemcsak a két fő stádiumra jellemző eltérő biológiai működések megfigyelése, hanem az alvás alatti légzési és keringési rendszerre vonatkozó kóros események monitorozása is (4. táblázat).

Ezen kutatási eredmények a XX. század folyamán fokozatosan, de egyre határozottabban tették tarthatatlanná a korábban uralkodó passzív alvásteória nézetét, és az alvásra mindinkább egy aktívan szabályozott folyamatként kezdtek tekinteni [136]. A XX. században történt jelentős tudományos felfedezések eredményeként pedig az alvásmedicina mára önálló tudományterületté fejlődött.

Az ember életének mintegy harmadát alvással tölti, felnőttkorban az alvással töltött idő átlagosan 6-8 óra naponta. Az alvás alapvető élettani szükséglet, konkrét funkciójának megfogalmazása azonban a mai napig sok elméletet foglal magába [137-139]. Az alvásnak elengedhetetlen szerepe van az idegrendszer fejlődésében [140] és a tanulásban, valamint a memória konszolidációban [141]. Emellett az ún. homeosztatisz egyensúly fenntartásával az alvás egyik legalapvetőbb feladata a megfelelő ébrenlét biztosítása [142].

4. táblázat A Poliszomnográfias vizsgálat csatornái és a NREM és REM alvás jellemzői

Poliszomnográfias vizsgálat csatornái		Alvásstádiumokban jelentkező különbségek	
Paraméter	Elvezetés	NREM alvás	REM alvás
Agyi aktivitás	Elektroencefalográfia	Csökkenő frekvencia, növekvő amplitúdó	Magas frekvencia, alacsony amplitúdó
Szívfrekvencia	Elektrokardiográfia	Csökken	Szabálytalan
Vérnyomás	Vérnyomásmérés	Csökken	Emelkedhet
Légzés	Áramlásmérés Mellkasi és hasi légzőmozgások Oxigén szaturáció	Lassul, egyenletes	Szabálytalan
Izomtónus	Elektromiográfia	Csökken	Teljesen lecsökken
Szemmozgás	Elektrookulográfia	Nincsen vagy lassú	Gyors, szaggatott

Az alvás során a központi idegrendszerben, a légzési, a keringési paraméterekben és az izomtónusban megfigyelhető változásokon kívül a szervezet számos más rendszerében is működésbeli eltérések következnek be. Kiterjedt szakirodalommal rendelkezünk az alvás és a hormonrendszer [143], az immunrendszer [144], illetve a metabolikus szabályozás kapcsolatáról [145]. Mindezek tükrében érthető, hogy az alvásfolyamat mennyiségi vagy minőségi változása sokféle következményhez vezethet. A legfontosabb eredmények szerint az alvás kapcsolatba hozható a halálózással, emellett számos krónikus betegségben kezdik felismerni a jelentőségét.

Az alvásmegvonás rövid időn belül halálhoz vezet. Az ezt bizonyító állatkísérletes közleményt még az 1980-as évek végén publikálták [146]. Az elhalálózáshoz vezető pontos mechanizmus azonban nem ismert, de a folyamatban felmerül a vaszkuláris összeomlás és az immunrendszeri elégtelenségből eredő fertőzések szerepe is [147].

Egészséges személyek bevonásával végzett alvásmegvonást alkalmazó kísérletekből tudjuk, hogy már 36 órán keresztül tartó folyamatos ébrenlét is negatív hatással van a hangulatra [148]. Emellett alvásmegvonás hatására mérhetővé válik az alacsonyabb szintű kognitív működés [149], a fájdalomküszöb csökkenése [150], és változást tapasztalhatunk a szervezet energiaháztartásában [151], az étkezési szokásokban, az élelmiszerfogyasztás jutalmazó funkciójában, illetve az étvágy élelmiszerfogyasztást szabályozó szerepében [152]. Szintén egészséges személyek vizsgálataiból ismert, hogy alvásmegvonás hatására megváltozik a szervezet immunrendszerének működése [153], ami feltehetőleg hatással van egyes gyulladásos és rákos betegségek kialakulására.

A krónikusan elégtelen alvásmennyiség és a halálozás közötti összefüggést több epidemiológiai vizsgálatban is kimutatták [154-156]. Ezekben a vizsgálatokban a 6 óránál kevesebb alvás összefüggésben állt a mortalitással. Az Egyesült Államokban a 6 óránál kevesebbet alvók aránya egy 2015-ös felmérés szerint megközelítette a 30 %-ot [157]. A rövid alvásidő ezen kívül összefüggést mutatott számos magas prevalenciájú krónikus betegséggel: magas vérnyomás [156], kardiovaszkuláris megbetegedés [158], agyvérzés [159], cukorbetegség [160], elhízás [161].

A jelentőségéhez képest kevésbé vizsgált kérdéskör a végzetes kimenetelű balesetek és a nem kielégítő alvás összefüggése. Az éjszakai, illetve rendszertelen munkaidő és a nappali álmoság szintén hozzájárulhat a halálozás növekedéséhez a közlekedési balesetek révén [162, 163]. A váltott műszak, az ügyeleti idő alatti fáradtság az orvosi hibák megnövekedett számát eredményezheti [164].

Az epidemiológiai vizsgálatokon alapuló publikációk egyre növekvő száma és a társadalom nagyfokú érdeklődése miatt időszerű volt az egészség megőrzéséhez szükséges napi alvásidő meghatározása. Egy 15 főből álló tudományos testület 2015-ben elkészített egy ajánlást a 18-60 éves személyek alvásmennyiségére vonatkozóan [165]. Az ajánlás szerint felnőttkorban rendszeresen napi 7 óra alvásra van szükség, ennél kevesebb hosszú távon káros az egészségre. Emellett a 9 óránál rendszeresen hosszabb alvást igénylő személyek esetében is felmerül, hogy ajánlott szakemberhez fordulniuk a megnövekedett alvási igény kivizsgálása céljából.

1.4.2. Az alvásszerkezetet jellemző poliszomnográfival mérhető paraméterek

Az alvás, mint biológiai tényező jelentősége egyre inkább jelen van a laikus köztudatban, s az alvással kapcsolatban egyre több szakirodalmi információ áll rendelkezésünkre. A Medline publikációs adatbázisban a „sleep és human” kulcsszavakra adott találatok száma a 2017-es év elejére meghaladta a 131 000-et, a 2010-es évtizedben eddig több, mint másfélszeresére emelkedett a publikációk száma az ezt megelőző időszakhoz képest.

Különösen jelentősek a korábbi fejezetben idézett epidemiológiai vizsgálatok, amelyek kiemelik a megrövidült alvásidő kapcsolatát a halálalással, valamint a különböző krónikus betegségekkel. Ezekben a nagy elemszámú vizsgálatokban az alvásidőt kérdőív segítségével mérték fel, amelyben a páciensek szubjektív alvásmennyiségére kérdeztek rá. A szubjektív alvásmennyiség kérdőíves mérésén kívül a szubjektív alvási latenciát, az elalvás után ébren töltött időt vagy az alvás szubjektív minőségét is gyakran mérik kérdőívek segítségével.

Az alvás mennyiségének és minőségének eszközös mérésére a korábban már említett PSG vizsgálat alkalmas, amely a klinikai gyakorlatban általában alváslaboratóriumban, hangszigetelt, egyágyas, videó-felszerelt szobában történik, ahol a kezelő személyzet által a páciensre felszerelt érzékelők az egész éjszaka folyamán monitorozzák az alvás különböző paramétereit. A vizsgálat hátránya a kérdőíves felméréssel szemben, hogy igen eszközigényes és drága. Emellett általában egy vagy két éjszaka mérését végzik el a klinikai, illetve a kutatási gyakorlatban is, amelyek során számolni kell az idegen helyen alvás nehézségeivel és az ezzel összefüggő first-night effecttel is. Ezzel szemben kérdőívvel, vagy alvásnaplóval egy hosszabb periódus alatti alvási szokásokra is rákérdezhetünk. A PSG előnye azonban mindenekelőtt az objektív értékelhetőség, s a mérhető paraméterek igen nagy száma. Mindezek értéke és a vizsgálat bizonyos specifikus paraméterekre vonatkozó, mással nem helyettesíthető volta miatt a PSG eljárást az alvással kapcsolatos vizsgálatok arany standardjának tekintik.

Meglepő módon az alvás-témájú egyre növekvő szakirodalmi adatmennyiség ellenére a normatív/egészséges alvásszerkezet leírására eddig csak igen kevés nagy elemszámú vizsgálatot végeztek. Ezeknek is nagyobb része még a 2000-es évek előtti időkből származik [166-168]. A 2000-es évek első évtizedében jelent meg egy

alvásszerkezeti normálértékekkel kapcsolatos meta-analízis, amely 65 vizsgálat (összesen 3577 alany, de egyes vizsgálatonként főként kisebb elemszám) eredményeit foglalta össze [169]. A közelmúltban publikálták az Amerikai Alvástársaság gondozásában megjelent szkórolási kézikönyv 2007-es és a 2012-es [170, 171] kiadásainak megjelenése óta végzett egyetlen olyan vizsgálatot, amelyben 100 egészséges személy adatai alapján az egészségesekre jellemző normatív alvásszerkezet leírására tettek kísérletet (Mitterling et al. 2015.) [172]. Már Hirshkowitz et al. is felvetették 1992-es munkájuk kapcsán [168], hogy szükség lenne egy közös, normatív adatbázis létrehozására, de ez a 2015-ös Mitterling et al. által publikált tanulmány megjelenéséig sem valósult meg.

Az 5. táblázatban összefoglaltam e két legutóbb említett tanulmányban bemutatott fontosabb alvásszerkezeti paraméterek értékeit.

5. táblázat Az egészséges alvásszerkezet felmérésére irányuló vizsgálatok eredményei

IQT: interkvartilis tartomány; PSG: polyszomnográfia; REM alvás: rapid eye movement alvás; SD: standard deviáció; SE: alváshatékonysági index; SOL: alvási latencia; SWS: lassú hullámú alvás; TST: teljes alvásidő; WASO: elalvás utáni ébrenlét ideje

	Hirshkowitz et al. 1992	Mitterling et al. 2015
Vizsgálati elrendezés	keresztmetszeti 2 éjszakás PSG	keresztmetszeti 1 éjszakás PSG
össz-elemszám	186 fő	100 fő
kor	20-60+ év	19-77 év
nem	csak férfiak	60 nő, 40 férfi
alpopuláció (amelyre az alábbi alvásszerkezeti adatok vonatkoznak)	50-59 év között, n= 41 fő	51-60 év között, n= 15 fő
alvásszerkezeti adatok:	átlag±SD	medián (IQT)
SOL	8,7±11,4 min	11 (2,9-33,5) min
SE	84,3±11,1 %	82,7 (34,4-92,2) %
TST	331,6±63,6 min	397 (165,5-444) min
1. stádium	22±13 min	9,3 (3,4-35,4) %
2. stádium	212,6±48,6 min	45,7 (20,1-56,6) %
SWS	27,9±26,3 min	15,5 (0-21,4) %
REM alvás	69±24,7 min	12,2 (1-18,7) %
REM latencia	-	97,5 (54-237) min
WASO	52,7±33,3 min	15,3 (5,6-63,1) %

Az alvásidő mennyiségéről a korábbiakban már volt szó az epidemiológiai vizsgálatok kapcsán. A teljes alvásidő (total sleep time: TST) mérése a PSG vizsgálatban is fontos paraméter. Érdekes módon egy közelmúltban publikált tanulmány szerint egészséges személyek egyes paramétereit (a TST, a SOL és a WASO - az elalvás utáni ébredés ideje; wake after sleep onset) több év elteltével is nagyon hasonlóan bizonyultak [177]. Ebből kifolyólag a szerzők véleménye szerint akár egy éjszaka PSG vizsgálata alapján is jól következtethetünk az alany habituális alvásmennyiségére.

Az újszülött napjainak döntő részét alvással tölti [178], idősebb korban megfigyelhető az alvásmennyiség csökkenése [168, 169, 172]. Egészséges személyekben ez időskorban sem csökken 6 óra alá a 2004-es meta-analízis [169] szerint. Ám a másik két jelentős tanulmányban számos egészséges résztvevő TST értéke mutatott 6 óránál rövidebb alvásidőt [168, 172].

A TST mellett a különböző alvástádiumok mennyisége is fontos alvásszerkezeti paraméter. Az életkor előrehaladtával nem csupán az alvásidő csökken, hanem az SWS is, így a NREM alvás a felületesebb 1. és 2. stádiumokból áll, ezek mennyisége tehát az életkorral növekszik [168, 169]. Érdekes módon a TST és az SWS csökkenését igen, az 1. és 2. stádiumok mennyiségének növekedését Mitterling et al. nem tudták megerősíteni a 2015-ben publikált vizsgálatukban [172].

A REM alvás mennyisége az epidemiológiai vizsgálatokban nem szereplő paraméter, hiszen mérése kizárólag a PSG vizsgálat során lehetséges. A REM alvás a NREM alvástól való megkülönböztetése a XX. század közepén vált lehetségessé, amikor az EEG regisztrálást más csatornákkal egészítették ki. A REM alvás paradox alvásnak is tekinthető, hiszen az EEG-n az ébredéshez hasonló agyi tevékenység figyelhető meg. Az agyi metabolikus és neuronális aktivitás megnő, a szívfrekvencia és a légzés variábilis lesz, a szemek meg-megmozdulnak. Az egész test metabolikus állapota az ébredéshez képest csökken, mégis több energia használdik el, mint NREM alvás alatt. Ebből is következik, hogy a REM alvásnak valószínűleg a stádiumra jellemző specifikus funkciója van, amely különbözik a NREM alvással kapcsolatba hozott restoratív funkciótól [137, 139].

A REM alvás funkciói ma sem definiáltak teljes mértékben. Jelen ismereteink szerint a REM alvásnak szerepe van például az érzelmi folyamatok szabályozásában [179], az érzelmekkel összefüggő memória konszolidációban [180] és a félelemmel

kapcsolatos emlékek szabályozásában [181] (az ún. félelmi kioltásban) is. Továbbá a REM alvás az étkezés és az étvágy regulációjában [182, 183], valamint az energiaegyensúly fenntartásában is szerepet játszik - egyrészt a táplálkozáson, másrészt a hőmérséklet regulációján keresztül [139, 184].

A REM alvás mennyisége a különböző életszakaszokban jellegzetes módon változik [169]. Az újszülöttekben és a gyermekekben található magasabb arányú REM egyik elsőként leírt feladatának az idegrendszeri érésben betöltött szerepét feltételezték [185, 186]. Újszülöttekben a REM alvás arányának csökkenése a növekvő ébrenlét fenntartásával párhuzamosan változik [187]. A gyermekkorhoz képest a REM mennyisége kamaszkorban magasabb [169]. Kamaszkor után ismét csökken, és mennyisége a felnőttkorban sokáig állandó marad, csak a 60-as évtizedben kezd ismét csökkenni [169]. Érdekes módon felnőttkorban a REM alvás aránya más emlős fajok felnőtt egyedeihez képest feltűnően magas [139]. Ebben az életszakaszban a REM alvás mennyiségének csökkenése összefüggést mutat az alkohol- és a drogfogyasztással, illetve a mentális betegségek jelenlétével [169]. Felnőttkorban a REM alvás mennyiségének lassú csökkenése mellett az életkor előrehaladtával a REM latencia csökkenését is megfigyelhetjük [169]. A REM latencia körülbelül 70-90 perces értéke tekinthető normálisnak [175, 188], amely érzékenyen összefügg a pszichiátriai betegségek jelenlétével, az alkohol-, valamint a droghasználattal is [169].

Az alvásszerkezetben a szerkezet feltöredezettségét is megfigyelhetjük az életkor előrehaladtával [169]. Ennek jellemzésére szolgálnak az alváshatékonysági index (sleep efficiency, SE) és a WASO paraméterek. Konszenzus alapján 85 %-os SE-érték alatt beszélhetünk rossz minőségű alvásról [173, 189], valamint rossz minőségű alvást jelez a kórosan megemelkedett (30 perc feletti) WASO szintje is [173, 174].

1.4.2.2. Alvási mikrostruktúra

A klinikai alvásmedicinában főleg a korábbi fejezetben bemutatott alvásszerkezeti paraméterek segítségével jellemezzük az alvást. Intenzív kutatások folynak azonban az alvási szerkezet más jellemzőinek segítségével is. Ezen, kutatásban használt paraméterek egy része az ún. alvási finomszerkezet, az alvási mikrostruktúra leírására alkalmas. A mérhető paraméterek száma szinte végtelen, a teljesség igénye nélkül ide sorolhatjuk például a ciklikus alternáló mintázat, a K-komplex, vagy az alvási

orsó kutatásban használt számos paramétert. Jelen munkában az alvás alatti EEG teljesítmény spektrum analízisével [190] mérhető EEG aktivitás paramétereit mutatom be részletesebben.

Az elalvás bekövetkeztekor a csukott szemű ébrenlétre jellemző alfa aktivitást az occipitális régióban θ hullámok váltják fel, ezt nevezzük 1. stádiumnak [176, 191]. Elalváskor a magas frekvenciájú béta aktivitás a teljes kéregfelszínen lecsökken. A folyamat előrehaladásával a 2. stádiumban megjelennek a kevert frekvenciájú, alacsony amplitúdójú hullámok és alvási orsók (szigma frekvenciasáv), illetve K-komplexek. Az alvás további mélyülésével az EEG szinkronizálódása figyelhető meg. Az SWS során nagy amplitúdójú, alacsony frekvenciájú delta hullámok uralják a képet. Az éjszaka első SWS stádiuma után az alvás ismét felületesebb lesz, majd megjelenik az első REM periódus. A REM alvás alatt az agyhullámok deszinkronizálódnak, alacsony amplitúdójú, kevert frekvenciájú hullámok jelennek meg [176, 192].

Az EEG-vel regisztrálható agyhullámok eredete a mai napig sem ismert teljesen. Feltételezhetően a kérgi piramissejtek apikális dentritjei játszanak szerepet a koponya felszínéről elvezethető EEG jelek létrehozásában. A kérgi piramissejtek anatómiájából következik, hogy ezek a sejtek elektromos dipólusként viselkednek, amelynek negatív pólusa nyugalmi állapotban a kéregfelszínhez közelebbi apikális dentrit, pozitív pólusa pedig a mélyebben fekvő sejttest. Aktiváció esetén a polarizáció megfordul, a sejttest válik a negatív, az apikális dentrit a pozitív pólussá. Ennek a jelenségnek az időtartama azonban igen rövid, a regisztráció szempontjából vélhetőleg az akciós potenciált követő mintegy 10-szer hosszabb időtartamú és jóval nagyobb területet érintő poszt-szinaptikus potenciálváltozásnak van szerepe a skalpról elvezethető EEG jelek létrehozásában [193].

1.4.2.2.1. A béta aktivitás

A béta elnevezésű, ébrenlétre jellemző, magas frekvenciasáv alatt általánosságban a 15 Hz-nél magasabb tartományt értjük [190, 194, 195]. Ez a tartomány több ritmusra osztható: a klasszikus béta sáv 15-25 Hz között, a gamma 1 sáv 25-35 Hz között és a gamma 2 sáv 35 Hz felett található [194, 195].

A magas frekvenciájú béta tevékenység ébrenlétkben jellemzően a frontális és a centrális kérgi részeken található meg [193]. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a

béta aktivitás az aktiváltsági szint növekedésével és a fókuszált figyelemmel függ össze [196-199], és pozitívan korrelál az elektróda alatti agyi régió metabolikus folyamataival [200]. Kimutattak időbeli kapcsoltságot a béta frekvencia és a kortizol szekréció pulzálása között is [201]. A béta tevékenység felerősödik, amikor egy erős aktiváló inger a kérgi neuronális hálózatokat működésbe hozza. A kiterjedt kérgi aktiváció során ugyanis a gátló interneuronok is működésbe lépnek, a béta tevékenység pedig vélhetőleg e neuronok hálózataihoz kötött [193]. Ismert, hogy a γ amino-vajsav (GABA) agonisták (barbiturátok, benzodiazepinek) növelik a béta sáv teljesítményét [202].

A béta frekvenciasáv eredete jelenleg nem tisztázott teljesen. Többféle elmélet is létezik a keletkezési mechanizmus tekintetében [203]. Az elméletek szerint az oszcillációs aktivitás ritmusgenerátora az oszcilláló sejtekhez közel vagy esetleg távol, akár egy másik agyi régióban helyezkedik el. Azt is lehetségesnek tartják, hogy a különálló pacemaker sejtek létezése helyett valójában az oszcilláló hálózat összeköttetései generálják ezt a frekvenciatartományt.

A béta tevékenység egészséges, jól alvó személyeknél az elalváskor nagymértékben lecsökken a teljes kéregfelszínen [191]. Az alvás alatti magasabb béta aktivitás fokozottabb ébrenléti aktivitásra, tehát rossz minőségű alvásra utal. Magasabb alvás alatti béta aktivitást az ún. hiperarousal jelenség részeként figyeltek meg például inszomniás [204] és depressziós betegekben is [205]. Újabb adatok arra utalnak, hogy a REM alvás alatti béta tevékenység frontálisan fiziológias jelenségnek tekinthető, és szerepet játszhat a memória konszolidációban [206].

1.4.2.2.2. Az alfa aktivitás

Ellazult ébrenlét alatt, behunyt szemmel az agykéregről az alfa sávba (8-13 Hz) eső hullámok vezethetők el. Az alfa aktivitás (occipito-parietálisan) a figyelmi szint növekedésével, illetve szemnyitásra csökken [207]. Az alfa aktivitást sokáig elsősorban a központi idegrendszer pihenő módjának tekintették [208], amikor az agy éber, mégis nyugodt állapotban van. Ez a teória a későbbiekben módosult, azóta az alfa aktivitásnak kitüntetett szerepet tulajdonítanak a figyelem és a tudatosság folyamataiban, illetve a rövid és hosszú távú memória folyamataiban is [209].

Három különböző alfa ritmicitást különböztethetünk meg, amelyek egymástól függetlenek. A hátsó alfa ritmust az occipito-parietális régió felett, a Roland-féle ritmust a szenzoros-motoros kéreg felett, a harmadikat pedig a közép-temporális lebenyről regisztrálhatjuk [193]. Habár a keletkezésük mechanizmusáról nincsenek pontos információk, oszcillációjuk valószínűleg az adott kéregrészhez tartozó thalamikus magokhoz kötött [210-212].

Elalváskor az alfa aktivitást felváltja az alvásra jellemző théta ritmus [191]. Az alváskezdet után újból felerősödő alfa aktivitást általában arousal-jelenségnek értelmezik, amely a rossz minőségű, felületes alvásra utal [213]. A centrofrontális régióban azonban megfigyelhető az arousal-jelek nélküli, fizioológias alfa aktivitásnövekedés is [191]. Ez a jelenség valószínűleg az alvás fenntartását segíti elő, és nem utal rossz minőségű alvásra [213].

A REM alvás alatti alfa aktivitásnak feltehetőleg megkülönböztetett szerepe van a REM alvás regulációjában [214, 215]. A REM alfa aktivitás 3 másodpercnél rövidebb megemelkedése (REM alfa bursts) inkomplett ébredési reakciónak tekinthető, amely elősegíti a külvilággal való kapcsolatfelvételt – a felébredést vagy a következő alvástádiumba való átmenetet. Az ilyen típusú tranziens alfa növekedések minden REM ciklusban megtalálhatók, de főleg a fázikus REM alatt és inkább az éjszaka vége felé jellemzőek. Ezen ritmus generátora valószínűleg az occipitális régióban helyezkedik el [214].

1.4.2.2.3. A szigma aktivitás

A NREM alvás 2. stádiumának jellegzetes tranziens jelenségei az alvási orsók, amelyeket a szigma frekvenciasávban (7-15 Hz) regisztrálhatunk [216]. Az alvási orsók létrehozásának főszereplői a thalamus retikuláris sejtjei, amelyek ebben a frekvenciatartományban oszcillálnak [217]. Az orsózás jelensége azonban komplex, más neuronokat is érintő folyamat: thalamokortikális és kortikothalamikus sejtek is érintettek a létrejöttében [216, 217].

Az alvási orsók megjelenése lehet lokális és globális. A megjelenésük maximuma a centroparietális régió [218], jellemző módon az itt mérhető orsók magasabb frekvenciájúak és korábban jelennek meg, mint a frontális, lassabb alvási orsók [219]. A lokális orsók szerepe mai tudásunk szerint főleg az idegrendszeri

plaszticitásban, a tanulási képességben és különböző memóriafolyamatokban nyilvánul meg [216, 220]. Kimutatták, hogy a tanulást követő alvás alatt a tanulás során aktiválódó kérgi részen az orsózás aktivitása szelektíven megnövekszik [221]. Az alvási orsóknak emellett szerepet tulajdonítanak az életkorhoz kötött idegrendszeri érésben [216], és az általános intellektuális képességgel is összefüggésbe hozhatók [220].

A kor előrehaladtával az alvási orsók sűrűsége, amplitúdója, időtartama és elhelyezkedése is megváltozik. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a fiziológiás öregedéssel az alvási orsózás csökken [216], ez főleg a gyors orsók érintettségéből adódik [222, 223], és főleg a frontális és az occipitális régiók érintettek a változásban [224].

1.4.2.2.4. A delta aktivitás

Az SWS-re jellemző alacsony frekvenciájú, magas amplitúdójú delta hullámok mennyisége mérhető a delta frekvenciasávban. A delta aktivitás (1-4 Hz) mértéke a homeosztatisz alvaskészlettel függ össze. Jellemzően a frontocentrális területekről terjed posterior irányba. Az éjszaka első felében magasabb aktivitás mérhető, ami az éjszaka során csökken [142, 191].

A delta ritmusnak két fajtája van, a kérgi és a thalamikus ritmus. Az előbbi akkor jön létre, amikor a kéreg működése felszabadul a thalamus szabályozása alól, például a thalamus sebészi eltávolítását vagy a cortex-thalamus kapcsolat megszakítását követően [193, 225]. A thalamikus eredetű delta ritmus létrehozásáért a thalamokortikális hálózat speciális működése felelős [217]. Az oszcilláció keletkezésekor a thalamokortikális neuronokban hiperpolarizáció hatására kalcium-áram jön létre, amely depolarizálja a membránt. A kalcium-áram általi depolarizáció végül akciós potenciálban folytatódik, ami a kérgi neuronon poszt-szinaptikus potenciálváltozást hoz létre, ez regisztrálható delta ritmusként az EEG-n [193].

A thalamokortikális neuronok szerepet játszanak a delta ritmus létrehozása mellett az alvási orsók és az alfa ritmus kialakulásában is [220, 226]. Az, hogy az adott thalamokortikális neuron éppen melyik ritmusban oszcillál, a sejtmembrán polarizáltsági állapotától függ. Depolarizált állapotban alfa ritmus figyelhető meg, ennél hiperpolarizáltabb állapotban pedig megjelennek az alvási orsók. Az SWS során, amikor az agy felszabadul a külvilág módosító ingereinek hatása alól, a thalamokortikális

neuronok – a thalamus retikuláris sejteinek közreműködésével – szinkronizáltan hiperpolarizálódnak, és létrehozzák az alvási makrostruktúrában is megfigyelhető delta hullámokat [217]. Valószínűleg ez a szinkronizált tüzelés teszi lehetővé a NREM alvás lassúhullám-függő homeosztatis funkcióit [227].

1.4.2.2.5. A théta aktivitás

A théta aktivitás alatt a 3-10 Hz-es frekvenciasávot értjük, amely főleg ébrenlétben és REM alvásban figyelhető meg. Ezt a frekvenciasávot leginkább a hippocampussal hozzák összefüggésbe [228, 229], de a kérgi részekben is megtalálható az ebbe a frekvenciatartományba eső oszcilláció [206, 230-232].

A théta aktivitásnak számos kognitív folyamatban szerepet tulajdonítanak: például a memóriával kapcsolatos folyamatokban [229, 230, 232-234], illetve olyan szituációkban, amelyek során valamilyen bizonytalan helyzetre kell reagálnunk [235, 236]. A théta aktivitás elalváskor főleg az occipitális területeken válik dominánssá, ahol felváltja az alfa aktivitást [191]. Ezen kívül théta aktivitás figyelhető meg az éjszaka második felében, a kevésbé szinkronizált lassú hullámok többszörös csúcaiban [237], illetve jellemzően REM alvás alatt, prefrontális lokalizációban [206, 230, 232].

1.4.3. Az inszomniára jellemző alvásszerkezet

Az inszomnia klinikai kivizsgálásakor a diagnózist a szubjektív panaszok és tünetek alapján az alvásinterjú során is felállíthatjuk, ehhez tehát nem szükséges az éjszakai PSG vizsgálat. Az inszomnia kutatásakor azonban a panaszokban megfogalmazott rossz alvásminőséget gyakran PSG vizsgálattal is elemzik, az alvásszerkezetet a különböző paraméterek szerint számszerűsítik. Az alvási makrostruktúra leírásánál ismertetett paraméterek inszomniás betegek és egészséges, jól alvó személyek összehasonlító vizsgálata alapján a következő módon alakulnak.

Inszomniában:

- csökken a SOL [238, 239] és az SE [238-242]
- megnövekszik a WASO [238-242]
- csökken az alvás mennyisége [238, 239, 241, 242] és megváltozik az alvástádiumok aránya - az alvás általában felületesebbé válik, amely az

alvásszabályozás homeosztatisz komponensének megváltozására utal [238, 241, 243]

Érdekes módon a PSG-vel mért alvási makrostruktúra és az alvásminőség szubjektív megítélése inszomniás betegekben gyakran eltér egymástól. A betegek általában jellemző, hogy alulbecsülik a PSG alapján megállapított alvással töltött időt, valamint túlbecsülik az éjszaka ébren töltött idő hosszát [244-246]. A szubjektív/objektív alvásidő diszkrepancia jelenségének szélsőséges esete az ún. paradox inszomnia (paradoxical insomnia, sleep state misperception) [247, 248], amely során a beteg alvásérzete és a PSG-vel regisztrálható alvástevékenység között igen nagyfokú az eltérés.

A szubjektív panaszok és a PSG-vel mért makrostruktúra közötti diszkrepancia rávilágít arra, hogy az inszomnia esetében a jelenlegi klinikai vizsgálóeljárások valós módszertani korlátokkal bírnak. Ez az egyik ok, amiért különösen figyelemre méltó az inszomnia betegségben található alvási mikrostruktúra elemzése, amely alapján a paradox inszomniás betegek körében is kimutathatóak az objektív alvásszerkezeti elváltozások [249].

Az inszomnia betegség pathomechanizmusának egyik legszéleskörűben elfogadott és vizsgálatokkal is alátámasztott modellje az ún. hiperarousal elmélet [107, 204, 241], amely szerint az alvás-ébredés szabályozásáért felelős két folyamat [142] (Process S - Alvásfolyamat és Process C – Cirkadián folyamat) mellett egy harmadik, Process W (Ébredés folyamat) [250] túlműködése jelenik meg az inszomniás tünetekben és panaszokban. A hiperarousal jelenséget jellemző, alvási mikrostruktúrában mérhető paraméter az alvás alatti megnövekedett béta aktivitás, amelyet számos vizsgálatban kimutattak inszomniás betegekben [197, 241, 242, 249, 251-254] és paradox inszomniás betegekben is [249].

A hiperarousal elmélet mellett a két klasszikus alvásszabályozási folyamat (Process S [243] és Process C [255]) érintettségének kutatása az inszomnia patofiziológiájában az utóbbi évtizedekben nem volt annyira az előtérben. Lehetséges, hogy ez azzal is összefüggött, hogy a hiperarousal jelenség igen sok, inszomniásokban mérhető elváltozásra magyarázatot adott [256]. A hiperarousal értelmezése alatt ugyanis nemcsak a központi idegrendszer működésének megváltozását értjük. A jelenség sok

szinten megnyilvánulhat a szervezetben, tehát igen átfogó jellegű. Például a hiperarousal perifériás jelenlétére utal inszomniásokban a szívritmus variabilitás elemzésével mérhető magasabb szimpatikus és alacsonyabb paraszimpatikus tónus [257, 258]. Továbbá a kortizol és az adrenokortikotrop hormon szintjének emelkedését is kimutatták inszomniások körében [259-261].

Az alvási mikrostruktúra elemzésével azonban nemcsak a hiperarousal jelenlétét mérhetjük fel, hanem más frekvenciatartományok aktivitását is, így például a homeosztatisz alvásfolyamatra utaló delta aktivitás szintjét. Az alacsonyabb aktivitású delta működés megfigyelhető egyes vizsgálatokban [241, 249], amely a Process S elégtelenségére enged következtetni inszomniában [243]. A delta aktivitás csökkenése mellett a szigma sáv magasabb aktivitását is kimutatták inszomniában [242, 249], amely vélhetőleg az alvásprotektív orsózási folyamatok megnövekedett szintjére utal [242].

A hiperarousal jelenség és a homeosztatisz diszreguláció vizsgálata mellett az utóbbi években a REM alvás instabilitásának lehetősége is felvetődött, mint az inszomniások alvását jellemző eltérés [262]. Riemann et al. egy 100 inszomniás beteget vizsgáló tanulmányban kimutatta, hogy az alvásidő alulbecslésének mértéke leginkább a REM alvás alatti mikroébredésekkel függött össze [263]. Emellett a REM alvás relatív mennyiségét a teljes alvásidőhöz képest kisebbnek találták a jól alvó kontroll csoporthoz képest [263]. A szerzők szerint elképzelhető, hogy a REM fázisok egy részét az inszomniás betegek ébrenlétként élik meg, s ez hozzájárul a szubjektív/objektív alvásidő diszkrepancia növeléséhez. Lehetséges, hogy a REM alvás alatti mikroébredések miatt érzékelik az inszomniások hosszabbnak az ébrenléttel töltött időt.

1.4.4. A depresszióra jellemző alvásszerkezet

A depresszióra jellemző tünetek között a szubjektív inszomniás panaszok gyakran előfordulnak [175], amelyek a diagnosztikus kritériumok között is szerepelnek [37]. A depresszióra jellemző alvásszerkezet vizsgálatokor gyakran találunk az inszomniának megfelelő makrostrukturális alvási eltéréseket: megnövekedett SOL-t, gyakori vagy korai felébredést [175, 264]. Emellett az alvás makrostruktúrájára jellemző az SWS arányának és a REM latenciának csökkenése, valamint a megnövekedett mennyiségű REM alvás [175, 188, 264].

A depresszióra és az inszomniára jellemző alvásszerkezetet (makro- és mikrostruktúra) több vizsgálatban is összehasonlították [251, 252, 265]. Az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a depresszióval komorbid inszomniában elsősorban a Process S hiánya áll az alvásminőség romlásának hátterében. Elalváskor és főleg az első NREM fázisban alacsonyabb delta aktivitás mérhető a depressziós betegekben az inszomniás és az egészséges csoporthoz képest is [265]. A depresszióra jellemző Process S hiányt más vizsgálatokban is kimutatták [175, 266].

A Process S folyamat elégtelensége mellett a hiperarousal jelenség szintén kimutatható depresszióban mind az alvási EEG-ben [205, 267, 268], mind más paraméterekben [269-271]. Emellett a NREM alvás alatti emelkedett béta aktivitás depressziós betegekben szignifikáns összefüggésben állt az alvás szubjektív minőségével és az agy glukózfogyasztásával [272]. A depressziós betegekben a magas frekvenciájú béta aktivitás NREM alvás alatt alacsonyabb mértékűnek bizonyult, mint inszomniás betegekben [251, 252, 265]. Tehát a hiperarousal szintén jellemző lehet depresszióra, de kisebb mértékben, mint ahogyan az inszomniás betegeket jellemzi. Az inszomnia és a depresszió komorbiditása kapcsán felmerült, hogy mindkét kórkép és az alvási eltérések egy része valamilyen közös központi idegrendszeri folyamatra vezethető vissza. Elképzelhetőnek tartják, hogy ez a közös pont a hiperarousal jelenség lehet, amely az alvásszerkezeti eltérések egy részére, továbbá az inszomnia és a depresszió gyakori közös együttállására is magyarázatot adhat [105].

A depresszióra jellemző alvásszerkezeti eltérések között az előbb említetteken túl a REM alvás diszregulációja is széles körben vizsgált jelenség. Ismert, hogy depressziós betegek mintegy 50-70 %-ában jelen van valamilyen REM alvással kapcsolatos elváltozás: a REM alvás latenciája megrövidül, a REM alvás mennyisége megnő és a REM denzitás (a gyors szemmozgások frekvenciája REM stádiumonként) is megnő [188, 273]. A REM alvás eltérései nagyon gyakran a depressziós panaszok remissziója után is fennmaradnak és megnövelik a relapszus esélyét [274, 275], emellett összefüggésben állnak a terápiás válaszkészséggel [274, 276]. A REM denzitás megnövekedése előrejelezheti az első depressziós epizód bekövetkeztét, amely így a magas rizikó megállapításában is segítséget nyújthat [188].

A REM diszreguláció patofiziológiájának leírására többféle modell alapján adódik lehetőség [175, 188]. Ezek közül a legfontosabbak:

1. elképzelhető, hogy a kolinerg neurotranszmisszió megnövekedése és az aminerg transzmisszió csökkenése áll a REM alvás mennyiségi növekedésének hátterében (és felmerül, hogy ez magyarázhatná a Process S csökkenést is) [175, 188]
2. lehetséges, hogy a Process S csökkenéséből következik, hogy a REM alvás korábban következik be [175, 188]
3. a Két Folyamat modellből adódik, hogy a Process C megváltozása is vezethet a korábban bekövetkező és nagyobb mennyiségű REM alváshoz [175, 188]
4. továbbá lehetséges, hogy a hiperarousal jelenség magyarázza a megnövekedett REM alvást, hiszen bizonyos agyi régiókban a magasabb metabolikus aktivitás összefüggött a REM denzitással depressziós betegekben [188, 277]
5. az is felmerül, hogy az alvás-ébrenlét átkapcsolást szabályozó orexinerg rendszer patológiás működése áll a csökkent REM latencia hátterében [278]
6. vagy a REM alvás fejlődésben betöltött szerepe károsodott a korábbi életszakaszokban, és a központi idegrendszer ezt a fejlődési problémát igyekszik kompenzálni a felnőttkorban magasabb mennyiségű REM alvással [279]
7. végül elképzelhető, hogy a nagy mértékű krónikus stresszre reagál a szervezet a megnövekedett REM alvással [280]

1.4.5. A vesefunkció és az alvásszerkezet kapcsolata

A vesefunkció és az alvásszerkezet lehetséges kapcsolatáról kevés információ áll rendelkezésünkre. EEG vizsgálatokat főleg ébrenlétben végeztek vesebetegek körében; a kutatások fókuszában a korábbi évtizedekben az urémiában megjelenő encephalopathia állt [281-283]. Emellett kimutatták, hogy a vesetranszplantáció a különböző ébrenléti EEG paramétereket [284, 285] és a kognitív képességeket [285] is jótékonyan befolyásolja. Felmerült, hogy az ébrenléti EEG alkalmas eszköz lehet a

szubklinikus urémiás encephalopathia kimutatására a CKD korábbi, még az ESKD-t megelőző stádiumaiban [283].

Az alvás szerkezetének kapcsolata a vesefunkcióval jóval kevésbé vizsgált összefüggés. Legjobb tudomásunk szerint ezidáig egyetlen vizsgálatot végeztek PSG-vel, amelyben az alvási makrostruktúra paramétereit hasonlították össze a CKD különböző stádiumaiban [286]. A vizsgálatban 1., 2. és 3. stádiumú vesebetegek szerepeltek (n= 282), illetve többnyire olyan személyek, akik egészséges vesefunkcióval rendelkeztek (n= 1478). Ebben a vizsgálatban a csökkenő eGFR rosszabb alvásminőséggel járt együtt egyváltozós elemzésben (kevesebb TST, SWS és REM alvás, alacsonyabb SE), de társváltozókra való korrekció után csak az SE volt összefüggésben az alacsonyabb eGFR-rel. A CKD súlyossági fokozatai az SWS és a REM alvás mennyiségével trendszerű, pozitív irányú összefüggést mutattak a többváltozós elemzésben.

II. Célkitűzések

Annak ellenére, hogy vesetranszplantált betegek körében az inszomniás [113-115, 120] és a depressziós panaszok [28, 111, 125] igen gyakoriak, s ezek a betegségek az átlagpopulációban ismert adatok alapján szoros összefüggést mutatnak az alvásszerkezettel (inszomnia [238-243], depresszió [175, 188, 273, 275]), vesetranszplantált betegek bevonásával eddig csak kis elemszámú PSG vizsgálatot végeztek [287-289]. Ezek a vizsgálatok főleg az OSA jelenlétére és részben az OSA alvási makrostruktúrát befolyásoló hatására fókuszáltak. Viszonylag nagyszámú vesetranszplantált beteg bevonásával végzett PSG vizsgálat, illetve részletes alvási makro- és mikrostruktúra elemzés legjobb tudomásunk szerint eddig nem történt.

Egy nemrég közölt tanulmányban egészséges és mérsékeltén beszűkült vesefunkcióval rendelkező páciensek körében vizsgálták a vesefunkció és az alvásszerkezet közötti összefüggést [286]. Nincs tudomásunk azonban olyan tanulmányról, amely ezt az összefüggést vesetranszplantált betegek körében vizsgálná.

Keresztmetszeti vizsgálatunk célja volt, hogy megvizsgáljuk az inszomniás és a depressziós panaszok, valamint a vesefunkció és az alvásszerkezet közötti összefüggéseket viszonylag nagyszámú, véletlenszerűen kiválasztott, vesetranszplantált betegekből álló mintán. Az inszomniás és a depressziós panaszok súlyosságát kérdőívek segítségével mértük fel, a vesefunkció meghatározását pedig a demográfiai és laboratóriumi paraméterek segítségével számoltuk ki. Az alvásszerkezetet leíró paramétereket PSG-vel (makrostruktúra), illetve a vizsgálati minta egy alcsoportjában teljesítmény spektrum analízissel (mikrostruktúra) kívántuk meghatározni.

A vizsgálat tervezésekor támaszkodva az elérhető nemzetközi irodalomra a következő hipotéziseket állítottuk fel:

2.1. Az inszomniás panaszok és az alvási makro- és mikrostruktúra összefüggésének elemzése:

- Az inszomniás panaszok súlyossága összefüggésben áll az alvási makrostruktúra paramétereivel (megnövekedett SOL és WASO, csökkent TST és SWS).
- A súlyosabb inszomniás panaszok összefüggésben állnak az alvási mikrostruktúrában a magasabb béta aktivitással és az alacsonyabb delta aktivitással.

2.2. A depressziós panaszok és az alvási makro- és mikrostruktúra összefüggésének elemzése:

- A depressziós panaszok súlyossága összefüggésben áll az alvási makrostruktúra paramétereivel (kevesebb SWS, megnövekedett REM alvás és megrövidült REM latencia).
- A súlyosabb depressziós panaszok összefüggésben állnak az alvási mikrostruktúrában a magasabb béta aktivitással és az alacsonyabb delta aktivitással.

2.3. A vesefunkció és az alvási makrostruktúra közötti kapcsolat elemzése:

- A rosszabb vesefunkció összefüggésben áll a rövidebb TST-vel, a kevesebb SWS-sel és a kevesebb REM alvással.

III. Módszerek

3.1. A betegcsoport kiválasztása és az adatgyűjtés

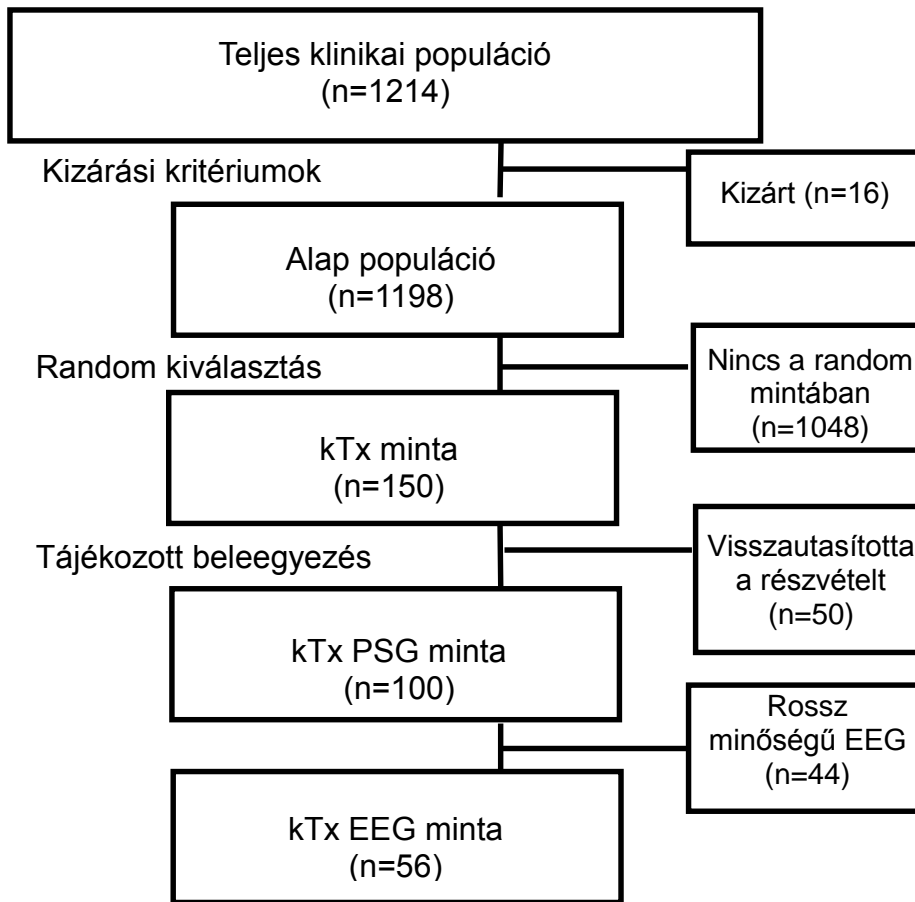
A vizsgálatunkba („Sleep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation [SLEPT] Study”) beválasztásra került minden 18 évnél idősebb vesetranszplantált páciens, aki 2006. december 31-én a Semmelweis Egyetem (Budapest) Transzplantációs Klinikájának ambulanciáján gondozás alatt állt („teljes klinikai populáció”; n= 1214).

A kizárási kritériumok (3 hónapon belüli transzplantáció, aktív és akut tüdőbetegség, akut fertőzés, egy hónapon belüli kórházi kezelés, 3 hónapon belüli sebészeti beavatkozás) alapján 16 főt zártunk ki a vizsgálatból, így 1198 fő képezte az „alap populációt”. Ebből az alap populációból 150 beteget választottunk ki („kTx minta”) az SPSS 15.0 program által kínált egyszerű randomizálási stratégia segítségével (4. ábra). A 150 véletlenszerűen kiválasztott betegből 50 fő (33 %) utasította vissza a részvételt, így a „kTx PSG mintá”-ban 100 vesetranszplantált beteg maradt. A 100 PSG felvétélből 56 bizonyult alkalmasnak a további alvási mikrostruktúra analízisre, amit a kisebb „kTx EEG mintá”-ban végeztünk el (4. ábra).

A betegek beválasztásakor rögzítettük a demográfiai és az anamnesztikus adatokat (kor, nem, CKD etiológiája, dohányzás, végzettség, ismert cukorbetegség), a transzplantációval kapcsolatos információkat és a társbetegségeket, beleértve a módosított Charlson Komorbiditási Indexet [290]. Az eGFR-t a 4 változót tartalmazó CKD-EPI képlettel számoltuk ki [10]. A betegek laboratóriumi paramétereit a kórlapokból és a kórház adatbázisából nyertük ki.

Az alvásvizsgálat előtt a résztvevők egy validált kérdőívekből álló csomagot töltöttek ki, amely többek között tartalmazta az AIS [43, 44] és a CES-D skálákat [70]. Ha egy betegnek szüksége volt segítségre a kérdőív kitöltéséhez (írás vagy olvasási nehézségek, szövegértési problémák), egy képzett asszisztens állt rendelkezésére.

A SLEPT vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte (4/2007). Beválasztásuk előtt a betegek részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatásban részesültek a vizsgálat céljairól, protokolljáról, majd beleegyező nyilatkozatot írtak alá.



4. ábra A betegek kiválasztása

A betegek beválasztásakor rögzítettük a demográfiai és az anamnesztikus adatokat (kor, nem, CKD etiológiája, dohányzás, végzettség, ismert cukorbetegség), a transzplantációval kapcsolatos információkat és a társbetegségeket, beleértve a módosított Charlson Komorbiditási Indexet [290]. Az eGFR-t a 4 változót tartalmazó CKD-EPI képlettel számoltuk ki [10]. A betegek laboratóriumi paramétereit a kórlapokból és a kórház adatbázisából nyertük ki.

Az alvásvizsgálat előtt a résztvevők egy validált kérdőívекből álló csomagot töltöttek ki, amely többek között tartalmazta az AIS [43, 44] és a CES-D skálákat [70]. Ha egy betegnek szüksége volt segítségre a kérdőív kitöltéséhez (írás vagy olvasási nehézségek, szövegértési problémák), egy képzett asszisztens állt rendelkezésére.

A SLEPT vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte (4/2007). Beválasztásuk előtt a betegek részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatásban részesültek a vizsgálat céljairól, protokolljáról, majd beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

3.2. Az inszomnia felmérése

Az inszomniás tünetek fennállását az Athén Inszomnia Skálával - AIS vizsgáltuk [43, 44]. Az AIS pontszáma 0-tól 24-ig terjed, magasabb pontszám súlyosabb inszomniás panaszokra utal. A skála nyolc elemből áll, amelyből az első öt az inszomnia éjszakai tüneteivel kapcsolatos (elalvási nehézség, átalvási nehézség, korai felébredés), a további három elem a nyugtalan alvás nappali következményeire kérdez rá (közérzet, napi teendők ellátásnak képessége és nappali álmoság). A vizsgálatban résztvevőket arra kértük, hogy, amennyiben egy adott panasz legalább hetente háromszor jelentkezett az elmúlt hónapban, értékeljék ezen panasz súlyosságát (nincs, enyhe, súlyos, igen súlyos). A klinikailag szignifikáns inszomnia gyakoriságának megállapításához a nemzetközi ajánlás szerinti 10 pontos határértéket használtuk [44]. Az AIS angol nyelvű verzióját munkacsoportunk korábban fordította le és validálta [46].

3.3. A depresszió felmérése

A depresszióra utaló tünetek fennállását a Center for Epidemiologic Studies - Depression - CES-D skálával vizsgáltuk [70]. A CES-D skála 20 elemet tartalmaz, a pontszáma 0-60-ig terjed. Magasabb pontszám súlyosabb depressziós tünetekre utal. A vizsgálatban résztvevőket arra kértük, hogy ítélik meg, hogy az adott panasz milyen gyakorisággal jelentkezett, és milyen hosszán tartott az elmúlt hét során (ritkán, 1-2 napig, 3-4 napig, 5-7 napig). A klinikailag szignifikáns depresszió gyakoriságának megállapításához a krónikus vesebetegek körében javasolt 18 pontos határértéket használtuk [291]. A magyar változat fordítását és validálását a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően végeztük el [292].

3.4. Poliszomnográfias vizsgálat és az alvási makrostruktúra elemzése

A standard, egy-éjszakai poliszomnográfias (PSG) vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika alváslaboratóriumának (SOMNOscreen™ PSG Tele, SOMNOmedics GmbH, Németország, CE0494) hangszigetelt szobáiban egyidejű alvásvideó rögzítésével, asszisztens jelenléte mellett hajtottuk végre.

A PSG vizsgálat során a következő elvezetéseket regisztráltuk: 5 EEG csatorna (A1, A2, C3, C4, Cz), EOG, EMG (m. mentalis és m. tibialis anterior), EKG,

légáramlás, mellkasi és hasi kitérések, pulzoximetria, horkolás és test pozíció. A földelő elektródát az Fpz pozícióban, a közös referencia elektródát a Cz pozícióban helyeztük el. Az EEG mintavétel 128 Hz frekvenciával, 0,2 Hz-es felül, illetve 35 Hz-es aluláteresztő szűrők alkalmazásával történt. Minden vizsgálatot hétköznapokon végeztünk, a vizsgálatok többnyire 22:00 óra és 6:00 óra között zajlottak.

A felvételeket két alvásmedicinában jártas szakember értékelte ki. Az alvásstádiumok értékelését 30 másodperces epochonként végeztük a Rechtschaffen and Kales kézikönyv [293] alapján. Az alvási makrostruktúrát a következő paraméterekkel jellemeztük: SOL: villanyoltástól az első 2. stádium epoch-ig eltelt idő, TST, WASO: elalvástól számított ébrenlét ideje a vizsgálat befejeztéig), SE: a teljes alvásidő és az ágyban töltött idő hányadosa; alvásstádiumok százaléka: 1. stádium, 2. stádium, SWS (3. és 4. stádium összevonva), REM alvás és REM latencia (elalvástól az első REM epochig eltelt idő). A légzési eseményeket és a periodikus lábmozgásokat standard kritériumrendszer szerint értékeltük [294, 295].

Az alvási apnoe értékelése az alábbi kritériumok szerint történt: 10 másodpercnél hosszabb ideig tartó légáramlás hiányt apnoeként értékeltünk, 10 másodpercnél hosszabb definitív légáramlás csökkenést, amely alatt ébredés és/vagy 3 %-nál nagyobb oxigén szaturáció csökkenés volt észlelhető, hipopnoeként értékeltünk. Emellett meghatároztuk az apnoe-hipopnoe indexet (AHI): az apnoék és hipopnoék számát elosztottuk az alvásórák számával. Az alvási apnoe súlyossági kategóriáit a következők szerint definiáltuk: enyhe: $5 \leq \text{AHI} < 15$; közepesen súlyos: $15 \leq \text{AHI} < 30$ és súlyos: $\text{AHI} \geq 30$ [294].

A periodikus lábmozgások értékelése az alábbi kritériumok alapján történt: lábmozgás ideje: 0,5-5 másodperc; lábmozgások közötti idő: 5-90 másodperc; mindkét lábon előforduló lábmozgás esetén az minősül külön mozgásnak, ha több mint 5 másodperc telik el a két mozgás kezdete között. Egy periodikus lábmozgás ciklusról minimum 4 lábmozgás esetén beszélünk. Periodikus lábmozgás index (PLMI): az alvás során az óránkénti lábmozgások száma. A periodikus lábmozgászavar (PLMD) súlyossági kategóriáit a következők szerint definiáltuk: enyhe: $15 \leq \text{PLMI} < 25$, súlyos: $\text{PLMI} \geq 25$ [295].

3.5. Az alvási EEG teljesítmény spektrum analízise

Az alvási mikrostruktúra elemzése során teljesítmény spektrum analízist (power spectral analysis) végeztünk. Ezt megelőzően műtermékmentesítettük az EEG csatornákat. A műtermékes EEG szakaszokat vizuálisan azonosítottuk 4 másodperces felbontásban a FerciosEEG program segítségével (© Ferenc Gombos 2008-2016). Az EEG jelet ezután exportáltuk, míg a műtermékként jelölt szakaszokat eltávolítottuk.

A teljesítmény spektrum analízis során a centrális elvezetések (C3-Cz, C4-Cz) esetében vizsgáltuk a spektrális teljesítmény sűrűségét Welch periodogram módszerrel, 4 másodperces Hanning ablak és 50 %-os átfedés alkalmazásával. Külön határoztuk meg a NREM (2. stádium és SWS összevonva) és a REM alvás alatti, egész éjszakára vonatkozó, átlagolt teljesítmény sűrűséget. Az abszolút spektrális teljesítmény kiszámításához a delta: 0,75-4 Hz, a théta: 4-8 Hz, az alfa: 8-11 Hz, a szigma: 11-15 Hz és a béta 15-25 Hz frekvenciatartományokban integráltuk a köbös spline interpolált teljesítmény értékeket, amelyeket elosztottunk a megfelelő tartomány szélességével ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) [194, 296, 297]. A számításokat NumPy, SciPy, és Matplotlib könyvtárak segítségével végeztük [298, 299].

3.6. Klinikai adatok

A vizsgálatok során a kezelőorvosok kitöltötték a módosított Charlson Komorbiditási Indexet [290]. Ez egy súlyozott pontozórendszer, amely 17 változó jelenlétén vagy hiányán alapul, és az irodalmi adatok alapján a túlélés egyik prediktora vesetranszplantáltak körében [290]. Más társbetegségek jelenlétéről a kórlapokból gyűjtöttünk információt (koszorúér betegség, diabétesz, magasvérnyomás). Ezen felül a PSG vizsgálat során is történt vérnyomásmérés, emellett rögzítettünk az antropometriai paramétereket.

A transzplantációval kapcsolatban többek között a következő információkat rögzítettük adatbázisunkban: aktuálisan szedett gyógyszerek, a transzplantáció óta eltelt idő és a dialízisen töltött idő, kiszámoltuk az első vesepótló kezelés elkezdése óta eltelt össz-végstádiumú veseelégtelenségi időt is (össz-ESKD idő). A standard IS kezelés általában prednisonból és ciklosporin A-ból vagy takrolimuszból állt mikofenolát-mofetillel vagy azatioprinnal, everolimusszal vagy szirolimusszal kombinációban.

3.7. Alkalmazott statisztikai módszerek

A statisztikai analízist STATA 13.0 szoftver segítségével végeztük. Az eredményeket százalékban (%), átlagolva (\pm standard deviáció/SD – normál eloszlású változók esetén) vagy mediánban (;interkvartilis tartomány/IQT – nem-normál eloszlású változók esetén) adtuk meg. A folytonos változókat a Student's t-teszt vagy a Mann-Whitney U teszt segítségével hasonlítottuk össze, a kategórikus változókat pedig khi-négyzet vagy kis elemszám esetén Fisher exact teszttel. A korrelációk vizsgálatát Pearson, illetve Spearman módszer segítségével végeztük.

Az alvásszerkezeti paraméterekkel önálló kapcsolatot mutató tényezők vizsgálatára többváltozós lineáris regressziós modellt alkalmaztunk. A változókat elméleti megfontolások alapján építettük a többváltozós modellekbe. A függő változó minden esetben az alvásszerkezetet jellemző paraméter volt. Mivel a függő változó eloszlása néhány esetben eltért a normál eloszlástól, ezért a nem-normál eloszlású alvásparamétereket transzformáltuk (négyzetgyök transzformáció: SOL, 1. stádium, REM latencia; köbös transzformáció: SE; logaritmikus transzformáció: WASO és spektrumok).

A többváltozós modelleket több lépcsőben építettük fel. Az inszomniás és a depressziós panaszok vizsgálatok az első lépésben (Modell 1) a szubjektív panasz súlyosságára (AIS vagy CES-D pontszám), korra, nemre és eGFR-re korrigáltunk. Második lépésben (Modell 2) további korrekciót végeztünk a másik szubjektív pontszámra (CES-D vagy AIS) és az altatóhasználatra. Az alvásszerkezet és az eGFR közötti összefüggés vizsgálatok három lépcsőben építettük fel a modelleket. Az első lépésben (Modell 1) az eGFR mellett korra és nemre végeztünk korrekciót, a második lépésben (Modell 2) a továbbiakban a depressziós és az inszomniás panaszokra, valamint az altatóhasználatra, majd a harmadik lépésben (Modell 3) a magasvérnyomás és a cukorbetegség jelenlétére is (6. táblázat).

6. táblázat A többváltozós elemzések felépítése

AIS pontszám: Athén Inszomnia Skála pontszám; CES-D pontszám: Center for Epidemiologic Studies – Depression pontszám; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta

Függő változó:	Független változó:		
Alvásparaméter	AIS pontszám	CES-D pontszám	eGFR
Társváltozók:			
Modell 1	kor, nem, eGFR	kor, nem, eGFR	kor, nem
Modell 2	kor, nem, eGFR, CES-D pontszám, altatóhasználat	kor, nem, eGFR, AIS pontszám, altatóhasználat	kor, nem, AIS pontszám, CES-D pontszám, altató-használat
Modell 3	-	-	kor, nem AIS pontszám, CES-D pontszám, altató-használat, magasvérnyomás, cukorbetegség

Mindegyik elemzésben kétoldali tesztet végeztünk, és az eredményt akkor fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak, ha p kisebb volt, mint 0,05.

IV. Eredmények

Az eredmények leírásában először a vizsgált betegminta alapvető jellemzőit ismertetem, majd összehasonlítom az inszomniás és a nem-inszomniás, a depressziós és a nem-depressziós betegcsoportok leíró jellemzőit, illetve a vesefunkció alapján (eGFR < 60 ml/min/1,73m² és eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²) képzett két betegcsoport jellemzőit. Ezután ismertetem a teljes betegpopulációra jellemző alvásszerkezetet, amit azután összehasonlítok az előbbi betegcsoportok között. Ezt követően mutatom be a kérdőívek, illetve a vesefunkció és az alvásszerkezeti paraméterek korrelációját, majd a többváltozós modellek eredményeit. Előbb az alvási makrostruktúra paramétereivel kapott eredményeket ismertetem, majd ezután térek rá az alvási mikrostruktúra elemzésére.

4.1. Demográfiai adatok és a vizsgálati minta alapvető jellemzői

A vizsgálatban résztvevők és a vizsgálati részvételt visszautasítók között életkorban és nemben nem volt szignifikáns különbség. A 100 résztvevő transzplantált beteg („kTx PSG minta”) alapvető jellemzői (kor, nem, eGFR, szérum albumin) sem különböztek a „teljes klinikai populáció”-hoz viszonyítva.

A vizsgált vesetranszplantált betegcsoport („kTx PSG minta”) alapvető jellemzőit a 7. táblázat tartalmazza. Az átlagéletkor 51±13 év, a férfiak aránya 57 %, a testtömeg index 27±5 kg/m² volt a betegcsoportban. A betegek közül 19 % cukorbeteg volt, 92 %-uknak volt magasvérnyomás betegsége, a Charlson Komorbiditás Index 2;1 volt a vizsgált mintában. A szérum albumin szint és az eGFR a következők szerint alakultak: 40±3 g/L és 54±19 ml/min/1,73m². A betegek 85 %-a szedett szteroidot, 43 %-uk ciklosporin A-t, 71 %-uk mikofenolát-mofetil, 46 %-uk takrolimuszt, 12 %-uk szirolimusz és 5 %-uk azatioprint. Az ESKD a betegcsoportban 101;91 hónapja állt fent, ebből dialízisen a betegek 18;32 hónapot töltöttek, a vesetranszplantáció óta eltelt idő tartama 66;83 hónap volt a betegek körében.

7. táblázat A teljes betegcsoport leíró paramétereit és az inszomniás vs nem-inszomniás betegcsoportok összehasonlítása

AIS: Athén Inszomnia Skála; BMI: testtömeg index; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression skála; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; ESKD: végstádiumú veseelégtelenség; IS: immunosuppresszív; kTx: vesetranszplantált; PSG: poliszomnográfia

	kTx PSG minta	Inszomnia AIS ≥ 10	Nem- Inszomnia AIS < 10	<i>p</i>
n (%)	100 (100)	16 (16)	84 (84)	N/A
Kor (átlag±SD) (év)	51±13	57±12	50±13	0,024
Férfi (%)	57	50	58	0,537
BMI (átlag±SD) (kg/m ²)	27±5	28±6	27±5	0,167
eGFR (átlag±SD) (ml/min/1,73m ²)	54±19	46±14	55±20	0,042
Szérum albumin (átlag±SD) (g/L)	40±3	40±3	40±4	0,412
Charlson komorbiditás index (medián;IQT)	2;1	3;2	2;1	0,035
Diabétesz (%)	19	31	17	0,179
Magasvérnyomás (%)	92	94	92	1,000
Inszomnia (%) (AIS 10 cutoff)	16	100	0	N/A
AIS (medián; IQT)	4;6	12;5	3;5	<0,001
Depresszió (%) (CES-D 18 cutoff)	21	44	16	0,012
CES-D (medián; IQT)	9;11	17;18	9;9	0,035
Altatóhasználat (%)	17	37	13	0,017
Antidepresszáns használat (%)	2	6	1	0,296
Transzplantáció óta eltelt idő (medián; IQT) (hónap)	66;83	72;71	76;85	0,642
IS gyógyszerek (%)				
szteroid	85	81	86	0,704
ciklosporin A	43	56	40	0,243
azatioprin	5	6	5	1,000
szírolimusz	12	0	14	0,205
mikofenolát-mofetil	71	75	70	1,000
takrolimusz	46	38	48	0,587
Dialízisen töltött idő (medián; IQT) (hónap)	18;32	26;32	18;30	0,225
Össz-ESKD idő (medián; IQT) (hónap)	101;91	107;78	101;94	0,694

4.1.1. Az inszomnia gyakorisága és összefüggései

Az AIS pontszám 4;6 volt a „kTx PSG mintá”-ban (7. táblázat). A betegek 16 %-a esetében az AIS pontszám alapján valószínűsíthető volt a klinikailag szignifikáns inszomnia jelenléte. A teljes betegcsoport 17 %-a szedett altatószert.

Az AIS 10-es határérték pontszáma alapján a „kTx PSG mintá”-t két csoportra bontottuk: magas inszomnia rizikójú (inszomniás) és alacsony inszomnia rizikójú (nem-inszomniás) betegekre. Az inszomniás betegek szignifikánsan idősebbek voltak (57 ± 12 év vs 50 ± 13 év; $p=0,024$), rosszabb volt a graftműködésük (46 ± 14 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ vs 55 ± 20 ml/min/ $1,73\text{m}^2$; $p=0,042$), esetükben magasabb volt a társbetegségek száma (3;2 vs 2;1; $p=0,035$), illetve gyakrabban használtak altatót (37 % vs 13 %; $p=0,017$) a nem-inszomniás betegcsoporthoz képest. Mindezek mellett az inszomniás csoport CES-D pontszáma magasabb volt (17;18 vs 9;9; $p=0,035$), illetve a klinikailag szignifikáns depresszió prevalenciája is magasabb volt (44 % vs 16 %; $p=0,012$), mint a nem-inszomniás csoportban.

4.1.2. A depresszió gyakorisága és összefüggései

A CES-D pontszám 9;11 volt a „kTx PSG mintá”-ban (7. táblázat). A betegek egyötödének CES-D pontszáma 18-as vagy afölötti volt, amely a klinikailag szignifikáns depresszió jelenlétét valószínűsítette az esetükben.

A CES-D skála 18-as határérték pontszáma alapján a „kTx PSG mintá”-ban létrehozott magas depresszió rizikójú (depressziós) betegek körében szignifikánsan magasabb volt az inszomnia előfordulása (35 % vs 12 %; $p=0,012$) az alacsony depresszió rizikójú (nem-depressziós) betegekhez képest (8. táblázat). Emellett a depressziós betegek nagyobb arányban szedtek altatót (40 % vs 12 %; $p=0,003$). A nők aránya számszerűen magasabb volt (60 % vs 39 %; $p=0,091$) és a dialíziskezelés időtartama hosszabb volt (30;43 hónap vs 18;28 hónap; $p=0,057$) a depressziós betegcsoportban, de ezek a különbségek az elemzések alapján nem bizonyultak szignifikánsnak.

Annak ellenére, hogy a „kTx PSG mintá”-ban a depresszió előfordulása a kérdőíves felmérés alapján igen gyakori volt, a 100 betegből mindössze 2 fő részesült antidepresszáns gyógyszeres kezelésben. Az antidepresszáns gyógyszert szedő

páciensek a továbbiakban a depressziós panaszokkal kapcsolatos elemzésekből kizárásra kerültek.

8. táblázat A depressziós és nem-depressziós betegcsoportok összehasonlítása

AIS: Athén Inszomnia Skála; BMI: testtömeg index; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression skála; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; ESKD: végstádiumú veseelégtelenség; IS: immunszuppresszív; kTx: vesetranszplantált; PSG: poliszomnográfia

	kTx PSG minta	Depresszió CES-D ≥ 18	Nem- depresszió CES-D < 18	<i>p</i>
n (%)	100 (100)	20 (21)	77 (79)	N/A
Kor (átlag±SD) (év)	51±13	51±14	51±13	0,498
Férfi (%)	57	40	61	0,091
BMI (átlag±SD) (kg/m ²)	27±5	28±6	26±4	0,130
eGFR (átlag±SD) (ml/min/1,73m ²)	54±19	51±18	54±19	0,229
Szérum albumin (átlag±SD) (g/L)	40±3	40±3	40±3,5	0,204
Charlson komorbiditás index (medián;IQT)	2;1	2;1	2;1	0,680
Diabétesz (%)	19	10	22	0,346
Magasvérnyomás (%)	92	85	95	0,151
Inszomnia (%) (AIS 10 cutoff)	16	35	12	0,012
AIS (medián; IQT)	4;6	9;4	3;5	<0,001
Depresszió (%) (CES-D 18 cutoff)	21	100	0	N/A
CES-D (medián; IQT)	9;11	25,5;10	8;8	<0,001
Altatóhasználat (%)	17	40	12	0,003
Antidepresszáns használat (%)	2	0	3	1,000
Transzplantáció óta eltelt idő (medián; IQT) (hónap)	66;83	79,5;83	67;81	0,803
IS gyógyszerek (%)				
szteroid	85	85	86	1,000
ciklosporin A	43	55	40	0,236
azatioprin	5	0	6	0,580
szirolimusz	12	5	14	0,450
mikofenolát-mofetil	71	75	69	0,785
takrolimusz	46	40	47	0,589
Dialízisen töltött idő (medián; IQT) (hónap)	18;32	30;43	18;28	0,057
Össz-ESKD idő (medián; IQT) (hónap)	101;91	119,5;104	94;86	0,150

4.1.3. A graftműködéssel összefüggő demográfiai jellemzők

Az eGFR értéke a teljes populációban 54 ± 19 ml/min/1,73m² volt (7. táblázat), ami 3. stádiumú CKD-re jellemző eGFR értéknek felel meg. Az eGFR alapján (60 ml/min/1,73m²-es érték alatt és felett) két csoportra osztottuk a betegeket (9. táblázat). Az így képzett csoportok között különbség volt: az alacsonyabb vesefunkcióval rendelkező csoport (3. és 4. CKD stádium) szignifikánsan idősebb volt (54 ± 10 év vs 46 ± 15 év; $p = 0,001$) és szignifikánsan alacsonyabb volt a szérum albumin szintjük (39 ± 3 g/L vs 42 ± 3 g/L; $p < 0,001$) a magasabb eGFR értékkel rendelkező csoporthoz képest (1. és 2. CKD stádium). A kérdőíves felmérés alapján az inszomnia betegségre magas rizikót mutató betegek aránya az alacsonyabb eGFR csoportban közel szignifikánsan magasabb volt a magasabb eGFR-rel rendelkező csoporthoz képest (22 % vs 7 %; $p = 0,056$).

9. táblázat A vesefunkció szerint létrehozott csoportok leíró jellemzőinek összehasonlítása

AIS: Athén Inszomnia Skála; BMI: testtömeg index; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression skála; CKD: krónikus vesebetegség; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; ESKD: végstádiumú veseelégtelenség; IS: immunszuppresszív; kTx: vesetranszplantált; PSG: poliszomnográfia

	kTx PSG minta	CKD 3. és 4. stádium eGFR < 60 (ml/min/1,73m ²)	CKD 1. és 2. stádium eGFR ≥ 60 (ml/min/1,73m ²)	<i>p</i>
n (%)	100 (100)	59 (59)	41 (41)	N/A
Kor (átlag±SD) (év)	51±13	54±10	46±15	0,001
Férfi (%)	57	55	63	0,280
BMI (átlag±SD) (kg/m ²)	27±5	27±5	26±5	0,200
eGFR (átlag±SD) (ml/min/1,73m ²)	54±19	41±11	72±12	<0,001
Szérum albumin (átlag±SD) (g/L)	40±3	39±3	42±3	<0,001
Charlson komorbiditás index (medián;IQT)	2;1	2;1	2;1	0,873
Diabétesz (%)	19	20	17	0,682
Magasvérnyomás (%)	92	95	88	0,267
Inszomnia (%) (AIS 10 cutoff)	16	22	7	0,056
AIS (medián; IQT)	4;6	5;8	3;5	0,193
Depresszió (%) (CES-D 18 cutoff)	21	21	21	0,983
CES-D (medián; IQT)	9;11	9,5;10	9;13	0,621
Altatóhasználat (%)	17	19	15	0,600
Antidepresszáns használat (%)	2	2	2	1,000
Transzplantáció óta eltelt idő (medián; IQT) (hónap)	66;83	76;80	60;96	0,825
IS gyógyszerek (%)				
szteroid	85	88	80	0,292
ciklosporin A	43	42	44	0,879
azatioprin	5	3	7	0,398
szirolimusz	12	14	10	0,757
mikofenolát-mofetil	71	73	68	0,619
takrolimusz	46	51	39	0,243
Dialízisen töltött idő (medián; IQT) (hónap)	18;32	22;29	18;31	0,828
Össz-ESKD idő (medián; IQT) (hónap)	101;91	100;78	108;99	0,959

4.2. Az alvási makrostruktúra vizsgálata

10. táblázat Poliszomnográfias paraméterek a teljes betegpopulációban és az inszomniás és nem-inszomniás csoportok összehasonlítása

AHI: apnoe-hipopnoe index; AIS: Athén Inszomnia Skála; kTx: vesetranszplantált; OSA: obstruktív alvási apnoe; PLMD: periodikus lábmozgászavar; PLMI: periodikus lábmozgás index; PSG: poliszomnográfia; REM alvás: rapid eye movement alvás; SE: alváshatékonysági index; SOL: alvási latencia; SWS: lassú hullámú alvás; TST: teljes alvásidő; WASO: elalvás utáni ébrenlét ideje

	kTx PSG minta n= 100	Inszomnia AIS ≥ 10 n= 16	Nem- Inszomnia AIS < 10 n= 84	<i>p</i>
SOL (medián;IQT) (min)	15;17	16;21	15;18	0,527
SE (medián;IQT) (%)	80;13	75;12	81;13	0,114
TST (átlag±SD) (h)	6±1,3	5,9±1	6,1±1,4	0,282
1. stádium (átlag±SD) (%)	11±6	10±6	11±7	0,652
2. stádium (átlag±SD) (%)	43±13	41±13	43±13	0,297
SWS (átlag±SD) (%)	12±8	13±7	12±8	0,253
REM alvás (átlag±SD) (%)	13±6	11±6	13±6	0,126
REM latencia (medián;IQT) (min)	145;87	175;121	145;76	0,341
WASO (medián;IQT) (min)	61;47	74;53	59;47	0,175
AHI (medián; IQT) (1/h)	4;14	2;6	4;21	0,384
AHI < 5: nincs OSA (%)	57	69	55	0,411
AHI ≥ 30: súlyos OSA (%)	14	6	15	0,458
PLMI (medián; IQT) (1/h)	6;15	3;21	7;15	0,821
PLMI < 5: nincs PLMD (%)	48	56	46	0,471
PLMI ≥ 25: súlyos PLMD (%)	16	19	15	0,717

Az alvási makrostruktúra paraméterei láthatók a 10. táblázatban. A teljes vizsgált betegcsoportban a SOL értéke 15;17 perc volt, az SE 80;13 % (10. táblázat). A betegek $6\pm 1,3$ órát töltöttek alvással az alváslaborban. A WASO értéke 61;47 perc volt, az SWS aránya pedig 12 ± 8 % volt. A súlyos fokú OSA gyakorisága az AHI érték alapján 14 %, míg a súlyos fokú PLMD gyakorisága a PLMI alapján 16 % volt a „kTx PSG mintá”-ban (10. táblázat).

4.2.1. Az inszomniás panaszok és az alvási makrostruktúra

Az AIS határérték pontszáma alapján létrehozott két csoport között az alvási makrostruktúra paraméterei alapján nem találtunk szignifikáns különbséget (10. táblázat). Az OSA és a PLMD különböző súlyossági kategóriáinak előfordulása sem különbözött az inszomniás és a nem-inszomniás csoportokban.

Az AIS pontszámot folyamatos változóként vizsgálva az alvásstruktúra paraméterei szintén nem álltak szignifikáns összefüggésben az inszomniás panaszok súlyosságával, azonban az SE és az inszomniás panaszok súlyossága között trendszerű összefüggést találtunk ($r = -0,179$; $p = 0,075$) (11. táblázat). Emellett az inszomniás és a depressziós panaszok súlyossága pozitív, szignifikáns összefüggésben volt egymással a vizsgált mintában ($r = 0,493$; $p < 0,001$).

11. táblázat Az inszomniás panaszok korrelációja a polyszomnográfias paraméterekkel, a depressziós panaszok pontszámával és a vesefunkcióval

AHI: apnoe-hipopnoe index; AIS: Athén Inszomnia Skála; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression skála; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; PLMI: periodikus lábmozgás index; REM alvás: rapid eye movement alvás; SE: alváshatékonysági index; SOL: alvási latencia; SWS: lassú hullámú alvás; TST: teljes alvásidő; WASO: elalvás utáni ébrenlét ideje

	AIS pontszám Spearman rho	<i>p</i>
SOL (min)	0,105	0,301
SE (%)	-0,179	0,075
TST (h)	-0,127	0,214
1. stádium (%)	-0,053	0,599
2. stádium (%)	-0,020	0,844
SWS (%)	0,060	0,557
REM alvás (%)	-0,159	0,115
REM latencia (min)	0,142	0,165
WASO (min)	0,088	0,392
AHI (1/h)	-0,026	0,798
PLMI (1/h)	-0,094	0,354
AIS (pontszám)	-	-
CES-D (pontszám)	0,493	<0,001
eGFR (ml/min/1,73m ²)	-0,185	0,065

4.2.2. A depressziós panaszok és az alvási makrostruktúra

A 12. táblázatban látható a CES-D skála 18-as pontszáma alapján létrehozott depressziós és nem-depressziós csoportok összehasonlítása. A depressziós csoportban a REM alvás aránya szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult ($11\pm 5\%$ vs $13\pm 6\%$; $p=0,031$), illetve a REM latencia hosszabb volt ($150,5;89$ perc vs $139;82$ perc; $p=0,049$) a nem-depressziós csoporthoz képest. Emellett a 2. stádium magasabb aránya is trendszerű összefüggést mutatott a magas depresszió rizikóval ($47\pm 11\%$ vs $42\pm 13\%$; $p=0,057$). Sem az SWS aránya, sem az OSA és a PLMD különböző súlyossági fokú előfordulása nem különbözött a két csoportban.

12. táblázat Poliszomnográfias paraméterek összehasonlítása a depressziós és a nem-depressziós csoportokban

AHI: apnoe-hipopnoe index; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression skála; kTx: vesetranszplantált; OSA: obstruktív alvási apnoe; PLMD: periodikus lábmozgászavar; PLMI: periodikus lábmozgás index; PSG: poliszomnográfia; REM alvás: rapid eye movement alvás; SE: alváshatékonysági index; SOL: alvási latencia; SWS: lassú hullámú alvás; TST: teljes alvásidő; WASO: elalvás utáni ébredés ideje

	kTx PSG minta n= 100	Depresszió CES-D \geq 18 n= 21	Nem- depresszió CES-D < 18 n= 77	<i>p</i>
SOL (medián;IQT) (min)	15;17	17;12,5	14;16	0,230
SE (medián;IQT) (%)	80;13	80;11	80;14	0,862
TST (átlag \pm SD) (h)	6 \pm 1,3	6,1 \pm 0,7	6,1 \pm 1,4	0,480
1. stádium (átlag \pm SD) (%)	11 \pm 6	10 \pm 6	11 \pm 7	0,635
2. stádium (átlag \pm SD) (%)	43 \pm 13	47 \pm 11	42 \pm 13	0,057
SWS (átlag \pm SD) (%)	12 \pm 8	12 \pm 8	12 \pm 8	0,403
REM alvás (átlag \pm SD) (%)	13 \pm 6	11 \pm 5	13 \pm 6	0,031
REM latencia (medián;IQT) (min)	145;87	150,5;89	139;82	0,049
WASO (medián;IQT) (min)	61;47	64;56,5	60,5;44	0,708
AHI (medián; IQT) (1/h)	4;14	5;10	2;13	0,438
AHI < 5: nincs OSA (%)	57	50	60	0,421
AHI \geq 30: súlyos OSA (%)	14	10	13	1,000
PLMI (medián; IQT) (1/h)	6;15	4;15	6;17	0,862
PLMI < 5: nincs PLMD (%)	48	55	48	0,578
PLMI \geq 25: súlyos PLMD (%)	16	15	17	1,000

Korrelációs vizsgálattal (13. táblázat) a magasabb CES-D pontszám szignifikáns összefüggésben állt a nagyobb arányú 2. stádiummal ($r= 0,203$; $p= 0,049$), a rövidebb REM alvással ($r= -0,243$; $p= 0,018$) és a hosszabb REM latenciával ($r= 0,208$; $p= 0,045$), de az SWS mennyiségével nem volt szignifikáns kapcsolatban ($r= -0,117$; $p> 0,05$).

13. táblázat A depressziós panaszok korrelációja a poliszomnográfias paraméterekkel és a vesefunkcióval

AHI: apnoe-hipopnoe index; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression skála; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; PLMI: periodikus lábmozgás index; REM alvás: rapid eye movement alvás; SE: alváshatékonysági index; SOL: alvási latencia; SWS: lassú hullámú alvás; TST: teljes alvásidő; WASO: elalvás utáni ébredés ideje

	CES-D pontszám Spearman rho	<i>p</i>
SOL (min)	-0,025	0,812
SE (%)	-0,017	0,869
TST (h)	-0,066	0,532
1. stádium (%)	-0,030	0,774
2. stádium (%)	0,203	0,049
SWS (%)	-0,117	0,260
REM alvás (%)	-0,243	0,018
REM latencia (min)	0,208	0,045
WASO (min)	0,012	0,910
AHI (1/h)	0,085	0,411
PLMI (1/h)	0,018	0,866
eGFR (ml/min/1,73m ²)	-0,134	0,196

4.2.3. A vesefunkció és az alvási makrostruktúra

A vesefunkció alapján képzett két csoport alvási makrostruktúrája szignifikánsan különbözött (14. táblázat). Az alacsonyabb eGFR értékkel rendelkező csoport TST-je mintegy fél órával hosszabbnak bizonyult ($6,3 \pm 1,3$ óra vs $5,8 \pm 1,3$ óra; $p = 0,040$), a REM alvás is hosszabb volt (14 ± 6 % vs 11 ± 6 %; $p = 0,012$), a REM latencia pedig rövidebb volt ($128;79$ perc vs $162;70$ perc; $p = 0,035$) a magasabb vesefunkcióval rendelkező csoporthoz képest. Az 1. stádium aránya számszerűen magasabb volt az alacsonyabb vesefunkcióval rendelkező csoportban, de ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (11 ± 7 % vs 9 ± 6 %; $p = 0,084$). Emellett az alacsonyabb vesefunkcióval rendelkező csoportban az OSA előfordulása közel szignifikánsan magasabb volt (51 % vs 32 %-ban volt jelen OSA; $p = 0,057$).

14. táblázat Poliszomnográfias paraméterek összehasonlítása a vesefunkció szerint létrehozott csoportokban

AHI: apnoe-hipopnoe index; CKD: krónikus vesebetegség; kTx: vesetranszplantált; OSA: obstruktív alvási apnoe; PLMD: periodikus lábmozgászavar; PLMI: periodikus lábmozgás index; PSG: poliszomnográfia; REM alvás: rapid eye movement alvás; SE: alváshatékonysági index; SOL: alvási latencia; SWS: lassú hullámú alvás; TST: teljes alvásidő; WASO: elalvás utáni ébrenlét ideje

	kTx PSG minta n= 100	CKD 3. és 4. stádium eGFR < 60 (ml/min/1,73m ²) n= 59	CKD 1. és 2. stádium eGFR ≥ 60 (ml/min/1,73m ²) n= 41	<i>p</i>
SOL (medián;IQT) (min)	15;17	16;17	14;15	0,562
SE (medián;IQT) (%)	80;13	81;12	81;16	0,703
TST (átlag±SD) (h)	6±1,3	6,3±1,3	5,8±1,3	0,040
1. stádium (átlag±SD) (%)	11±6	11±7	9±6	0,084
2. stádium (átlag±SD) (%)	43±13	42±13	44±13	0,243
SWS (átlag±SD) (%)	12±8	12±8	12±8	0,425
REM alvás (átlag±SD) (%)	13±6	14±6	11±6	0,012
REM latencia (medián;IQT) (min)	145;87	128;79	162;70	0,035
WASO (medián;IQT) (min)	61;47	64;51	59;43	0,656
AHI (medián; IQT) (1/h)	4;14	6;20	2;7	0,136
AHI < 5: nincs OSA (%)	57	49	68	0,057
AHI ≥ 30: súlyos OSA (%)	14	14	15	0,879
PLMI (medián; IQT) (1/h)	6;15	7;23	3;10	0,163
PLMI < 5: nincs PLMD (%)	48	44	55	0,345
PLMI ≥ 25: súlyos PLMD (%)	16	20	10	0,178

A vesefunkció a korrelációs elemzésekben az alvási makrostruktúrával, illetve az AHI és a PLMI paraméterekkel nem volt szignifikáns kapcsolatban (15. táblázat). Azonban a TST-vel ($r = -0,185$; $p = 0,071$) és a REM alvással ($r = -0,190$; $p = 0,058$) gyenge, közel szignifikáns, fordított irányú összefüggéseket találtunk.

15. táblázat Poliszomnográfias paraméterek korrelációja a vesefunkcióval

AHI: apnoe-hipopnoe index; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; PLMI: periodikus lábmozgás index; REM alvás: rapid eye movement alvás; SE: alváshatékonysági index; SOL: alvási latencia; SWS: lassú hullámú alvás; TST: teljes alvásidő; WASO: elalvás utáni ébrenlét ideje

	eGFR Spearman rho	<i>p</i>
SOL (min)	-0,032	0,751
SE (%)	-0,078	0,439
TST (h)	-0,185	0,071
1. stádium (%)	-0,108	0,287
2. stádium (%)	0,004	0,970
SWS (%)	0,023	0,819
REM alvás (%)	-0,190	0,058
REM latencia (min)	0,170	0,953
WASO (min)	-0,017	0,870
AHI (1/h)	-0,096	0,344
PLMI (1/h)	-0,025	0,805

4.2.4. Az alvási makrostruktúra többváltozós elemzései

Az inszomniás és a depressziós panaszok súlyossága, illetve a vesefunkció más társváltozóktól független összefüggését az alvási makrostruktúrával többváltozós lineáris regressziós modellben elemeztük.

Az inszomniás panaszok (független változó) esetében az alvási makrostruktúra hipotézis alapján választott paraméterei a következők voltak: SOL, TST, SWS, WASO (függő változó) (16. táblázat). Azonban exploratív céllal minden további alvási makrostruktúra paramétert is megvizsgáltunk többváltozós elemzéssel (16. táblázat). A modellekben első lépésben korra, nemre és vesefunkcióra korrigáltunk (Modell 1). A magasabb AIS pontszám összefüggést mutatott az alacsonyabb arányú REM alvással (β : -0,217; CI: -0,415 - -0,018; $p= 0,033$) és a hosszabb REM latenciával (β : 0,234; CI: 0,027 – 0,442; $p= 0,027$). Második lépésben (Modell 2) a korábbi társváltozók mellett a korrekciót kiegészítettük a CES-D és az altatóhasználat társváltozókkal is. A REM alvás a további korrekció után nem állt összefüggésben az AIS pontszámmal (β : -0,117; CI: -0,353 – 0,120; $p= 0,328$). A REM latencia és az AIS pontszám közötti összefüggés a teljesen korrigált modellben is közel szignifikáns eredményt mutatott (β : 0,235; CI: -0,008 – 0,478; $p= 0,057$). A teljesen korrigált modellben az SWS magasabb aránya szignifikáns kapcsolatban állt a súlyosabb inszomniás panaszokkal (β : 0,263; CI: 0,026 – 0,500; $p= 0,030$). Az alvási makrostruktúra más paraméterei a többváltozós elemzés alapján sem álltak kapcsolatban az AIS pontszámmal.

16. táblázat Az alvási makrostruktúra paraméterek (függő változó) és az AIS pontszám (független változó) kapcsolatának vizsgálata többváltozós lineáris regressziós modellben

Modell 1: AIS pontszám, kor, nem, eGFR

Modell 2: AIS pontszám, kor, nem, eGFR, CES-D pontszám, altatóhasználat

AIS: Athén Inszomnia Skála; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression skála; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; REM alvás: rapid eye movement alvás; SE: alváshatékonysági index; SOL: alvási latencia; SWS: lassú hullámú alvás; TST: teljes alvásidő; WASO: elalvás utáni ébrenlét ideje

Függő változó		β koefficiens	95% CI	<i>p</i>
SOL (min)	Modell 1	-0,023	-0,179 – 0,225	0,824
	Modell 2	-0,048	-0,285 – 0,188	0,686
SE (%)	Modell 1	-0,144	-0,341 -0,052	0,149
	Modell 2	-0,120	-0,350 – 0,111	0,306
TST (h)	Modell 1	-0,133	-0,349 – 0,082	0,223
	Modell 2	-0,120	-0,374 – 0,134	0,350
1. stádium (%)	Modell 1	-0,062	-0,260 – 0,137	0,538
	Modell 2	-0,082	-0,321 – 0,157	0,498
2. stádium (%)	Modell 1	-0,067	-0,285 – 0,150	0,540
	Modell 2	-0,190	-0,437 – 0,058	0,131
SWS (%)	Modell 1	0,113	-0,095 – 0,322	0,282
	Modell 2	0,263	0,026 – 0,500	0,030
REM alvás (%)	Modell 1	-0,217	-0,415 - -0,018	0,033
	Modell 2	-0,117	-0,353 – 0,120	0,328
REM latencia (min)	Modell 1	0,234	0,027 – 0,442	0,027
	Modell 2	0,235	-0,008 – 0,478	0,057
WASO (min)	Modell 1	0,046	-0,158 – 0,250	0,656
	Modell 2	0,088	-0,158 – 0,335	0,478

A depressziós panaszok (független változó) és az alvási makrostruktúra – hipotézisünk alapján - kiválasztott paramétereinek (SWS, REM alvás, REM latencia) kapcsolatát szintén lineáris regressziós modellben vizsgáltuk meg (17. táblázat). Továbbá az egyváltozós elemzés alapján a 2. stádium és a CES-D pontszám összefüggését is vizsgálni kívántuk a többváltozós elemzésben. Első lépésben korra, nemre és vesefunkcióra korrigáltunk (Modell 1). A REM alvás (β : -0,257; CI: -0,458 - -0,055; $p=$ 0,013) és a REM latencia (β : 0,237; CI: 0,030 – 0,443; $p=$ 0,025) társváltozóktól független összefüggésben állt a depressziós panaszok súlyosságával. Ezek az összefüggések azonban a további korrekció után (Modell 2: inszomniás panaszok, altatóhasználat) nem voltak szignifikánsak. Az SWS szintén nem állt összefüggésben a depressziós panaszok súlyosságával a társváltozókra való korrekció után (β : -0,175; CI: -0,403 – 0,052; $p=$ 0,129). A 2. stádium azonban összefüggött a CES-D pontszámmal a teljesen korrigált modellben (β : 0,274; CI: 0,037 – 0,511; $p=$ 0,024).

17. táblázat Az alvási makrostruktúra paraméterek (függő változó) és a CES-D pontszám (független változó) kapcsolatának vizsgálata többváltozós lineáris regressziós modellben

Modell 1: CES-D pontszám, kor, nem, eGFR

Modell 2: CES-D pontszám, kor, nem, eGFR, AIS pontszám, altatóhasználat

AIS: Athén Inszomnia Skála; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression skála; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; NREM: non-REM alvás; REM alvás: rapid eye movement alvás; SWS: lassú hullámú alvás; TST: teljes alvásidő

Függő változó		β koefficiens	95% CI	<i>p</i>
NREM paraméter				
2. stádium	Modell 1	0,206	-0,001 – 0,412	0,051
	Modell 2	0,274	0,037 – 0,511	0,024
SWS	Modell 1	-0,098	-0,300 – 0,104	0,337
	Modell 2	-0,175	-0,403 – 0,052	0,129
REM paraméter				
REM alvás	Modell 1	-0,257	-0,458 - -0,055	0,013
	Modell 2	-0,180	-0,410 – 0,051	0,125
REM latencia	Modell 1	0,237	0,030 – 0,443	0,025
	Modell 2	0,187	-0,047 – 0,422	0,116

A vesefunkció és a TST társváltozóktól független kapcsolatát szintén lineáris regressziós modellben vizsgáltuk (18. táblázat). A TST (függő változó) mellett a különböző alvástádiumok arányát (SWS vagy REM alvás - függő változó) is vizsgálni kívántuk. Első lépésben a vesefunkció (független változó) mellett korra és nemre korrigáltunk (Modell 1). Második lépésben a CES-D és az AIS pontszámra, illetve az altatóhasználatra (Modell 2). Az alvásidő/stádiumok és a vesefunkció közötti összefüggés vizsgálatakor harmadik lépésben (Modell 3) a diabétesz és a magasvérnyomás jelenlétére is korrekciót végeztünk. A társváltozókra való korrekció után (Modell 3) a rosszabb vesefunkció független kapcsolatban állt a hosszabb alvásidővel (β : -0,357; CI: -0,583 - -0,132; $p= 0,002$) és a nagyobb arányú REM alvással (β : -0,314; CI: -0,533 - -0,096; $p= 0,005$). A vesefunkció az SWS-sel nem volt kapcsolatban (β : -0,097; CI: -0,323 – 0,129; $p> 0,05$).

18. táblázat Az alvási makrostruktúra paraméterek (függő változó) és a vesefunkció (eGFR - független változó) kapcsolatának vizsgálata többváltozós lineáris regressziós modellben

Modell 1: eGFR, kor, nem

Modell 2: eGFR, kor, nem, CES-D pontszám, AIS pontszám, altatóhasználat

Modell 3: eGFR, kor, nem, CES-D pontszám, AIS pontszám, altatóhasználat, diabétesz, magasvérnyomás
AIS: Athén Inszomnia Skála; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression skála; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; REM alvás: rapid eye movement alvás; SWS: lassú hullámú alvás; TST: teljes alvásidő

Függő változó		β koefficiens	95% CI	p
TST	Modell 1	-0,329	-0,547 - -0,112	0,003
	Modell 2	-0,314	-0,533 - -0,096	0,005
	Modell 3	-0,357	-0,583 - -0,132	0,002
SWS	Modell 1	-0,010	-0,319 – 0,121	0,373
	Modell 2	-0,061	-0,276 – 0,155	0,579
	Modell 3	-0,097	-0,323 – 0,129	0,396
REM alvás	Modell 1	-0,282	-0,488 - -0,077	0,008
	Modell 2	-0,311	-0,519 - -0,104	0,004
	Modell 3	-0,314	-0,533 - -0,096	0,005

4.3. Az alvási mikrostruktúra vizsgálata

4.3.1. A kTx EEG betegcsoport alapvető jellemzőinek bemutatása

A „kTx EEG minta” és a mikrostruktúra analízisből kizárt 44 beteg leíró jellemzői az 19. táblázatban láthatók. A két betegcsoport között nem volt szignifikáns különbség, kivéve a kissé alacsonyabb szérum albumin szintet a „kTx EEG” betegcsoportban (40 ± 4 g/L vs 41 ± 3 g/L; $p = 0,042$). Emellett a „kTx EEG minta” életkora számszerűen alacsonyabb volt a kizárt betegek életkoránál (49 ± 13 év vs 53 ± 12 év; $p = 0,068$), de ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak.

19. táblázat A kTx EEG alcsoportot jellemző paraméterek bemutatása

AIS: Athén Inszomnia Skála; BMI: testtömeg index; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression skála; EEG: elektroencefalográfia; eGFR: becült glomerulus filtrációs ráta; ESKD: végstádiumú veseelégtelenség; IS: immunszuppresszív; kTx: vesetranszplantált

	kTx EEG minta	Kizárt betegek	<i>p</i>
n	56	44	N/A
Kor (átlag±SD) (év)	49±13	53±12	0,068
Férfi (%)	62,5	50	0,210
BMI (átlag±SD) (kg/m ²)	26±4	27±5	0,165
eGFR (átlag±SD) (ml/min/1,73m ²)	52±18	55±21	0,218
Szérum albumin (átlag±SD) (g/L)	40±4	41±3	0,042
Charlson komorbiditás index (medián;IQT)	2;1	2;1	0,585
Diabétesz (%)	23	14	0,226
Magasvérnyomás (%)	89	95	0,460
Inszomnia (%) (AIS 10 cutoff)	18	14	0,568
AIS (medián; IQT)	4;8	3,5;4	0,735
Depresszió (%) (CES-D 18 cutoff)	25	14	0,178
CES-D (medián; IQT)	10;12	9;9	0,260
Altatóhasználat (%)	23	9	0,106
Antidepresszáns használat (%)	2	2	1,000
Transzplantáció óta eltelt idő (medián; IQT) (hónap)	63;78	77;84,5	0,718
IS gyógyszerek (%)			
szteroid	86	84	0,821
ciklosporin A	46	39	0,435
azatioprin	2	9	0,166
szirolimusz	12,5	11	1,000
mikofenolát-mofetil	70	73	0,736
takrolimusz	43	50	0,477
Dialízisen töltött idő (medián; IQT) (hónap)	22;40,5	15,5;23	0,354
Össz-ESKD idő (medián; IQT) (hónap)	101;95	100,5;91	0,957

A „kTx EEG minta” alvási makrostruktúrájának leíró adatai a 20. táblázatban található. Az összehasonlító elemzések alapján megállapíthatjuk, hogy a „kTx EEG mintá”-ba tartozó betegek SE-je szignifikánsan magasabb volt (82;13 % vs 78;14 %; $p=0,049$), illetve a TST is hosszabb volt ($6,3\pm 1,3$ óra vs $5,8 \pm 1,3$ óra; $p= 0,026$) a mikrostruktúra analízisből kizárt betegek értékeihez képest.

20. táblázat A kTx EEG alcsoport polyszomnográfias paramétereit és összehasonlítása az alvási mikrostruktúra analízisből kizárt betegek polyszomnográfias paramétereivel

AHI: apnoe-hipopnoe index; EEG: elektroencefalográfia; kTx: vesetranszplantált; OSA: obstruktív alvási apnoe; PLMD: periodikus lábmozgás zavar; PLMI: periodikus lábmozgás index; REM alvás: rapid eye movement alvás; SE: alváshatékonysági index; SOL: alvási latencia; SWS: lassú hullámú alvás; TST: teljes alvásidő; WASO: elalvás utáni ébredés ideje

	kTx EEG minta n= 56	Kizárt betegek n= 44	<i>p</i>
SOL (medián;IQT) (min)	14;13	16;20	0,574
SE (medián;IQT) (%)	82;13	78;14	0,049
TST (átlag±SD) (hour)	6,3±1,3	5,8±1,3	0,026
1. stádium (átlag±SD) (%)	11±7	10±6	0,890
2. stádium (átlag±SD) (%)	43±13	42±13	0,453
SWS (átlag±SD) (%)	13±9	11±7	0,138
REM alvás (átlag±SD) (%)	13±6	12±6	0,205
REM latencia (medián;IQT) (min)	148;99	144,5;76	0,902
WASO (medián;IQT) (min)	59;52	63;58,5	0,110
AHI (medián; IQT) (1/h)	4;22	3;11	0,669
AHI < 5: nincs OSA (%)	52	64	0,235
AHI ≥ 30: súlyos OSA (%)	16	11	0,572
PLMI (medián; IQT) (1/h)	6,5;18	5;12	0,448
PLMI < 5: nincs PLMD (%)	46	50	0,723
PLMI ≥ 25: súlyos PLMD (%)	20	11	0,288

4.3.2. Az inszomniás panaszok és az alvási mikrostruktúra

A különböző frekvenciatartományokba tartozó abszolút spektrális teljesítmények láthatók a 21. táblázatban NREM és REM alvásra lebontva. Az inszomniás panaszok szignifikáns kapcsolatot mutattak a szigma sáv teljesítményével REM alvás alatt ($r=0,287$; $p=0,032$). Emellett trendszerű pozitív összefüggést találtunk az inszomniás panaszok súlyossága és a NREM alvás alatti alfa frekvenciasáv teljesítménye ($r=0,244$; $p=0,070$), illetve a REM alvás alatti béta aktivitás ($r=0,257$; $p=0,055$) között. A NREM béta, a NREM és REM delta aktivitás az inszomniás panaszokkal nem mutatott összefüggést az egyváltozós elemzésben (21. táblázat).

21. táblázat Alvási mikrostruktúra paraméterek összefüggése az AIS, illetve a CES-D pontszámokkal

AIS: Athén Inszomnia Skála; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression Skála; NREM: non-REM alvás; REM: rapid eye movement alvás

Abszolút spektrális teljesítmény $\mu V^2/Hz$ (medián; IQT)		AIS pontszám Spearman rho	p	CES-D pontszám Spearman rho	p
NREM					
Béta	0,30;0,23	0,194	0,152	0,310	0,023
Szigma	2,5;3,2	0,142	0,230	0,300	0,028
Alfa	3,3;3,4	0,244	0,070	0,135	0,331
Théta	5,4;3,5	0,151	0,267	0,035	0,804
Delta	51,5;37	0,012	0,931	0,023	0,868
REM					
Béta	0,32;0,25	0,257	0,055	0,291	0,033
Szigma	0,68;0,58	0,287	0,032	0,280	0,040
Alfa	1,4;1,2	0,211	0,118	0,042	0,762
Théta	3,2;2,4	0,083	0,545	-0,071	0,612
Delta	14;9,2	0,197	0,145	0,036	0,797

4.3.3. A depressziós panaszok és az alvási mikrostruktúra

A depressziós panaszok szignifikáns kapcsolatban álltak a NREM béta ($r=0,310$; $p=0,023$) és szigma ($r=0,300$; $p=0,028$), illetve a REM béta ($r=0,291$; $p=0,033$) és szigma ($r=0,208$; $p=0,040$) sávok teljesítményével. A delta aktivitással a CES-D pontszám azonban nem mutatott korrelációt (21. táblázat).

4.3.4. Az alvási mikrostruktúra többváltozós elemzései

Ezek után többváltozós elemzésben is megvizsgáltuk a béta és a delta frekvenciatartományok kapcsolatát az inszomniás és a depressziós panaszokkal. Mivel az egyváltozós elemzésben más frekvenciatartományokkal is (szignifikáns vagy trendszerű) összefüggést találtunk, ezért ezeket a frekvenciatartományokat is megvizsgáltuk a többváltozós elemzésben (inszomniás panaszok: NREM alfa és REM szigma, depressziós panaszok: NREM és REM szigma).

A modelleket a korábbiakhoz hasonlóan két lépcsőben építettük fel (22 és 23. táblázatok). Az első lépcsőben (Modell 1) az inszomniás panaszok összefüggésben álltak a NREM alfa ($\beta: 0,279$; CI: $0,016 - 0,541$; $p=0,038$) és a REM szigma ($\beta: 0,345$; CI: $0,075 - 0,614$; $p=0,013$) aktivitással, de ezek az összefüggések a további korrekció után nem bizonyultak szignifikánsnak (22. táblázat). A modellépítés első lépcsőjében (Modell 1) és a teljesen korrigált modellben (Modell 2) is az inszomniás panaszok független, szignifikáns összefüggésben álltak a REM alvás alatti béta sáv teljesítményével ($\beta: 0,452$; CI: $0,200 - 0,705$; $p=0,001$ és $\beta: 0,323$; CI: $0,041 - 0,606$; $p=0,026$). A NREM alvás alatti béta, illetve a NREM és REM delta frekvenciasáv teljesítménye nem állt szignifikáns kapcsolatban az inszomniás panaszok súlyosságával.

22. táblázat Az alvási mikrostruktúra paraméterek (függő változó) és az AIS pontszám (független változó) kapcsolatának vizsgálata többváltozós lineáris regressziós modellben

Modell 1: AIS pontszám, kor, nem, eGFR

Modell 2: AIS pontszám, kor, nem, eGFR, CES-D pontszám, altatóhasználat

AIS: Athén Inszomnia Skála; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression Skála; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; NREM: non-REM alvás; REM: rapid eye movement alvás

Függő változó		β koefficiens	95% CI	<i>p</i>
NREM Béta	Modell 1	0,238	-0,017 – 0,494	0,067
	Modell 2	0,160	-0,132 – 0,451	0,276
NREM Alfa	Modell 1	0,279	0,016 – 0,541	0,038
	Modell 2	0,256	-0,050 – 0,563	0,099
NREM Delta	Modell 1	0,079	-0,156 – 0,314	0,503
	Modell 2	0,194	-0,064 – 0,452	0,138
REM Béta	Modell 1	0,452	0,200 – 0,705	0,001
	Modell 2	0,323	0,041 – 0,606	0,026
REM Szigma	Modell 1	0,345	0,075 – 0,614	0,013
	Modell 2	0,306	-0,005 – 0,616	0,054
REM Delta	Modell 1	0,144	-0,145 – 0,433	0,322
	Modell 2	0,273	-0,050 – 0,595	0,096

Végül a depressziós pontszám és az alvási spektrumok kapcsolatát is elemeztük (23. táblázat). A többváltozós elemzés első lépésében (Modell 1) a kor, nem, eGFR társváltozókra való korrekció után a depressziós panaszok súlyossága független összefüggést mutatott a NREM (β : 0,261; CI: 0,017 – 0,505; p = 0,037) és a REM (β : 0,329; CI: 0,079 – 0,579; p = 0,011) alatti béta aktivitással. Ezek az összefüggések a további korrekcióra (Modell 2) azonban eltűntek. Mind a Modell 1-ben, mind a Modell 2-ben a depressziós panaszok súlyossága független összefüggésben állt a NREM alvás alatti szigma aktivitással (β : 0,278; CI: 0,069 – 0,488; p = 0,010 és β : 0,252; CI: 0,023 – 0,480; p = 0,032). A CES-D pontszám más vizsgált frekvenciatartománnyal nem volt összefüggésben a teljesen korrigált modellben (23. táblázat).

23. táblázat Az alvási mikrostruktúra paraméterek (függő változó) és a CES-D pontszám (független változó) kapcsolatának vizsgálata többváltozós lineáris regressziós modellben

Modell 1: CES-D pontszám, kor, nem, eGFR

Modell 2: CES-D pontszám, kor, nem, eGFR, AIS pontszám, altatóhasználat

AIS: Athén Inszomnia Skála; CES-D skála: Center for Epidemiologic Studies - Depression Skála; eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta; NREM: non-REM alvás; REM: rapid eye movement alvás

Függő változó		β koefficiens	95% CI	p
NREM Béta	Modell 1	0,261	0,017 – 0,505	0,037
	Modell 2	0,211	-0,056 – 0,479	0,118
NREM Szigma	Modell 1	0,278	0,069 – 0,488	0,010
	Modell 2	0,252	0,023 – 0,480	0,032
NREM Delta	Modell 1	0,047	-0,182 – 0,275	0,684
	Modell 2	0,069	-0,169 – 0,306	0,564
REM Béta	Modell 1	0,329	0,079 – 0,579	0,011
	Modell 2	0,204	-0,054 – 0,461	0,118
REM Szigma	Modell 1	0,236	-0,032 – 0,505	0,083
	Modell 2	0,139	-0,147 – 0,425	0,334
REM Delta	Modell 1	0,035	-0,247 – 0,318	0,802
	Modell 2	0,003	-0,288 – 0,293	0,985

V. Az eredmények megbeszélése

Jelen vizsgálatunk az első olyan tanulmány, amely viszonylag nagyszámú vesetranszplantált beteg PSG-vel felmért objektív alvásszerkezetét elemzi összefüggésben szubjektív – inszomniás és depressziós – panaszokkal, valamint a vesefunkcióval.

5.1. Az inszomniás panaszok összefüggése az alvásszerkezettel

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy vesetranszplantált betegek körében az inszomniás panaszok összefüggésben állnak a nagyobb arányú SWS-sel és a magasabb béta aktivitással REM alvás alatt. Azonban az inszomniára jellemző klasszikus alvásszerkezeti összefüggéseket elemzéseink során nem tudtuk kimutatni.

Egyre több tanulmányban vizsgálják az alvás szubjektív minőségét vesetranszplantált betegek körében [113-115, 300], ennek ellenére az objektív, PSG-vel vizsgált alvásszerkezetről ebben a betegpopulációban igen kevés adattal rendelkezünk. Három prospektív tanulmányban az alvás alatti légzészavar súlyosságát mérték fel vesetranszplantáció előtt, majd azt követően [287-289]. Ezekben a vizsgálatokban az alvás szerkezetének minőségi változását nem lehetett egyértelműen megállapítani, egyrészt, mivel az alvási szerkezet adatait gyakran hiányosan közölték, másrészt, mivel a betegcsoportok viszonylag kis elemszámúak voltak ($n_1 = 18$; $n_2 = 9$; $n_3 = 34$).

Vizsgálatunkban a vesetranszplantáltak körében felmért alvásszerkezetet sajnos nem tudtuk egészséges kontroll csoporthoz hasonlítani. Azonban a rendelkezésre álló normatív alvásszerkezeti adatokhoz viszonyítva [168, 169, 172] a leíró statisztika alapján is megállapíthatjuk, hogy az alvás makrostruktúrája ebben a betegcsoportban enyhén eltér az egészséges populációban mérhető normálértékektől. Az eltérések a kissé csökkent SE-ben, a rövid alvásidőben és a viszonylag magas WASO időben nyilvánulnak meg. Azokban a vesetranszplantált betegeket vizsgáló PSG vizsgálatokban, ahol a különböző alvásszerkezeti paramétereket közölték, a változók közül a TST [288], az SE [287-289] és a SOL [287, 288] a mi eredményeinkhez hasonlóan bizonyultak.

Első vizsgálatunk fő célja az alvási szerkezet inszomniás panaszokkal való összefüggésének kimutatása volt. Az eredmények várakozásainkkal ellentétesen azt mutatták, hogy az inszomniás panaszok az alvási makrostruktúrával nincsenek

összefüggésben az egyváltozós analízisben. Egyedül az SE mutatott trendszerű összefüggést az inszomniás panaszokkal. Az ezt követően elvégzett többváltozós analízisben hasonló eredményeket kaptunk, az alvásszerkezeti paraméterek (SOL, TST, WASO) nem voltak összefüggésben az inszomniás panaszokkal. Ehhez hasonló negatív vizsgálati eredményeket közöltek különböző szomatikus betegségekkel társuló inszomniás panaszokkal kapcsolatban [301] (a vizsgálatban a szomatikus betegségek között a CKD nem szerepelt). Az említett tanulmányban az inszomnia jelenléte nem állt összefüggésben sem a NREM alvási stádiumokkal, sem a SOL-lal, vagy az SE-vel [301].

Habár vizsgálatunkban az alvási makrostruktúra legtöbb paramétere a többváltozós elemzésben nem függött össze az inszomniás panaszokkal, a teljesen korrigált modellben meglepő módon a magasabb arányú SWS független és szignifikáns összefüggést mutatott a magasabb AIS pontszámmal. Az átlagpopulációban az inszomnia általában alacsonyabb homeosztatis alváskészítéssel jár együtt, amely alacsonyabb SWS-ben [238, 243] és csökkent delta aktivitásban [241, 249] nyilvánul meg. A mi eredményeink azonban azt mutatják, hogy súlyosabb inszomniás panaszok esetén magasabb a homeosztatis alváskészítés ebben a betegcsoportban. Feltehetően ez a jelenség egy krónikusan fennálló alvási elégtelenségre, kialvatlanságra utal, amelynek következtében kompenzációs mechanizmusként növekszik meg a homeosztatis alváskészítés. Emellett lehetséges az is, hogy a megnövekedett homeosztatis alvásnyomás hátterében esetleg a betegcsoportra jellemző cirkadián eltérések [302], gyulladásozó folyamatok [123], esetleg különböző gyógyszerek mellékhatásai [27], vagy maga a kezelési modalitás állnak. Sajnos a rendelkezésre álló adatok alapján ezen faktorok jelentőségét nem tudtuk részletesen megvizsgálni, a kérdés megválaszolására további vizsgálatok lennének szükségesek.

Az SWS ún. paradox megemelkedéséről krónikus fáradtság szindrómában szenvedő betegek körében is beszámoltak [303, 304]. A vizsgálatok alapján arra következtetnek, hogy a megnövekedett SWS az ultra-lassú frekvenciatartományban mérhető aktivitás csökkenését kompenzálhatja [304, 305]. Az inszomniás panaszok mellett a fáradtság is igen gyakori panasz ESKD-ben. Egy vizsgálatban kimutatták, hogy a rosszabb szubjektív alvásminőség és a magasabb arányú 2. stádium (amely a megnövekedett orsózásra, tehát NREM-protéktív folyamatokra utal) összefüggött a

nagyobb mértékű szubjektív fáradtsággal [306]. Ebben a vizsgálatban az SWS ugyan nem különbözött a magas vs alacsony fáradtság pontszámmal rendelkező csoportok között, de a fáradtság pontszám és az alvási makrostruktúra közötti összefüggéseket többváltozós analízisben nem elemezték.

Ismertek adatok arra vonatkozóan is, hogy a CKD különböző stádiumaiban, illetve a ESKD különböző kezelési modalitásaiban az SWS érték különbözik. Egy nagy elemszámú vizsgálatban, ahol több, mint 1740 résztvevő alvási szerkezetét és vesefunkcióját elemezték, a súlyosabb vesefunkció beszűkülés (tehát előrehaladottabb CKD) trendszerű összefüggést mutatott a rövidebb SWS-sel a többváltozós elemzésben korra, nemre, alvás alatti légzés- és lábmozgászavarra való korrekció után [286]. Egy másik vizsgálatban ESKD-ben szenvedő ambuláns peritoneális dialíziskezelésben részesülő betegek körében az SWS magasabb volt (korra, nemre, etnikai hovatartozásra és BMI-re való korrekció után), mint a CKD korábbi stádiumaiba tartozó betegek csoportjában, annak ellenére, hogy a dializált betegcsoport szubjektív alvásminősége rosszabbnak bizonyult [307]. A prospektív tanulmányokban, amely az alvásszerkezet változását mérte fel vesetranszplantáció előtt és után, két vizsgálat esetében a 3. stádium aránya szignifikánsan magasabb volt a transzplantációt követően [287, 289], azonban egy vizsgálatban az SWS aránya szignifikánsan csökkent a vesetranszplantáció után [288].

Az alvási makrostruktúra analízisét alvási mikrostruktúra analízissel egészítettük ki vizsgálatunkban. Az alvás homeosztatiszikus összetevőjének megnövekedését az inszomniás panaszokkal összefüggésben nem tudtuk megerősíteni vizsgálatunk ezen fázisában; a NREM alatti delta aktivitás nem mutatott összefüggést az AIS pontszámmal. Emellett a NREM alvás alatti béta aktivitás sem függött össze az inszomniás panaszok súlyosságával. A NREM alvás alatti alfa aktivitás azonban trendszerű összefüggést mutatott az inszomniás panaszok súlyosságával a többváltozós elemzésben korra, nemre és vesefunkcióra való korrekció után. Ismert, hogy a NREM alvás alatti alfa aktivitás (a béta aktivitáshoz hasonlóan) szintén az arousal-szint mértékére utal az alvás alatt [308], emellett primer inszomniás betegekben szintén kimutattak megnövekedett NREM alvás alatti alfa aktivitást egyes vizsgálatokban [249, 265, 309].

Az alvásszerkezet leíró statisztikája során megfigyeltük, hogy ebben a betegpopulációban a normál értékekhez képest megnövekszik a REM latencia és a REM alvás aránya is kevés [169, 175, 188]. Ahogy korábban is említettük, sajnos egészséges, jól alvó kontroll csoporttal a vesetranszplantált betegcsoportot nem állt módunkban összehasonlítani. Azonban megvizsgáltuk az inszomniás panaszok és a REM alvás paramétereinek közötti összefüggéseket. Eredményeink szerint a hosszabb REM latencia és a kevesebb REM alvás összefüggésben állt a súlyosabb inszomniás panaszokkal korra, nemre és vesefunkcióra való korrekció után a többváltozós analízisben. A további (depressziós panaszokra és altatószer használatra való) korrekció után azonban az összefüggés már nem volt szignifikáns.

Az inszomnia és a REM alvás közötti kapcsolat egyre inkább a kutatások fókuszába került az utóbbi években, mivel az inszomniás kórképben a REM alvás instabilitására utaló jeleket figyeltek meg [262]. Az inszomnia REM-instabilitás teóriája szerint egyrészt mikroébredések, illetve valódi ébredések zavarhatják meg a REM alvást vagy az azt közvetlenül megelőző alvási periódust, másrészt a megnövekedett kortikális aktiváció is hozzájárulhat az időérzékelés megváltozásához, ami miatt az esetleg rövidebb ébrenléti szakaszokat az éjszaka ezen részében a betegek sokkal hosszabbnak élik meg [239, 240, 263]. Ezzel a mechanizmussal főként az alvás-fenntartással kapcsolatos inszomniás panaszok magyarázhatók, amelyek érdekes módon egy korábbi vizsgálatunkban a leggyakoribbnak bizonyultak az inszomniás panaszok közül vesetranszplantált betegek körében [113].

Mindezeket túl a jelen analízisben kimutattuk, hogy a magasabb béta aktivitás a REM alvás alatt társváltozóktól független összefüggésben állt az inszomniás panaszok súlyosságával. Emellett a REM alvás alatti szigma aktivitás is közel szignifikáns összefüggést mutatott az inszomniás panaszok súlyosságával a többváltozós elemzésben.

Ezen eredmények alapján felvetődik, hogy a vesetranszplantált betegekben jelen lévő inszomniás panaszok hátterében a REM alvás instabil jellege is állhat. Megnövekedett béta és szigma aktivitást Merica et al. is kimutattak korábban primer inszomniás betegekben [241], Spiegelhalder et al. tanulmányában pedig a REM szigma aktivitás volt közel szignifikánsan magasabb az inszomniás csoportban a nem-inszomniás csoporthoz képest [242].

Vizsgálatunk korlátairól is számot kell adjunk. Elsőként említeném, hogy a betegcsoportok létrehozásánál az inszomnia mellett szintén előforduló más alvászbetegségek (OSA, PLMD) nem képeztek kizárási kritériumot a betegek bevonásakor, annak ellenére, hogy a legtöbb inszomniás beteget vizsgáló tanulmányban ezen társbetegségek fennállása kizárási kritériumot jelent. Döntésünket az indokolta, hogy egyrészt vesebetegek körében az alvással kapcsolatos betegségek általában egyszerre vannak jelen, s minden légzéscsökkentéssel vagy lábmozgászavarral rendelkező beteg kizárása nagyban csökkentette volna az elemszámot. Emellett teoretikus megfontolásból is előnyösebbnek láttuk, hogy egy valódi, klinikai betegmintán végezzük el az elemzéseinket. Az így vizsgált betegcsoportban az inszomniás panaszok az alapbetegséggel (ESKD) és más társbetegségekkel (alvászbetegségek vagy más szomatikus kórképek) együtt vannak jelen, tehát ez a vizsgálati elrendezés valódi komorbid inszomniás panaszok elemzésére ad lehetőséget. Meg kell említenünk azonban, hogy a többváltozós elemzéseink során az AHI és a PLMI paraméterekre is végeztünk korrekciót, és ezek a változók nem befolyásolták számottevően az összefüggéseket.

Második limitációként említeném, hogy betegeink egyetlen centrumból kerültek kiválasztásra, ezért természetesen eredményeinket nem lehet további megfontolás nélkül általánosítani. Emellett a felkért betegek mintegy harmada visszautasította a vizsgálatot. Ez a visszautasítási arány megegyezik más, krónikus vesebeteg populációban végzett PSG-t használó vizsgálatokéval [310, 311].

Mivel a résztvevő és a visszautasító betegek között az alapvető szociodemográfiai jellemzőkben nem volt különbség, ezért nem tartjuk valószínűnek, hogy a viszonylag magas visszautasítási arány az eredményekre szignifikáns torzító hatással lenne. Emellett azonban felmerül a szelekciós hiba lehetősége, hiszen valószínűleg az alvással kapcsolatos tünetektől inkább szenvedő betegek egyeznek bele a PSG vizsgálatba, míg a kevésbé motivált, jobban alvó betegek inkább visszautasítják a vizsgálatban való részvételt. Végül, mivel a PSG vizsgálat egy-éjszakás volt, az adaptációs éjszaka hiányából fakadó first-night effect is befolyásolhatta az alvásszerkezetet. A vizsgálat tervezésénél arra törekedtünk, hogy a betegek számára minél elfogadhatóbb legyen a vizsgálatban való részvétel, és véleményünk szerint egy

két-éjszakás vizsgálat felajánlása nagy valószínűséggel tovább növelte volna a visszautasítási arányt.

Harmadsorban a betegek többféle gyógyszert is szedtek a vizsgálat alatt. A beválasztásra kerülő vesetranszplantált betegek mind fenntartó IS terápiában részesültek. Elképzelhető azonban, hogy ezek a gyógyszerek is befolyásolták az alvásszerkezetet. Nincs tudomásunk olyan tanulmányról, amely az IS szerek alvásszerkezetre specifikus hatását részletesen ismertetné, azonban a többváltozós elemzéseket a különböző IS gyógyszerekre való korrekcióval is elvégeztük, és ezek érdemben nem befolyásolták a fő eredményeket.

Az altatószerek kapcsán természetesen úgyszintén felmerül, hogy hatásuk van az alvásszerkezetre [202, 312]. Mivel a betegek közel egyötöde használt valamilyen altatószert a vizsgálatunk ideje alatt, ezért a többváltozós elemzések során korrigáltuk a modelleket az altatóhasználatra is.

Végül említésre méltó korlátja vizsgálatunknak, hogy az alvási mikrostruktúra analízist a betegek egy kisebb alcsoportjában (kTx EEG minta) végeztük el és nem a teljes (kTx PSG minta) populációban. A spektrális analízis elvégzésére a vizuális értékelés alapján 44 EEG felvételt találtunk alkalmatlannak. Ezen a ponton lehetséges, hogy szelekciós torzítás lépett fel, hiszen a rosszabbul alvó betegek felvételei kerültek kizárára. Mindezek ellenére a szociodemográfiai jellemzők tekintetében a mikrostruktúra analízisbe beválasztott és az abból kizárt betegek között nem találtunk jelentősnek mondható különbséget. Ezek alapján valószínűsíthetjük, hogy a végső „kTx EEG minta” is reprezentatív volt a teljes klinikai populációra nézve.

5.2. A depressziós panaszok összefüggése az alvásszerkezettel

Vizsgálatunk második célja volt a depressziós panaszok és az alvásszerkezet közötti összefüggések kimutatása. Elemzéseink során kimutattuk, hogy vesetranszplantált betegekben a depressziós panaszok súlyossága nem állt összefüggésben sem az SWS mennyiségével, sem az alvás alatti delta aktivitással. A magas frekvenciájú béta aktivitás sem állt összefüggésben a depressziós panaszokkal. A REM alvás tekintetében - a várakozásainkkal ellentétesen - pozitív irányú összefüggést találtunk a depressziós panaszok súlyossága és a REM latencia között, illetve negatív összefüggést a REM alvás mennyiségével, azonban ezek az összefüggések csak a korra,

nemre és vesefunkcióra korrigált modellben bizonyultak szignifikánsak. Emellett elemzéseink során kimutattuk, hogy a depressziós panaszok súlyossága más társváltozóktól függetlenül pozitív összefüggésben állt a 2. stádium mennyiségével és a NREM alvás alatti magasabb szigma aktivitással.

Az eredmények megbeszélését a NREM alvás eredményeivel kezdem (SWS, béta aktivitás, majd 2. stádium és szigma aktivitás), és később térek rá a REM alvással kapcsolatos eredmények részletezésére.

Vizsgálatunkban a várakozásainkkal ellentétes módon az SWS mennyisége nem állt összefüggésben a depressziós panaszokkal vesetranszplantált betegek körében. Emellett az alvási mikrostruktúra elemzése során a delta aktivitás sem függött össze a depressziós panaszok súlyosságával.

Ehhez hasonló negatív eredményt (az SWS – depressziós panaszok nem álltak összefüggésben) Smagula et al. is kimutattott egy nagy elemszámú (n= 2861) lakossági felmérésben [313]. Lehetségesnek tartják, hogy bizonyos populációkban (idősebbek, szomatikus betegek) a depressziós panaszok alvásszerkezettel való összefüggése a sok társ tényező miatt módosul, illetve más mintázat mutatkozik meg az alvásszerkezetben, mint diagnosztizált MD betegek esetében [313-315]. Kiemelték továbbá, hogy lényeges különbség van a különböző tanulmányokba bevont vizsgálati alanyok között, hiszen saját vizsgálatukban olyan páciensek alvását elemezték, akik depressziós panaszaikkal nem kerestek orvosi segítséget. A segítségkérés (treatment-seeking behaviour) megléte, illetve hiánya olyan különbség lehet, amely talán hozzájárulhat az MD betegekben és a lakossági mintákban található alvásszerkezeti variációk különbözőségeihez [313]. A fennálló különböző társbetegségek patológiai háttere, metabolikus folyamatok, bizonyos gyógyszerek mind szerepet játszhatnak abban, hogy az alvásszerkezet másfajta variációja látható azokban a mintákban, amelyek nem MD betegek körében mérik fel a depressziós panaszok és az alvásszerkezet kapcsolatát. A különbséget okozó mechanizmus háttere azonban nem tisztázott.

A vesetranszplantált betegek körében megfigyelhető alvásszerkezeti variációt akár a kezelési modalitás is befolyásolhatja. Figyelemre méltó, hogy két vizsgálatban is kimutattak magasabb arányú SWS-t a dializált betegcsoportban egyrészt vesetranszplantált betegekhez, másrészt CKD korábbi stádiumában lévő betegekhez képest [288, 307]. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a vesepótló kezelés

modalitása valamilyen, eddig ismeretlen mechanizmus révén szintén hatással lehet az SWS-re és a NREM alvás regulációjára. Mindezeken túl természetesen lehetséges, hogy vizsgálatunk kis elemszáma az oka annak, hogy az SWS és a depressziós panaszok között nem tudtunk összefüggést kimutatni.

Az alvás homeosztaticus szabályozásában várt összefüggés mellett a hipotézisalkotás során feltételeztük azt is, hogy a súlyosabb depressziós panaszok magasabb alvás alatti béta aktivitással állnak összefüggésben ebben a betegcsoportban. Hipotézisünket ebben az esetben sem tudtuk igazolni. Ennek hátterében elképzelhető, hogy hasonló okok állnak, mint az SWS/delta aktivitás – depressziós panaszok közötti összefüggés hiányának hátterében (kevésbé súlyos panaszok, kis elemszám). Mindezeken túl fontos kiemelni, hogy az emelkedett béta aktivitás nem tekinthető annyira általános jelenségnek depresszióban, mint az SWS, vagy a REM alvással kapcsolatos eltérések. Különböző összefoglaló tanulmányok utalnak az emelkedett béta aktivitás jelenlétére depresszióban [105, 205, 316], de egyrészt ébrenléti EEG alapján [317], másrészt főleg súlyos depresszióban szenvedő, idősebb, hospitalizált betegek körében ismertek ilyen adatok [268].

Ahogy a korábbi, inszomniás panaszokkal foglalkozó fejezetben is említettem, saját munkánkon kívül mindössze három, jóval kisebb elemszámú vizsgálatban végeztek laboratóriumi PSG-t ebben a betegcsoportban, és ezek a tanulmányok mind az alvás alatti légzészavarral foglalkoztak [287-289]. Habár néhány alvási makrostruktúra paramétert ezekben a közleményekben is bemutattak, a REM alvás és a 2. stádium jellemzőire igen kevés figyelem irányult. Továbbá az előbb említett paraméterek közül a 2. stádium nem tartozik a legjellegzetesebb változók közé, amelyeket klinikai depresszióban vizsgálni szoktak [175, 188, 273].

Az előbb említettek miatt a hipotézisalkotás során a depressziós panaszok és a NREM alvás 2. stádiuma, illetve az EEG szigma tartománya közötti összefüggés lehetősége nem merült fel bennünk. Azonban az egyváltozós elemzésekben konzekvensen megfigyelhető - makro- és mikrostruktúra szinten is látható - szignifikáns és trendszerű összefüggések miatt úgy döntöttünk, hogy a 2. stádium és a szigma aktivitás paramétereit is megvizsgáljuk a többváltozós modellekben. Mindkét esetben az alvási orsózásra utaló alvási paraméter a depressziós panaszokkal pozitív, szignifikáns összefüggésben állt a társváltozókra való korrekció után.

A magasabb arányú 2. stádium jelenlétét az alvásszerkezetben szintén kimutatták krónikus vesebetegek és ESKD-ben szenvedő betegek körében, azonban nem depressziós, hanem fáradtság panaszokkal összefüggésben [306]. Ebben a vizsgálatban – a miénkhez hasonló módon - nem volt összefüggés a fáradtság pontszám és az SWS mennyisége között, habár a tanulmányban többváltozós elemzést nem végeztek.

Érdekes módon Smagula et al. vizsgálatában [313] az SWS-depresszió összefüggés hiánya mellett szintén megnövekedett 2. stádiumról számoltak be a depressziós panaszokkal összefüggésben. Interpretációjuk szerint lehetséges, hogy a depressziós panaszokkal összefüggő alvásszerkezeti mintázat valamilyen módon a felgyorsult öregedést jelzi.

Figyelemre méltó, hogy az alvási makrostruktúrában megfigyelhető 2. stádium és depressziós panaszok közötti összefüggést az alvási mikrostruktúra analízisben is sikerült megerősítenünk. Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a depressziós panaszok súlyossága a NREM alatti szigma tartománnyal is pozitív összefüggésben állt. Ez alapján feltételezhető, hogy ebben a betegcsoportban súlyosabb fokú depressziós panaszok esetén megnövekszik az alvásprotektív orsózás.

Az alvás alatti orsózási tevékenység megváltozása megfigyelhető különböző patológiás folyamatokban, például skizofréniában [318] vagy neurodegeneratív betegségekben [216, 319]. Emellett ismert, hogy az alvási orsózás a természetes öregedés során is megváltozik [216, 223]. Mindezen jelenségek során az orsózás csökkenését leginkább a kognitív folyamatok romlásával hozzák összefüggésbe.

Az orsózás jelenségéről depresszióban meglehetősen eltérő eredményeket találhatunk az irodalomban. Egészséges kontroll személyekhez viszonyítva gyakran nem található eltérés [320, 321] vagy esetleg csökkenés mérhető [322, 323]. Depresszióra magas rizikóval rendelkező személyekben (MD-ben szenvedő egyének elsőfokú rokonai, akiknél depressziós megbetegedés még nem alakult ki) azonban kimutattak aktivitás növekedést a szigma frekvenciatartományban [324, 325]. Ezekben a tanulmányokban ezt a megfigyelést a NREM diszreguláció korai jelének értékelték, és érdekes módon az SWS mennyiségében szintén nem volt különbség a két csoport között. Mindezeket túl egy depressziós beteget vizsgáló randomizált, placebo-kontrollált tanulmányban a depressziós panaszok javulása az olanzapin-kezelt

csoportban összefüggött a magasabb arányú 2. stádiummal, de az SWS-ben szintén nem volt megfigyelhető változás [326].

Végül rátérek a depressziós panaszok és a REM alvás paramétereivel kapcsolatos eredményeink bemutatására. Érdekes módon a leíró statisztikai elemzések során feltűnő volt, hogy a REM latencia hossza a normál értékhez képest magas, a REM alvás aránya pedig kissé csökkent [169, 175, 188]. Sajnos kontroll, jól alvó csoporttal az eredményeinket nem állt módunkban összehasonlítani. Egyváltozós elemzésben a depressziós panaszok és a REM latencia, illetve a REM alvás között szignifikáns összefüggést találtunk. Az összefüggések iránya azonban a várakozásainkkal ellentétes volt mindkét esetben (a depressziós panaszok súlyosságával a megnyúlt REM latencia és a csökkent arányú REM alvás állt összefüggésben). Többváltozós elemzésben a korra, nemre és vesefunkcióra való korrekció után az eredmények szintén szignifikánsak voltak, azonban további korrekcióra (inszomniás panaszok és altatóhasználat) az összefüggések már nem voltak megfigyelhetők.

Vesetranszplantált betegek körében igen kevés adat ismert a REM alvással kapcsolatban. A korábbi PSG vizsgálatokban a REM alvás aránya igen változó volt a normál tartományba eső értékektől kezdve ($21,6\pm 5,9\%$; $18,9\pm 8,3\%$) [288, 289], alacsony értéket is találhatunk ($14\pm 9,2\%$) [287]. A három vizsgálat közül a REM latencia paramétert csak egyetlen tanulmányban közölték, itt szintén igen hosszúnak bizonyult (133 ± 76 perc) [287]. Érdekes módon egy nem-vesebeteg, illetve korai stádiumú CKD-ben szenvedő betegek körében végzett felmérésben az alacsonyabb vesefunkció összefüggésben állt az alacsonyabb arányú REM alvással, de a társváltozókra való korrekció után ez az összefüggés nem volt kimutatható [286]. Említésre méltó, hogy az előbb említett vizsgálatokban a depressziós panaszok nem szerepeltek a felmért változók között.

Fontos megjegyezni emellett, hogy a klinikai súlyosságú depresszió esetén sem jellemez minden beteget a REM alvás megváltozása [188, 273]. Továbbá lakossági mintákban is fellelhetők olyan tanulmányok, amelyek nem találtak összefüggést a REM alvási paraméterek és a depressziós panaszok között [327, 328]. Egy nemrégiben publikált lakossági mintán végzett vizsgálatban azonban a hosszabb REM latencia összefüggésben állt a súlyosabb depressziós panaszokkal korra és nemre való korrekció után [315]. Smagula et al. munkájában pedig az alacsonyabb arányú REM alvás állt

összefüggésben a depressziós panaszokkal [313]. Lehetségesnek tartjuk, hogy az általunk vizsgált vesetranszplantált populációban is a lakossági mintákkal való hasonlóság miatt láthatunk hasonló alvásszerkezeti eltéréseket a depressziós panaszokkal összefüggésben.

Vizsgálatunk korlátozó tényezőit az előző fejezetben részletesen kifejtettem. Kiemelném még az előzőeken kívül, hogy vizsgálatunk további korlátozó tényezője volt az egészséges kontroll csoport hiánya, ami miatt a leíró alvási szerkezetről csak visszafogottan tudunk nyilatkozni. Sajnos az egészséges, jól alvó és idősebb korosztályba tartozó kontroll személyek bevonása egy PSG vizsgálatba nagy nehézségekbe ütközik, ahogy erről mások is beszámoltak [172, 329].

Összefoglalva tehát a depresszióra jellemző alvásszerkezeti eltérések közül a feltételezett csökkent homeosztatisz alváskészítést és a magasabb ébrenléti aktivitást nem tudtuk kimutatni vesetranszplantált betegekben. A REM alvással kapcsolatban az eredmények a várakozásainkkal ellentétes irányú összefüggést mutattak a korra, a nemre és a vesefunkcióra való korrekció után ebben a betegcsoportban. További korrekcióra (inszomniás panaszok, altatóhasználat) az összefüggés eltűnt. Mindezeket túl viszont megfigyeltük, hogy a 2. stádium aránya és a NREM alvás alatti szigma aktivitás pozitív összefüggésben állt a depressziós panaszok súlyosságával a teljesen korrigált modellekben.

Eredményeink alapján elképzelhetőnek tartjuk, hogy a depressziós panaszok súlyosságának növekedésével az alvási orsózás megnövekedése következik be ebben a betegcsoportban, amely protektív hatással van a NREM alvásra, és így elmarad az SWS csökkenése. Emellett az is elképzelhető, hogy a depressziós panaszokkal összefüggő, megnövekedett orsózási folyamat kapcsolatban áll a REM latencia megnyúlásával és a kevesebb REM alvással is.

5.3. A vesefunkció összefüggése az alvásszerkezettel

Elemzéseink harmadik célja volt a vesefunkció és az alvásszerkezet közötti összefüggés kimutatása. Előzetes várakozásainkkal ellentétben az eGFR és a TST, valamint a REM alvás aránya között fordított összefüggést találtunk. Az eGFR és az SWS között pedig nem tudunk összefüggést kimutatni.

Hipotézisünk felállításakor főként Ogná et al. által nemrégiben közölt tanulmányára támaszkodtunk, amelyben a rövidebb alvásidő és a kevesebb SWS, illetve a kevesebb REM alvás és az alacsonyabb vesefunkció között összefüggést mutattak ki nagyszámú CKD és egészséges személy adatait elemezve [286]. Az irodalomban legjobb tudomásunk szerint más tanulmány nem vizsgálta a PSG-vel mért alvásszerkezet és az eGFR közötti összefüggést. Emellett hipotézisünk felállításának másik pillére a rövid alvásidő és a különböző szomatikus megbetegedések között megfigyelt összefüggés volt, amelyet számos tanulmányban vizsgáltak [330].

Fontos megjegyeznünk, hogy, habár a vesefunkció és a TST között fordított irányú összefüggést figyeltünk meg ebben a betegcsoportban, a TST átlagos értéke alacsonynak bizonyult ($6\pm 1,3$ óra). A jelenlegi ajánlások alapján a 7 óránál rövidebb alvásidőt kórosnak, hosszútávon akár az egészségre károsnak is tekinthetjük [165, 330]. Összességében tehát ebben a betegcsoportban az átlagosan rövid alvásidő fennállása mellett az alacsonyabb vesefunkció hosszabb alvásidővel járt együtt.

Az Ogná et al. által közölt tanulmány és munkacsoportunk vizsgálata között lényeges különbség mutatkozik a vizsgálatba bevont betegek eGFR értékei között. Ogná tanulmányában ugyanis főleg egészséges, illetve mérsékelten beszűkült vesefunkciójú betegek szerepeltek (eGFR: $81,9\pm 14,9$ ml/min/1,73m²), míg a mi mintánkban az eGFR 54 ± 19 ml/min/1,73m² volt, ami 3. stádiumú CKD-nek felel meg. Lehetségesnek tartjuk, hogy az alacsonyabb eGFR tartományban a vesefunkció és az alvásidő közötti összefüggés módosul, amely esetleg a nagyobb mértékben felhalmozódó urémiás toxinoknak, vagy bizonyos alvást elősegítő anyagoknak (sleep-promoting substances) köszönhető. Ezt a gondolatmenetet támaszthatja alá egy pár hónapja közölt igen nagy elemszámú (n= 1360) lakossági mintán végzett tanulmány is, amelyben a nők körében a hosszú szubjektív alvásidő összefüggésben állt a CKD előfordulásával és a 60 ml/min/1,73m² alatti vesefunkcióval [331].

A teória, miszerint bizonyos endogén alvást elősegítő molekulák koncentrációjának emelkedése vezet az elalváshoz vagy növeli meg az alvás mennyiségét, nem újkeletű [332]. A lehetséges hipnogén hatással bíró anyagok között például az uridin szerepe is felvetődött [333]. Az uridin egy olyan nukleinsav, amely számos biokémiai folyamatban szerepet játszik és általánosan jelen van a szervezet különböző szövetekben. Szerkezetileg hasonlóságot mutat a barbiturátokkal és a központi

idegrendszerben az alvás-elősegítő hatást feltételezhetően a GABA-A receptoron keresztül fejti ki [333].

Ismert, hogy urémiás állapotban a ribonukleotid anyagcsere különböző molekulái felhalmozódnak [334]. Emellett az ESKD kezelési modalitása is hatással van az anyagok koncentrációjára: hemodializált betegekben az uridin koncentrációja magasabb, mint peritoneális dialízis esetén [334]. Vesetranszplantáción átesett betegekben az uridin molekula esetleges felhalmozódásáról nem ismertek adatok, de a ribonukleotid metabolizmus más molekuláinak közvetlenül a transzplantációs műtét során mérhető lokális koncentrációját összefüggésbe hozzák az újrainduló graftműködéssel [335].

Mindezeket túl lehetségesnek tartjuk azt is, hogy vizsgálatunkban az alacsonyabb vesefunkció és a hosszabb alvásidő közötti kapcsolat háttérében az alvás oxidatív stresszt csökkentő, antioxidáns funkciója áll. Ez egy olyan regulációs mechanizmus, amely az alvásidő megnövelése révén csökkentheti a fennálló oxidatív terhelést [336]. Érdekes módon a REM alvásnak – magasabb metabolikus aktivitása ellenére - szintén szerepe van az alvás antioxidáns funkciójának betöltésében [336].

Ismert, hogy az oxidatív terhelés megnövekszik az urémiás állapotban felhalmozódó urémiás toxinok hatására [337, 338]. A vesetranszplantáció az azt megelőző időszakhoz képest javítja a szervezet oxidatív állapotát, a magas oxidatív terheléssel azonban továbbra is számolni kell [339]. Mindehhez a pre-transzplantációs időszakban felhalmozódott oxidatív anyagok mellett új tényezők is hozzájárulnak, úgymint maga a transzplantációs műtét, az új szervre adott immunválasz, az esetleges fertőzések és az IS gyógyszerek [340, 341].

Vizsgálatunk korlátaival kapcsolatban elsősorban a korábbi fejezetekben említett tényezőkre utalunk. Ezek mellett felmerül, hogy vizsgáltunk további korlátjának tekinthető az, hogy az egy-éjszakás PSG vizsgálattal nem az alany habituális alvásmennyiségét mértük fel. Vannak azonban arra utaló adatok, amelyek szerint a PSG-vel felmérhető objektív TST paraméter jó közelítéssel informatívnak tekinthető a habituális alvásmennyiségre vonatkozólag [177]. Továbbá a PSG vizsgálat fontos előnye az epidemiológiai tanulmányokkal szemben, hogy lehetőségünk volt az SWS és a REM alvás mennyiségének felmérésére is.

Vizsgálatunk korlátaként említhető emellett, hogy a klinikai minta heterogén volta miatt lehetséges, hogy – az eddig vizsgált, illetve említett változókon kívül - valamilyen más változó okozza az eGFR és TST/REM alvás között megfigyelt összefüggést. További lehetőségként merülnek fel például a tápláltsággal, illetve a gyulladással kapcsolatos paraméterek, amelyek szintén összefüggésben lehetnek az alvás szerkezetével. E kérdések megválaszolására további vizsgálatok és elemzések lennének szükségesek.

VI. Következtetések

Kutatómunkám során megvizsgáltam a PSG-vel regisztrált objektív alvási szerkezet és az inszomniás és a depressziós panaszok, valamint a vesefunkció közötti összefüggéseket. Továbbá az inszomniás és a depressziós panaszok esetében az alvási makrostruktúra elemzése mellett az EEG különböző frekvenciatartományainak teljesítménye és a szubjektív panaszok közötti összefüggéseket is elemeztem.

Az alábbiakban a hipotézisekre adott válaszok és az új eredmények összefoglalása következik:

1. Az inszomniás panaszok súlyossága nem állt összefüggésben az inszomniát elsősorban jellemző alvási makrostruktúra paraméterekkel (SOL, TST és WASO).
2. Az inszomniás panaszok súlyossága azonban összefüggött a magasabb arányú SWS-sel, viszont a NREM alvás alatti delta aktivitással hasonló összefüggést nem találtunk.
3. Az inszomniás panaszok súlyossága pozitív összefüggésben állt a REM alvás alatti béta aktivitással, de a NREM alvás alatti béta aktivitással nem állt összefüggésben.
4. A depressziós panaszok súlyossága nem állt összefüggésben az SWS mennyiségével és a delta aktivitással.
5. A depressziós panaszok súlyossága nem állt összefüggésben a béta aktivitással.
6. A depressziós panaszok súlyossága összefüggésben állt a 2. stádium arányával és a NREM alvás alatti szigma aktivitással.
7. A depressziós panaszok súlyossága a korra, nemre és vesefunkcióra korrigált modellben összefüggésben állt a hosszabb REM latenciával és a kevesebb REM alvással, további korrekció után azonban az eredmény már nem volt szignifikáns.
8. Az alacsonyabb vesefunkció összefüggésben állt a hosszabb TST-vel és a magasabb arányú REM alvással, az SWS-sel pedig nem volt összefüggésben.

VII. Összefoglalás

Kutatómunkám során arra kerestem a választ, hogy az inszomniás és a depressziós panaszok, illetve a vesefunkció mutat-e összefüggést az alvásszerkezettel vesetranszplantált betegek körében. Vizsgálatunkban keresztmetszeti elrendezésben mértük fel az inszomniás és a depressziós panaszok súlyosságát ebben a betegcsoportban. Emellett polyszomnografiával meghatároztuk az alvási makrostruktúrát leíró paramétereket. A betegminta egy kisebb alcsoportjában elemeztük az alvási mikrostruktúrát is; meghatároztuk az alvás alatti abszolút teljesítményt a különböző frekvenciatartományokban.

Az inszomniás panaszok összefüggést mutattak a magasabb arányú lassú hullámú alvással és a REM alatti béta aktivitással, míg a depressziós panaszok összefüggést mutattak a magasabb arányú 2. stádiummal, illetve a NREM alatti magasabb szigma aktivitással. Sem az inszomniás panaszok, sem a depressziós panaszok nem mutatták az inszomniára, illetve a depresszióra jellemző eltéréseket az alvásszerkezetben. A betegcsoportra jellemző volt a normál értékhez képest megnyúlt REM latencia és a csökkent REM alvás. Emellett a vesefunkció fordított kapcsolatban állt az alvásidő hosszával és a REM alvás mennyiségével.

Adataink arra utalnak, hogy inszomniás és depressziós panaszok fennállása esetén vesetranszplantált betegek körében a panaszok más jellegű alvásszerkezeti eltérésekkel állnak összefüggésben, mint a krónikus vesebetegséggel nem komorbid inszomniás, illetve depressziós kórképekben. Eredményeink segítséget nyújthatnak abban, hogy az alvással, vagy a hangulattal kapcsolatos panaszokra szomatikus társbetegség esetén nagyobb figyelem irányuljon, és a betegek megfelelő terápiában részesüljenek. Emellett eredményeink újabb kérdéseket vetnek fel a csökkent REM alvás, illetve a vesefunkció és az alvásidő/REM alvás közötti fordított irányú kapcsolat jelentőségéről. Mindezek klinikai jelentőségének megértéséhez további vizsgálatok szükségesek.

7.1. Summary

The aim of my research was to analyze whether symptoms of insomnia, depression, and kidney graft function are associated with sleep architecture in patients with kidney transplants. In our cross-sectional analysis the severity of insomnia and depressive symptoms were measured with subjective scales. Sleep macrostructure parameters were defined with polysomnography. In a subgroup of patients, sleep microstructure was also analyzed, the absolute spectral powers within the different frequency bands were defined.

The severity of insomnia symptoms was associated with higher amount of slow wave sleep and higher REM beta activity, while severity of depressive symptoms was associated with higher amount of stage 2 sleep and NREM sigma activity. Neither insomnia nor depressive symptoms were associated with those sleep architecture parameters previously described in insomnia or depression disorders in other populations. Kidney transplant recipients in general had prolonged REM latency and lower amount of REM sleep compared to normal values. Furthermore, worse kidney graft function was associated with longer sleep duration and more REM sleep.

Our data highlight the significance of sleep complaints among kidney transplant recipients and show that insomnia and depressive symptoms are associated with different alterations in sleep architecture than in other patient populations. Our results may also help in determining appropriate intervention to improve sleep and subjective symptoms among this population. Our research raises new questions about the significance of the low amount of REM sleep, as well as of the negative association between sleep duration/REM sleep and graft function. Further studies are needed to replicate our findings and to better understand the clinical relevance of these results.

VIII. Irodalomjegyzék

1. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. (2003) Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*, 41: 1-12.
2. Kulcsár Imre SJ, Kiss I. (2015) A krónikus vesebetegek gondozása. *Hypertonia és Nephrologia*, 19: 125-31.
3. Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Chen JL, Cope E, Eggers PW, Gillen D, Gipson D, Hailpern SM, Hall YN, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Hutton D, Jacobsen SJ, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Lu Y, Molnar MZ, Morgenstern H, Nallamothu B, Nguyen DV, O'Hare AM, Plattner B, Pisoni R, Port FK, Rao P, Rhee CM, Sakhuja A, Schaubel DE, Selewski DT, Shahinian V, Sim JJ, Song P, Streja E, Kurella Tamura M, Tentori F, White S, Woodside K, Hirth RA. (2016) US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*, 67: S1-305.
4. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Chen JT, Cope E, Gipson D, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Jacobsen SS, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Leichtman AB, Lu Y, Molnar MZ, Morgenstern H, Nallamothu B, O'Hare AM, Pisoni R, Plattner B, Port FK, Rao P, Rhee CM, Schaubel DE, Selewski DT, Shahinian V, Sim JJ, Song P, Streja E, Kurella Tamura M, Tentori F, Eggers PW, Agodoa LY, Abbott KC. (2015) US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*, 66: S1-305.
5. Kulcsár I, Szegedi J, Ladányi E, Török M, Túri S, Kiss I. (2010) Dialíziskezelés Magyarországon: 2003–2009. *Hypertonia és Nephrologia*, 14: 247-53.
6. Langer R, Toronyi É. (2010) A vesetranszplantáció helyzete Magyarországon, 2010. *Hypertonia és Nephrologia*, 14: 243-6.
7. Szegedi J. (2016) Vesebetegség, vesepótló kezelés epidemiológiája. <https://www.diabetes.hu/cikkek/hypertonia/1503/vesebetegseg-vesepotlo-kezeles-epidemiologiaja>, cited 2017.10.17.
8. Rempert A. (2012) A vesetranszplantált betegek és a transzplantált vese túlélését meghatározó tényezők. http://phd.semmelweis.hu/mwp/phd_live/vedes/export/remportadam.d.pdf, cited 2017.10.17.

9. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, Hostetter TH. (2005) Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*, 16: 180-8.
10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150: 604-12.
11. National Kidney Foundation. (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39: S1-266.
12. Gill P, Lowes L. (2009) The kidney transplant failure experience: a longitudinal case study. *Prog Transplant*, 19: 114-21.
13. Davison SN. (2011) Integrating palliative care for patients with advanced chronic kidney disease: recent advances, remaining challenges. *J Palliat Care*, 27: 53-61.
14. Zalai D, Szeifert L, Novak M. (2012) Psychological distress and depression in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial*, 25: 428-38.
15. Jassal SV, Kelman EE, Watson D. (2011) Non-dialysis care: an important component of care for elderly individuals with advanced stages of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*, 119: Sc5-9.
16. Carson RC, Juszczak M, Davenport A, Burns A. (2009) Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol*, 4: 1611-9.
17. Davison SN. (2010) End-of-life care preferences and needs: perceptions of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5: 195-204.
18. Molnar MZ, Novak M, Mucsi I. (2009) Sleep disorders and quality of life in renal transplant recipients. *Int Urol Nephrol*, 41: 373-82.
19. Kovacs AZ, Molnar MZ, Szeifert L, Ambrus C, Molnar-Varga M, Szentkiralyi A, Mucsi I, Novak M. (2011) Sleep disorders, depressive symptoms and health-related quality of life--a cross-sectional comparison between kidney transplant recipients and waitlisted patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 26: 1058-65.
20. Vazquez I, Valderrabano F, Jofre R, Fort J, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D. (2003) Psychosocial factors and quality of life in young hemodialysis patients with low comorbidity. *J Nephrol*, 16: 886-94.

21. Vazquez I, Valderrabano F, Fort J, Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D. (2005) Psychosocial factors and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Qual Life Res*, 14: 179-90.
22. Mucsi I, Kovacs AZ, Molnar MZ, Novak M. (2008) Co-morbidity and quality of life in chronic kidney disease patients. *J Nephrol*, 13: S84-91.
23. United States Renal Data System. (2013) 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States, Morbidity & Mortality in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*, 61: e69–e74.
24. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. (2000) Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*, 57: 307-13.
25. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. (1997) Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant*, 12: 1672-9.
26. Briggs JD. (2001) Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 16: 1545-9.
27. Marcen R. (2009) Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs*, 69: 2227-43.
28. Christensen AJ, Ehlers SL. (2002) Psychological factors in end-stage renal disease: an emerging context for behavioral medicine research. *J Consult Clin Psychol*, 70: 712-24.
29. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, Veis JH. (2000) Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int*, 57: 2093-8.
30. Abram HS, Moore GL, Westervelt FB, Jr. (1971) Suicidal behavior in chronic dialysis patients. *Am J Psychiatry*, 127: 1199-204.
31. Kurella M, Kimmel PL, Young BS, Chertow GM. (2005) Suicide in the United States end-stage renal disease program. *J Am Soc Nephrol*, 16: 774-81.
32. Soykan A, Arapaslan B, Kumbasar H. (2003) Suicidal behavior, satisfaction with life, and perceived social support in end-stage renal disease. *Transplant Proc*, 35: 1290-1.

33. Molnar-Varga M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Kelemen A, Becze A, Laszlo G, Szentkiralyi A, Czira ME, Mucsi I, Novak M. (2011) Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 58: 444-52.
34. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 341: 1725-30.
35. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. 3rd edition. Darien, IL, 2014.
36. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th revision. Geneva, Switzerland, 2014.
37. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition. Arlington, VA, 2013.
38. Ohayon MM. (2002) Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*, 6: 97-111.
39. Walsh JK. (2004) Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry*, 65: 13-9.
40. Shekleton JA, Rogers NL, Rajaratnam SM. (2010) Searching for the daytime impairments of primary insomnia. *Sleep Med Rev*, 14:47-60.
41. (2005) NIH State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults statement. *J Clin Sleep Med*, 1: 412-21.
42. 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: 1086-92.
43. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. (2000) Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res*, 48: 555-60.
44. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. (2003) The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *J Psychosom Res*, 55: 263-7.
45. Ohayon MM, Sagales T. (2010) Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med*, 11: 1010-8.

46. 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: 527-36.
47. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. (2011) The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21: 655-79.
48. Ohayon MM, Roth T. (2001) What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res*, 51: 745-55.
49. 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*, 23: S21-4.
50. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. (2000) Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res*, 9: 35-42.
51. Szentkiralyi A, Madarasz CZ, Novak M. (2009) Sleep disorders: impact on daytime functioning and quality of life. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 9: 49-64.
52. Roth T, Roehrs T. (2003) Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone*, 5: 5-15.
53. Fulda S, Schulz H. (2001) Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 5: 423-45.
54. Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin CM. (2012) Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 16: 83-94.
55. Riedel BW, Lichstein KL. (2000) Insomnia and daytime functioning. *Sleep Med Rev*, 4: 277-98.
56. Glidewell RN, McPherson Botts E, Orr WC. (2015) Insomnia and Anxiety: Diagnostic and Management Implications of Complex Interactions. *Sleep Med Clin*, 10: 93-9.
57. Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. (2007) Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep*, 30: 873-80.
58. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire JP, Savard J. (2009) The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*, 32: 55-64.

59. Hatoum HT, Kong SX, Kania CM, Wong JM, Mendelson WB. (1998) Insomnia, health-related quality of life and healthcare resource consumption. A study of managed-care organisation enrollees. *Pharmacoeconomics*, 14: 629-37.
60. Parthasarathy S, Vasquez MM, Halonen M, Bootzin R, Quan SF, Martinez FD, Guerra S. (2015) Persistent insomnia is associated with mortality risk. *Am J Med*, 128: 268-75.
61. McBeth J, Wilkie R, Bedson J, Chew-Graham C, Lacey RJ. (2015) Sleep disturbance and chronic widespread pain. *Curr Rheumatol Rep*, 17: 469.
62. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. (2009) Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*, 32: 491-7.
63. Spiegelhalter K, Scholtes C, Riemann D. (2010) The association between insomnia and cardiovascular diseases. *Nat Sci Sleep*, 2: 71-8.
64. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. (2009) Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care*, 32: 1980-5.
65. Ford DE, Kamerow DB. (1989) Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*, 262: 1479-84.
66. Sarsour K, Morin CM, Foley K, Kalsekar A, Walsh JK. (2010) Association of insomnia severity and comorbid medical and psychiatric disorders in a health plan-based sample: Insomnia severity and comorbidities. *Sleep Med*, 11: 69-74.
67. Roth T. (2009) Comorbid insomnia: current directions and future challenges. *Am J Manag Care*, 15: S6-13.
68. Chand SP. (2015) Comorbid insomnia and cognitive behavior therapy. *Int J Psychiatry Med*, 50: 412-21.
69. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4: 561-71.
70. Radloff L. (1977) The CES-D Scale — A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measure*, 1: 385–401.
71. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. (1982) Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, 17: 37-49.

72. Snaith R, Zigmond A. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). In: Rush AJ. (szerk.), *Handbook of Psychiatric Measures*. American Psychiatric Association, Washington DC, 2000: 547-8.
73. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. (1999) Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA*, 282: 1737-44.
74. Zung WW. (1965) A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12: 63-70.
75. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. (2007) Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*, 22: 1077-92.
76. Smarr KL, Keefer AL. (2011) Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res*, 63: S454-66.
77. Marcus M, Yasamy MT, van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. (2012) WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. *Depression: a global public health concern*.
http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wf_mh_2012.pdf, cited 2017.01.08.
78. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. (2004) Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*, 184: 386-92.
79. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lepine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martinez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacin C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA. (2004) Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 420: 21-7.
80. Kopp M. A pszichés és magatartási betegségek és zavarok gyakorisága és orvosi jelentősége. In: Kopp M, Berghammer R (szerk.), *Orvosi Pszichológia*. Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 2005, 309-21.

81. Eaton WW, Kalaydjian A, Scharfstein DO, Mezuk B, Ding Y. (2007) Prevalence and incidence of depressive disorder: the Baltimore ECA follow-up, 1981-2004. *Acta Psychiatr Scand*, 116: 182-8.
82. Fu TS, Lee CS, Gunnell D, Lee WC, Cheng AT. (2013) Changing trends in the prevalence of common mental disorders in Taiwan: a 20-year repeated cross-sectional survey. *Lancet*, 381: 235-41.
83. Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF. (2006) Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry*, 163: 2141-7.
84. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, Vos T, Whiteford HA. (2013) Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*, 10: e1001547.
85. Donohue JM, Pincus HA. (2007) Reducing the societal burden of depression: a review of economic costs, quality of care and effects of treatment. *Pharmacoeconomics*, 25: 7-24.
86. Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. (2006) Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*, 9: 87-98.
87. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62: 617-27.
88. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. (1992) Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA*, 267: 1478-83.
89. Katon WJ. (2003) Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry*, 54:216-26.
90. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. (2007) Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, 370: 851-8.
91. Massart N, Triffaux JM. (2005) [Depression and coronary artery disease.] *Revue medicale de Liege*, 60: 931-8.
92. Bender BG. (2006) Risk taking, depression, adherence, and symptom control in adolescents and young adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 173: 953-7.

93. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. (2014) The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*, 134: 1542-51.
94. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. (2016) Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 15: 106-15.
95. Hawton K, Casanas ICC, Haw C, Saunders K. (2013) Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*, 147: 17-28.
96. Xu H, Zhang W, Wang X, Yuan J, Tang X, Yin Y, Zhang S, Zhou H, Qu Z, Tian DP. (2015) prevalence and influence factors of suicidal ideation among females and males in Northwestern urban China: a population-based epidemiological study. *BMC Public Health*, 15: 961.
97. Borges G, Acosta I, Sosa AL. (2015) Suicide ideation, dementia and mental disorders among a community sample of older people in Mexico. *Int J Geriatr Psychiatry*, 30: 247-55.
98. Oyama H, Sakashita T. (2016) Long-Term Effects of a Screening Intervention for Depression on Suicide Rates among Japanese Community-Dwelling Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, 24: 287-96.
99. Handley TE, Ventura AD, Browne JL, Rich J, Attia JR, Reddy P, Pouwer F, Speight J. (2016) Suicidal ideation reported by adults with Type 1 or Type 2 diabetes: results from Diabetes MILES-Australia. *Diabet Med*, 33: 1582-9.
100. Lagerros YT, Brandt L, Hedberg J, Sundbom M, Boden R. (2017) Suicide, Self-harm, and Depression After Gastric Bypass Surgery: A Nationwide Cohort Study. *Ann Surg*, 265: 235-43.
101. Hawkins M, Schaffer A, Reis C, Sinyor M, Herrmann N, Lanctot KL. (2016) Suicide in males and females with cardiovascular disease and comorbid depression. *J Affect Disord*, 197: 88-93.
102. Forsstrom E, Hakko H, Nordstrom T, Rasanen P, Mainio A. (2010) Suicide in patients with stroke: a population-based study of suicide victims during the years 1988-2007 in northern Finland. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 22: 182-7.
103. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. (1996) Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*, 39: 411-8.
104. 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. *J Affect Disord*, 135: 10-9.

105. Staner L. (2010) Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Med Rev*, 14: 35-46.
106. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. (1999) Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354: 1435-9.
107. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, Nissen C. (2010) The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev*, 14: 19-31.
108. Smith BD, Salzman C. (1991) Do benzodiazepines cause depression? *Hosp Community Psychiatry*, 42:1101-2.
109. Szeifert L, Adorjani G, Zalai D, Novak M. (2009) Hangulatzavarok kronikus vesebeteggek koreben: A depresszio jelentosege, etiologiaja es prevalenciaja. *Orvosi hetilap*, 150: 589-96.
110. Szeifert L, Hamvas S, Adorjani G, Novak M. (2009) Hangulatzavarok kronikus vesebeteggek koreben. A depresszio diagnosztikaja, szurese es terapiaja. *Orvosi hetilap*, 150: 1723-30.
111. 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. *Am J Kidney Dis*, 55: 132-40.
112. Novak M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Vamos EP, Zoller R, Keszei A, Mucsi I. (2010) Depressive symptoms and mortality in patients after kidney transplantation: a prospective prevalent cohort study. *Psychosom Med*, 72: 527-34.
113. Novak M, Molnar MZ, Ambrus C, Kovacs AZ, Koczy A, Rempert A, Szeifert L, Szentkiralyi A, Shapiro CM, Kopp MS, Mucsi I. (2006) Chronic insomnia in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 47: 655-65.
114. Sabbatini M, Crispo A, Pisani A, Gallo R, Cianciaruso B, Fuiano G, Federico S, Andreucci VE. (2005) Sleep quality in renal transplant patients: a never investigated problem. *Nephrol Dial Transplant*, 20: 194-8.
115. Liaveri PG, Dikeos D, Ilias I, Lygkoni EP, Boletis IN, Skalioti C, Paparrigopoulos T. (2017) Quality of sleep in renal transplant recipients and patients on hemodialysis. *J Psychosom Res*, 93: 96-101.
116. Iliescu EA, Yeates KE, Holland DC. (2004) Quality of sleep in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 19: 95-9.

117. Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J, Vamos E, Csepanyi G, Tompa G, Barotfi S, Marton A, Novak M. (2004) Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 19: 1815-22.
118. Rodrigue JR, Mandelbrot DA, Hanto DW, Johnson SR, Karp SJ, Pavlakis M. (2011) A cross-sectional study of fatigue and sleep quality before and after kidney transplantation. *Clin Transplantation*, 25: E13-21.
119. Sabbatini M, Pisani A, Crispo A, Nappi R, Gallo R, Cianciaruso B, Federico S. (2008) Renal transplantation and sleep: a new life is not enough. *J Nephrol*, 13: S97-101.
120. Lindner AV, Novak M, Bohra M, Mucsi I. (2015) Insomnia in Patients With Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*, 35: 359-72.
121. Chen HY, Cheng IC, Pan YJ, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, Peng YS, Tsai TJ, Wu KD. (2011) Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbance decreases inflammatory cytokines and oxidative stress in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 80: 415-22.
122. Chen HY, Chiang CK, Wang HH, Hung KY, Lee YJ, Peng YS, Wu KD, Tsai TJ. (2008) Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbance in patients undergoing peritoneal dialysis: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 52: 314-23.
123. Akchurin OM, Kaskel F. (2015) Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*, 39: 84-92.
124. Kemper MJ, Sparta G, Laube GF, Miozzari M, Neuhaus TJ. (2003) Neuropsychologic side-effects of tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Clin Transplantation*, 17: 130-4.
125. Kimmel PL. (2002) Depression in patients with chronic renal disease: what we know and what we need to know. *J Psychosom Res*, 53: 951-6.
126. O'Donnell K, Chung JY. (1997) The diagnosis of major depression in end-stage renal disease. *Psychother Psychosom*, 66: 38-43.
127. Kimmel PL, Thamer M, Richard CM, Ray NF. (1998) Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *Am J Med*, 105: 214-21.
128. Lopes AA, Bragg J, Young E, Goodkin D, Mapes D, Combe C, Piera L, Held P, Gillespie B, Port FK. (2002) Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int*, 62: 199-207.

129. Szeifert L, Bragg-Gresham JL, Thumma J, Gillespie BW, Mucsi I, Robinson BM, Pisoni RL, Disney A, Combe C, Port FK. (2012) Psychosocial variables are associated with being wait-listed, but not with receiving a kidney transplant in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*, 27: 2107-13.
130. Keskin G, Engin E. (2011) The evaluation of depression, suicidal ideation and coping strategies in haemodialysis patients with renal failure. *J Clin Nurs*, 20: 2721-32.
131. Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. (2012) Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*, 27: 3736-45.
132. Blumenfeld M, Levy NB, Spinowitz B, Charytan C, Beasley CM, Jr., Dubey AK, Solomon RJ, Todd R, Goodman A, Bergstrom RF. (1997) Fluoxetine in depressed patients on dialysis. *Int J Psychiatry Med*, 27: 71-80.
133. Cukor D. (2007) Use of CBT to treat depression among patients on hemodialysis. *Psychiatr Serv*, 58: 711-2.
134. Nozaki C, Oka M, Chaboyer W. (2005) The effects of a cognitive behavioural therapy programme for self-care on haemodialysis patients. *Int J Nurs Pract*, 11: 228-36.
135. Sagawa M, Oka M, Chaboyer W. (2003) The utility of cognitive behavioural therapy on chronic haemodialysis patients' fluid intake: a preliminary examination. *Int J Nurs Stud*, 40: 367-73.
136. Faludi B. Az alvásmedicina története. In: Köves P. (szerk.), *Az alvásmedicina tankönyve*. Bookmaker kiadó, Budapest, 2008: 10-14.
137. Siegel JM. (2005) Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437: 1264-71.
138. Van Someren EJ, Cirelli C, Dijk DJ, Van Cauter E, Schwartz S, Chee MW. (2015) Disrupted Sleep: From Molecules to Cognition. *J Neurosci*, 35: 13889-95.
139. Horne JA. (2015) Human REM sleep: influence on feeding behaviour, with clinical implications. *Sleep Med*, 16: 910-6.
140. Kurth S, Olini N, Huber R, LeBourgeois M. (2015) Sleep and Early Cortical Development. *Curr Sleep Med Rep*, 1: 64-73.
141. Cellini N. (2017) Memory consolidation in sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 35: 101-112.

142. Borbely AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. (2016) The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*, 25: 131-43.
143. Rehman JU, Brismar K, Holmback U, Akerstedt T, Axelsson J. (2010) Sleeping during the day: effects on the 24-h patterns of IGF-binding protein 1, insulin, glucose, cortisol, and growth hormone. *Eur J Endocrinol*, 163: 383-90.
144. Haack M, Pollmacher T, Mullington JM. (2004) Diurnal and sleep-wake dependent variations of soluble TNF- and IL-2 receptors in healthy volunteers. *Brain Behav Immun*, 18: 361-7.
145. Sennels HP, Jorgensen HL, Fahrenkrug J. Diurnal changes of biochemical metabolic markers in healthy young males - the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest*, 75: 686-92.
146. Rechtschaffen A, Bergmann BM. (2002) Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*, 25: 18-24.
147. Everson CA, Toth LA. (2000) Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 278: R905-16.
148. Franzen PL, Siegle GJ, Buysse DJ. (2008) Relationships between affect, vigilance, and sleepiness following sleep deprivation. *J Sleep Res*, 17: 34-41.
149. Killgore WD. (2010) Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res*, 185: 105-29.
150. Larson RA, Carter JR. (2016) Total Sleep Deprivation and Pain Perception during Cold Noxious Stimuli in Humans. *Scand J Pain*, 13: 12-6.
151. Al Khatib HK, Harding SV, Darzi J, Pot GK. (2017) The effects of partial sleep deprivation on energy balance: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*, 71: 614-624
152. McNeil J, Forest G, Hintze LJ, Brunet JF, Finlayson G, Blundell JE, Doucet E. (2017) The effects of partial sleep restriction and altered sleep timing on appetite and food reward. *Appetite*, 109: 48-56.
153. Irwin MR, Witarama T, Caudill M, Olmstead R, Breen EC. (2015) Sleep loss activates cellular inflammation and signal transducer and activator of transcription (STAT) family proteins in humans. *Brain Behav Immun*, 47: 86-92.
154. Gallicchio L, Kalesan B. (2009) Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*, 18: 148-58.

155. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. (2010) Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*, 33: 585-92.
156. Guo X, Zheng L, Wang J, Zhang X, Zhang X, Li J, Sun Y. (2013) Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*, 14: 324-32.
157. Ford ES, Cunningham TJ, Croft JB. (2015) Trends in Self-Reported Sleep Duration among US Adults from 1985 to 2012. *Sleep*, 38: 829-32.
158. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. (2011) Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*, 32: 1484-92.
159. Leng Y, Cappuccio FP, Wainwright NW, Surtees PG, Luben R, Brayne C, Khaw KT. (2015) Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: a prospective study and meta-analysis. *Neurology*, 84: 1072-9.
160. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, Rong Y, Jackson CL, Hu FB, Liu L. (2015) Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, 38: 529-37.
161. Wu Y, Zhai L, Zhang D. (2014) Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Sleep Med*, 15: 1456-62.
162. Akerstedt T, Fredlund P, Gillberg M, Jansson B. (2002) A prospective study of fatal occupational accidents -- relationship to sleeping difficulties and occupational factors. *J Sleep Res*, 11: 69-71.
163. Bougard C, Davenne D, Espie S, Moussay S, Leger D. (2016) Sleepiness, attention and risk of accidents in powered two-wheelers. *Sleep Med Rev*, 25: 40-51.
164. Hardy GE, Shapiro DA, Borrill CS. (1997) Fatigue in the workforce of National Health Service Trusts: levels of symptomatology and links with minor psychiatric disorder, demographic, occupational and work role factors. *J Psychosom Res*, 43: 83-92.
165. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, Dinges DF, Gangwisch J, Grandner MA, Kushida C, Malhotra RK, Martin JL, Patel SR, Quan SF, Tasali E. (2015) Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*, 38: 843-4.
166. Feinberg I. (1974) Changes in sleep cycle patterns with age. *J Psychiatr Res*, 10: 283-306.

167. Bixler EO, Kales A, Jacoby JA, Soldatos CR, Vela-Bueno A. (1984) Nocturnal sleep and wakefulness: effects of age and sex in normal sleepers. *Int J Neurosci*, 23: 33-42.
168. Hirshkowitz M, Moore CA, Hamilton CR 3rd, Rando KC, Karacan I. (1992) Polysomnography of adults and elderly: sleep architecture, respiration, and leg movement. *J Clin Neurophysiol*, 9: 56-62.
169. 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: 1255-73.
170. Iber C, Ancoli-Israel C, Chesson A, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, 1st edition. American Academy of Sleep Medicine, Wetchester, IL, 2007.
171. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.0. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2012.
172. Mitterling T, Hogl B, Schonwald SV, Hackner H, Gabelia D, Biermayr M, Frauscher B. (2015) Sleep and Respiration in 100 Healthy Caucasian Sleepers--A Polysomnographic Study According to American Academy of Sleep Medicine Standards. *Sleep*, 38: 867-75.
173. Espie CA. (2002) Insomnia: conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults. *Annu Rev Psychol*, 53: 215-43.
174. Espie CA, Inglis SJ, Harvey L. (2001) Predicting clinically significant response to cognitive behavior therapy for chronic insomnia in general medical practice: analysis of outcome data at 12 months posttreatment. *J Consult Clin Psychol*, 69: 58-66.
175. Armitage R. (2007) Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 433: 104-15.
176. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, Kapen S, Keenan SA, Kryger MH, Penzel T, Pressman MR, Iber C. (2007) The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*, 3: 121-31.
177. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Basta M, Pejovic S, He F, Bixler EO. (2015) Short- and Long-Term Sleep Stability in Insomniacs and Healthy Controls. *Sleep*, 38: 1727-34.

178. McLaughlin Crabtree V, Williams NA. (2009) Normal sleep in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 18: 799-811.
179. Vandekerckhove M, Cluydts R. (2010) The emotional brain and sleep: an intimate relationship. *Sleep Med Rev*, 14: 219-26.
180. Rasch B, Born J. (2013) About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93: 681-766.
181. Menz MM, Rihm JS, Salari N, Born J, Kalisch R, Pape HC, Marshall L, Buchel C. (2013) The role of sleep and sleep deprivation in consolidating fear memories. *Neuroimage*, 75: 87-96.
182. Shechter A, O'Keeffe M, Roberts AL, Zammit GK, RoyChoudhury A, St-Onge MP. (2012) Alterations in sleep architecture in response to experimental sleep curtailment are associated with signs of positive energy balance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 303: R883-9.
183. Gonnissen HK, Hursel R, Rutters F, Martens EA, Westerterp-Plantenga MS. (2013) Effects of sleep fragmentation on appetite and related hormone concentrations over 24 h in healthy men. *Br J Nutr*, 109: 748-56.
184. Horne J. (2009) REM sleep, energy balance and 'optimal foraging'. *Neurosci Biobehav Rev*, 33: 466-74.
185. Korner AF. (1968) REM organization in neonates. Theoretical implications for development and the biological function of REM. *Arch Gen Psychiatry*, 19: 330-40.
186. Mirmiran M. (1995) The function of fetal/neonatal rapid eye movement sleep. *Behav Brain Res*, 69: 13-22.
187. Coons S, Guilleminault C. (1982) Development of sleep-wake patterns and non-rapid eye movement sleep stages during the first six months of life in normal infants. *Pediatrics*, 69: 793-8.
188. Palagini L, Baglioni C, Ciapparelli A, Gemignani A, Riemann D. (2013) REM sleep dysregulation in depression: state of the art. *Sleep Med Rev*, 17: 377-90.
189. Coates TJ, Killen JD, George J, Marchini E, Silverman S, Thoresen C. (1982) Estimating sleep parameters: a multitrait--multimethod analysis. *J Consult Clin Psychol*, 50: 345-52.
190. Campbell IG. (2009) EEG recording and analysis for sleep research. *Curr Protoc Neurosci*, doi: 10.1002/0471142301.ns1002s49.

191. Marzano C, Moroni F, Gorgoni M, Nobili L, Ferrara M, De Gennaro L. (2013) How we fall asleep: regional and temporal differences in electroencephalographic synchronization at sleep onset. *Sleep Med*, 14: 1112-22.
192. Nayak CS, Bhowmik A, Prasad PD, Pati S, Choudhury KK, Majumdar KK. (2017) Phase Synchronization Analysis of Natural Wake and Sleep States in Healthy Individuals Using a Novel Ensemble Phase Synchronization Measure. *J Clin Neurophysiol*, 34: 77-83.
193. Kropotov J. *Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy*. Beta Rhythms. Academic Press, USA, 2008, 59-76.
194. Lazar AS, Lazar ZI, Biro A, Gyori M, Tarnok Z, Prekop C, Keszei A, Stefanik K, Gadoros J, Halasz P, Bodizs R. (2010) Reduced fronto-cortical brain connectivity during NREM sleep in Asperger syndrome: an EEG spectral and phase coherence study. *Clin Neurophysiol*, 121: 1844-54.
195. Ferri R, Elia M, Musumeci SA, Pettinato S. (2000) The time course of high-frequency bands (15-45 Hz) in all-night spectral analysis of sleep EEG. *Clin Neurophysiol*, 111: 1258-65.
196. Tzischinsky O, Lavie P. (1994) Melatonin possesses time-dependent hypnotic effects. *Sleep*, 17: 638-45.
197. Lamarche CH, Ogilvie RD. (1997) Electrophysiological changes during the sleep onset period of psychophysiological insomniacs, psychiatric insomniacs, and normal sleepers. *Sleep*, 20: 724-33.
198. Gross J, Schmitz F, Schnitzler I, Kessler K, Shapiro K, Hommel B, Schnitzler A. (2004) Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 13050-5.
199. Siegel M, Donner TH, Oostenveld R, Fries P, Engel AK. (2008) Neuronal synchronization along the dorsal visual pathway reflects the focus of spatial attention. *Neuron*, 60: 709-19.
200. Cook IA, O'Hara R, Uijtdehaage SH, Mandelkern M, Leuchter AF. (1998) Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 107: 408-14.
201. Chapotot F, Gronfier C, Jouny C, Muzet A, Brandenberger G. (1998) Cortisol secretion is related to electroencephalographic alertness in human subjects during daytime wakefulness. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 4263-8.

202. Tan X, Uchida S, Matsuura M, Nishihara K, Kojima T. (2003) Long-, intermediate- and short-acting benzodiazepine effects on human sleep EEG spectra. *Psychiatry Clin Neurosci*, 57: 97-104.
203. Khanna P, Carmena JM. (2015) Neural oscillations: beta band activity across motor networks. *Curr Opin Neurobiol*, 32: 60-7.
204. Bonnet MH, Arand DL. (2010) Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev*, 14: 9-15.
205. Armitage R. (1995) Microarchitectural findings in sleep EEG in depression: diagnostic implications. *Biol Psychiatry*, 37: 72-84.
206. Vijayan S, Lepage KQ, Kopell NJ, Cash SS. (2017) Frontal beta-theta network during REM sleep. *Elife*, doi: 10.7554/eLife.18894.
207. Berger H. (1929) Uber das elektroencephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr*, 87: 527-270.
208. Adrian ED, Matthews BH. (1934) The interpretation of potential waves in the cortex. *J Physiol*, 81: 440-71.
209. Palva S, Palva JM. (2007) New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci*, 30: 150-8.
210. Riekkinen P, Buzsaki G, Riekkinen P Jr., Soininen H, Partanen J. (1991) The cholinergic system and EEG slow waves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 78: 89-96.
211. Idzikowski C. (1994) Insomnia and depression--sleep EEG changes. *J Psychosom Res*, 38: S27-40.
212. Akpinar S, Aydin H, Kutukcu Y. (2007) In restless legs syndrome, during changes in vigilance, the forced EEG shifts from alpha activity to delta or high alpha may lead to the altered states of dopamine receptor function and the symptoms. *Med Hypotheses*, 69: 273-81.
213. Pivik RT, Harman K. (1995) A reconceptualization of EEG alpha activity as an index of arousal during sleep: all alpha activity is not equal. *J Sleep Res*, 4: 131-7.
214. Cantero JL, Atienza M. (2000) Alpha burst activity during human REM sleep: descriptive study and functional hypotheses. *Clin Neurophysiol*, 111: 909-15.
215. Cantero JL, Atienza M, Salas RM. (2002) Human alpha oscillations in wakefulness, drowsiness period, and REM sleep: different electroencephalographic phenomena within the alpha band. *Neurophysiol Clin*, 32: 54-71.

216. Clawson BC, Durkin J, Aton SJ. (2016) Form and Function of Sleep Spindles across the Lifespan. *Neural Plast*, doi: 10.1155/2016/6936381.
217. Steriade M. (1994) Sleep oscillations and their blockage by activating systems. *J Psychiatry Neurosci*, 19: 354-8.
218. De Gennaro L, Ferrara M. (2003) Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, 7: 423-40.
219. Andrillon T, Nir Y, Staba RJ, Ferrarelli F, Cirelli C, Tononi G, Fried I. (2011) Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings. *J Neurosci*, 31: 17821-34.
220. Fogel SM, Smith CT. (2011) The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*, 35: 1154-65.
221. Werk CM, Harbour VL, Chapman CA. (2005) Induction of long-term potentiation leads to increased reliability of evoked neocortical spindles in vivo. *Neuroscience*, 131: 793-800.
222. Landolt HP, Dijk DJ, Achermann P, Borbely AA. (1996) Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res*, 738: 205-12.
223. Luca G, Haba Rubio J, Andries D, Tobback N, Vollenweider P, Waeber G, Marques Vidal P, Preisig M, Heinzer R, Tafti M. (2015) Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Ann Med*, 47: 482-91.
224. Martin N, Lafortune M, Godbout J, Barakat M, Robillard R, Poirier G, Bastien C, Carrier J. (2013) Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol Aging*, 34: 468-76.
225. Steriade M, Nunez A, Amzica F. (1993) Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J Neurosci*, 13: 3266-83.
226. Contreras D, Destexhe A, Sejnowski TJ, Steriade M. (1996) Control of spatiotemporal coherence of a thalamic oscillation by corticothalamic feedback. *Science*, 274: 771-4.
227. Tononi G, Cirelli C. (2014) Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81: 12-34.

228. Moroni F, Nobili L, Curcio G, De Carli F, Fratello F, Marzano C, De Gennaro L, Ferrillo F, Cossu M, Francione S, Lo Russo G, Bertini M, Ferrara, M. (2007) Sleep in the human hippocampus: a stereo-EEG study. *PLoS One*, 2: e867.
229. Lega BC, Jacobs J, Kahana M. (2012) Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus*, 22: 748-61.
230. Nishida M, Pearsall J, Buckner RL, Walker MP. (2009) REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb Cortex*, 19: 1158-66.
231. Raghavachari S, Lisman JE, Tully M, Madsen JR, Bromfield EB, Kahana MJ. (2006) Theta oscillations in human cortex during a working-memory task: evidence for local generators. *J Neurophysiol*, 95: 1630-8.
232. Cowdin N, Kobayashi I, Mellman TA. (2014) Theta frequency activity during rapid eye movement (REM) sleep is greater in people with resilience versus PTSD. *Exp Brain Res*, 232: 1479-85.
233. Jacobs J, Hwang G, Curran T, Kahana MJ. (2006) EEG oscillations and recognition memory: theta correlates of memory retrieval and decision making. *Neuroimage*, 32: 978-87.
234. Rutishauser U, Ross IB, Mamelak AN, Schuman EM. (2010) Human memory strength is predicted by theta-frequency phase-locking of single neurons. *Nature*, 464: 903-7.
235. Cavanagh JF, Frank MJ. (2014) Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn Sci*, 18: 414-21.
236. Cavanagh JF, Shackman AJ. (2015) Frontal midline theta reflects anxiety and cognitive control: meta-analytic evidence. *J Physiol Paris*, 109: 3-15.
237. Riedner BA, Vyazovskiy VV, Huber R, Massimini M, Esser S, Murphy M, Tononi G. (2007) Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep*, 30: 1643-57.
238. Huang L, Zhou J, Sun Y, Li Z, Lei F, Zhou G, Tang X. (2013) Polysomnographically determined sleep and body mass index in patients with insomnia. *Psychiatry Res*, 209: 540-4.
239. St-Jean G, Turcotte I, Perusse AD, Bastien CH. (2013) REM and NREM power spectral analysis on two consecutive nights in psychophysiological and paradoxical insomnia sufferers. *Int J Psychophysiol*, 89: 181-94.

240. Perusse AD, Pedneault-Drolet M, Rancourt C, Turcotte I, St-Jean G, Bastien CH. (2015) REM sleep as a potential indicator of hyperarousal in psychophysiological and paradoxical insomnia sufferers. *Int J Psychophysiol*, 95: 372-8.
241. Merica H, Blois R, Gaillard JM. (1998) Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *Eur J Neurosci*, 10: 1826-34.
242. Spiegelhalder K, Regen W, Feige B, Holz J, Piosczyk H, Baglioni C, Riemann D, Nissen C. (2012) Increased EEG sigma and beta power during NREM sleep in primary insomnia. *Biol Psychol*, 91: 329-33.
243. Pigeon WR, Perlis ML. (2006) Sleep homeostasis in primary insomnia. *Sleep Med Rev*, 10: 247-54.
244. Edinger JD, Krystal AD. (2003) Subtyping primary insomnia: is sleep state misperception a distinct clinical entity? *Sleep Med Rev*, 7: 203-14.
245. Vanable PA, Aikens JE, Tadimeti L, Caruana-Montaldo B, Mendelson WB. (2000) Sleep latency and duration estimates among sleep disorder patients: variability as a function of sleep disorder diagnosis, sleep history, and psychological characteristics. *Sleep*, 23: 71-9.
246. Edinger JD, Fins AI. (1995) The distribution and clinical significance of sleep time misperceptions among insomniacs. *Sleep*, 18: 232-9.
247. Harvey AG, Tang NK. (2012) (Mis)perception of sleep in insomnia: a puzzle and a resolution. *Psychol Bull*, 138: 77-101.
248. 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. *J Sleep Res*, 19: 478-86.
249. Krystal AD, Edinger JD, Wohlgemuth WK, Marsh GR. (2002) NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep*, 25: 630-40.
250. Akerstedt T, Folkard S. (1996) Predicting duration of sleep from the three process model of regulation of alertness. *Occup Environ Med*, 53: 136-41.
251. Perlis ML, Kehr EL, Smith MT, Andrews PJ, Orff H, Giles DE. (2001) Temporal and stagewise distribution of high frequency EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and in good sleeper controls. *J Sleep Res*, 10: 93-104.
252. Perlis ML, Smith MT, Andrews PJ, Orff H, Giles DE. (2001) Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. *Sleep*, 24: 110-7.

253. Wu YM, Pietrone R, Cashmere JD, Begley A, Miewald JM, Germain A, Buysse DJ. (2013) EEG power during waking and NREM sleep in primary insomnia. *J Clin Sleep Med*, 9: 1031-7.
254. Buysse DJ, Germain A, Hall ML, Moul DE, Nofzinger EA, Begley A, Ehlers CL, Thompson W, Kupfer DJ. (2008) EEG spectral analysis in primary insomnia: NREM period effects and sex differences. *Sleep*, 31: 1673-82.
255. Richardson GS. (2005) The human circadian system in normal and disordered sleep. *The J Clin Psychiatry*, 66: S3-9.
256. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. (2015) The pathophysiology of insomnia. *Chest*, 147: 1179-92.
257. Bonnet MH, Arand DL. (1998) Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med*, 60: 610-5.
258. Farina B, Dittoni S, Colicchio S, Testani E, Losurdo A, Gnani V, Di Blasi C, Brunetti R, Contardi A, Mazza S, Della Marca G. (2014) Heart rate and heart rate variability modification in chronic insomnia patients. *Behav Sleep Med*, 12: 290-306.
259. Rodenbeck A, Hajak G. (2001) Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. *Rev Neurol (Paris)*, 157: S57-61.
260. Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F. (2004) Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 29: 1184-91.
261. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. (2001) Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 3787-94.
262. Riemann D, Spiegelhalder K, Nissen C, Hirscher V, Baglioni C, Feige B. (2012) REM sleep instability--a new pathway for insomnia? *Pharmacopsychiatry*, 45: 167-76.
263. Feige B, Al-Shajlawi A, Nissen C, Voderholzer U, Hornyak M, Spiegelhalder K, Kloepfer C, Perlis M, Riemann D. (2008) Does REM sleep contribute to subjective wake time in primary insomnia? A comparison of polysomnographic and subjective sleep in 100 patients. *J Sleep Res*, 17: 180-90.
264. Benca RM, Okawa M, Uchiyama M, Ozaki S, Nakajima T, Shibui K, Obermeyer WH. (1997) Sleep and mood disorders. *Sleep Med Rev*, 1: 45-56.

265. Staner L, Cornette F, Maurice D, Viardot G, Le Bon O, Haba J, Staner C, Luthringer R, Muzet A, Macher JP. (2003) Sleep microstructure around sleep onset differentiates major depressive insomnia from primary insomnia. *J Sleep Res*, 12: 319-30.
266. Borbely AA, Wirz-Justice A. (1982) Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, 1: 205-10.
267. Tekell JL, Hoffmann R, Hendrickse W, Greene RW, Rush AJ, Armitage R. (2005) High frequency EEG activity during sleep: characteristics in schizophrenia and depression. *Clin EEG Neurosci*, 36: 25-35.
268. Kupfer DJ, Reynolds CF 3rd, Ehlers CL. (1989) Comparison of EEG sleep measures among depressive subtypes and controls in older individuals. *Psychiatry Res*, 27: 13-21.
269. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. (2000) *Neuropsychopharmacology*, 23: 477-501.
270. Muller MB, Wurst W. (2004) Getting closer to affective disorders: the role of CRH receptor systems. *Trends Mol Med*, 10: 409-15.
271. Gorman JM, Sloan RP. (2000) Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J*, 140: 77-83.
272. Nofzinger EA, Price JC, Meltzer CC, Buysse DJ, Villemagne VL, Miewald JM, Sembrat RC, Steppe DA, Kupfer DJ. (2000) Towards a neurobiology of dysfunctional arousal in depression: the relationship between beta EEG power and regional cerebral glucose metabolism during NREM sleep. *Psychiatry Res*, 98: 71-91.
273. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. (2001) Sleep and depression--results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol*, 57: 67-103.
274. Mendlewicz J. (2009) Sleep disturbances: core symptoms of major depressive disorder rather than associated or comorbid disorders. *World J Biol Psychiatry*, 10: 269-75.
275. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. (2005) Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*, 66: 1254-69.
276. Clark C, Dupont R, Golshan S, Gillin JC, Rapaport MH, Kelsoe JR. (2000) Preliminary evidence of an association between increased REM density and poor antidepressant response to partial sleep deprivation. *J Affect Disord*, 59: 77-83.

277. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Carter C, Luna B, Price JC, Meltzer CC, Miewald JM, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ. (2004) Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to rapid eye movement sleep in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61: 695-702.
278. Allard JS, Tizabi Y, Shaffery JP, Manaye K. (2007) Effects of rapid eye movement sleep deprivation on hypocretin neurons in the hypothalamus of a rat model of depression. *Neuropeptides*, 41: 329-37.
279. Vogel GW, Feng P, Kinney GG. (2000) Ontogeny of REM sleep in rats: possible implications for endogenous depression. *Physiol Behav*, 68: 453-61.
280. Pillar G, Malhotra A, Lavie P. (2000) Post-traumatic stress disorder and sleep-what a nightmare! *Sleep Med Rev*, 4: 183-200.
281. Hughes JR, Schreeder MT. (1980) EEG in dialysis encephalopathy. *Neurology*, 30: 1148-54.
282. Hughes JR. (1980) Correlations between EEG and chemical changes in uremia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 48: 583-94.
283. Gadewar P, Acharya S, Khairkar P, Shukla S, Mahajan SN. (2015) Dynamics of electroencephalogram (EEG) in different stages of chronic kidney disease. *J Clin Diagn Res*, 9: OC25-7.
284. Lewis EG, Dustman RE, Beck EC. (1978) Visual and somatosensory evoked potentials characteristics of patients undergoing hemodialysis and kidney transplantation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 44: 223-31.
285. Kramer L, Madl C, Stockenhuber F, Yeganehfar W, Eisenhuber E, Derfler K, Lenz K, Schneider B, Grimm G. (1996) Beneficial effect of renal transplantation on cognitive brain function. *Kidney Int*, 49: 833-8.
286. Oгна A, Forni Oгна V, Haba Rubio J, Tobback N, Andries D, Preisig M, Tafti M, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P, Heinzer R. (2016) Sleep Characteristics in Early Stages of Chronic Kidney Disease in the HypnoLaus Cohort. *Sleep*, 39: 945-53.
287. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Rodriguez-Benot A, Munoz-Cabrera L, Cosano Povedano A, Aljama P. (2008) Kidney transplantation improves sleep-related breathing in hemodialysis patients. *Blood Purif*, 26: 485-90.
288. Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad R, Meliton G, Hanly PJ. (2007) Impact of kidney transplantation on sleep apnoea in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 22: 3028-33.

289. Rodrigues CJ, Marson O, Togeiro SM, Tufik S, Ribeiro AB, Tavares A. (2010) Sleep-disordered breathing changes after kidney transplantation: a polysomnographic study. *Nephrol Dial Transplant*, 25: 2011-5.
290. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. (2005) Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis*, 46: 136-42.
291. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, Kimmel PL, Szczech LA. (2006) The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 69: 1662-8.
292. Zoller R, Molnar MZ, Mucsi I. (2005) Factorial invariance and validity of the Hungarian version of the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) Scale [abstr]. *Qual Life Res*, 14: 2036.
293. Rechtschaffen A KA. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California, Los Angeles, 1968.
294. (1999) 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*, 22: 667-89.
295. 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. *J Clin Sleep Med*, 3: 155-67.
296. Lazar AS, Lazar ZI, Dijk DJ. (2015) Circadian regulation of slow waves in human sleep: Topographical aspects. *Neuroimage*, 116: 123-34.
297. Lazar AS, Panin F, Goodman AO, Lazic SE, Lazar ZI, Mason SL, Rogers L, Murgatroyd PR, Watson LP, Singh P, Borowsky B, Shneerson JM, Barker RA. (2015) Sleep deficits but no metabolic deficits in premanifest Huntington's disease. *Ann Neurol*, 78: 630-48.
298. Hunter JD. (2007) Matplotlib: A 2D Graphics Environment. *Comput Sci Eng*, 9: 90-5.
299. Oliphant TE. (2007) Python for Scientific Computing. *Comput Sci Eng*, 9: 10-20.
300. Williams JM, McCrae CS, Rodrigue JR, Patton PR. (2015) A Novel Application of a Biopsychosocial Theory in the Understanding of Disturbed Sleep before and after Kidney Transplantation. *J Clin Sleep Med*, 12: 247-56.

301. Budhiraja R, Roth T, Hudgel DW, Budhiraja P, Drake CL. (2011) Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. *Sleep*, 34: 859-67.
302. Burkhalter H, De Geest S, Wirz-Justice A, Cajochen C. (2016) Melatonin rhythms in renal transplant recipients with sleep-wake disturbances. *Chronobiol Int*, 33: 810-20.
303. Neu D, Cappeliez B, Hoffmann G, Verbanck P, Linkowski P, Le Bon O. (2009) High slow-wave sleep and low-light sleep: chronic fatigue syndrome is not likely to be a primary sleep disorder. *J Clin Neurophysiol*, 26: 207-12.
304. Le Bon O, Neu D, Berquin Y, Lanquart JP, Hoffmann R, Mairesse O, Armitage R. (2012) Ultra-slow delta power in chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res*, 200: 742-7.
305. Neu D, Mairesse O, Verbanck P, Le Bon O. (2015) Slow wave sleep in the chronically fatigued: Power spectra distribution patterns in chronic fatigue syndrome and primary insomnia. *Clin Neurophysiol*, 126: 1926-33.
306. Jhamb M, Liang K, Yabes J, Steel JL, Dew MA, Shah N, Unruh M. (2013) Prevalence and correlates of fatigue in chronic kidney disease and end-stage renal disease: are sleep disorders a key to understanding fatigue? *Am J Nephrol*, 38: 489-95.
307. Roumelioti ME, Argyropoulos C, Pankratz VS, Jhamb M, Bender FH, Buysse DJ, Strollo P, Unruh ML. (2016) Objective and subjective sleep disorders in automated peritoneal dialysis. *Can J Kidney Health Dis*, 3: 6.
308. McKinney SM, Dang-Vu TT, Buxton OM, Solet JM, Ellenbogen JM. (2011) Covert waking brain activity reveals instantaneous sleep depth. *Plos One*, 6: e17351.
309. Riedner BA, Goldstein MR, Plante DT, Rumble ME, Ferrarelli F, Tononi G, Benca RM. (2016) Regional Patterns of Elevated Alpha and High-Frequency Electroencephalographic Activity during Nonrapid Eye Movement Sleep in Chronic Insomnia: A Pilot Study. *Sleep*, 39: 801-12.
310. 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: 3503-9.
311. 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: 305-13.

312. Borbely AA, Mattmann P, Loepfe M, Strauch I, Lehmann D. (1985) Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Hum Neurobiol*, 4: 189-94.
313. Smagula SF, Reynolds CF 3rd, Ancoli-Israel S, Barrett-Connor E, Dam TT, Hughes-Austin JM, Paudel M, Redline S, Stone KL, Cauley JA. (2015) Sleep Architecture and Mental Health Among Community-Dwelling Older Men. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 70: 673-81.
314. Kudlow PA, Cha DS, Lam RW, McIntyre RS. (2013) Sleep architecture variation: a mediator of metabolic disturbance in individuals with major depressive disorder. *Sleep Med*, 14: 943-9.
315. Luik AI, Zuurbier LA, Whitmore H, Hofman A, Tiemeier H. (2015) REM sleep and depressive symptoms in a population-based study of middle-aged and elderly persons. *J Sleep Res*, 24: 305-8.
316. Olbrich S, van Dinteren R, Arns M. (2015) Personalized Medicine: Review and Perspectives of Promising Baseline EEG Biomarkers in Major Depressive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychobiology*, 72: 229-40.
317. Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. (2001) EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res*, 106: 123-40.
318. Manoach DS, Pan JQ, Purcell SM, Stickgold R. (2016) Reduced Sleep Spindles in Schizophrenia: A Treatable Endophenotype That Links Risk Genes to Impaired Cognition? *Biol Psychiatry*, 80: 599-608.
319. Christensen JA, Nikolic M, Warby SC, Koch H, Zoetmulder M, Frandsen R, Moghadam KK, Sorensen HB, Mignot E, Jennum PJ. (2015) Sleep spindle alterations in patients with Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*, 9: 233.
320. Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Taska LS, Hoch CC, Spiker DG, Sewitch DE, Zimmer B, Marin RS, Nelson JP, Martin D. (1985) EEG sleep in elderly depressed, demented, and healthy subjects. *Biol Psychiatry*, 20: 431-42.
321. Goetz RR, Goetz DM, Hanlon C, Davies M, Weitzman ED, Puig-Antich J. (1983) Spindle characteristics in prepubertal major depressives during an episode and after sustained recovery: a controlled study. *Sleep*, 6: 369-75.
322. de Maertelaer V, Hoffman G, Lemaire M, Mendlewicz J. (1987) Sleep spindle activity changes in patients with affective disorders. *Sleep*, 10: 443-51.
323. Lopez J, Hoffmann R, Armitage R. (2010) Reduced sleep spindle activity in early-onset and elevated risk for depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49: 934-43.

324. Friess E, Modell S, Brunner H, Tagaya H, Lauer CJ, Holsboer F, Ising M. (2008) The Munich vulnerability study on affective disorders: microstructure of sleep in high-risk subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258: 285-91.
325. Friess E, Schmid D, Modell S, Brunner H, Lauer CJ, Holsboer F, Ising M. (2008) Dex/CRH-test response and sleep in depressed patients and healthy controls with and without vulnerability for affective disorders. *J Psychiatr Res*, 42: 1154-62.
326. Lazowski LK, Townsend B, Hawken ER, Jokic R, du Toit R, Milev R. (2014) Sleep architecture and cognitive changes in olanzapine-treated patients with depression: a double blind randomized placebo controlled trial. *BMC Psychiatry*, 14: 202.
327. Castro LS, Castro J, Hoexter MQ, Quarantini LC, Kauati A, Mello LE, Santos-Silva R, Tufik S, Bittencourt L. (2013) Depressive symptoms and sleep: a population-based polysomnographic study. *Psychiatry Res*, 210: 906-12.
328. Kravitz HM, Avery E, Sowers M, Bromberger JT, Owens JF, Matthews KA, Hall M, Zheng H, Gold EB, Buysse DJ. (2011) Relationships between menopausal and mood symptoms and EEG sleep measures in a multi-ethnic sample of middle-aged women: the SWAN sleep study. *Sleep*, 34: 1221-32.
329. Fietze I, Diefenbach K. Healthy sleepers are rare: problems and success rates in establishing a control group for sleep studies. (2003) *Neuropsychopharmacology*, 28: 558-61.
330. Consensus Conference Panel: Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, Dinges DF, Gangwisch J, Grandner MA, Kushida C, Malhotra RK, Martin JL, Patel SR, Quan SF, Tasali E. (2015) Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. *Sleep*, 38: 1161-83.
331. Choi H, Kim HC, Lee JY, Lee JM, Choi DP, Suh I. (2017) Sleep duration and chronic kidney disease: The Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES)-Kangwha study. *Korean J Intern Med*, 32: 323-34.
332. Borbely AA, Tobler I. (1989) Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiol Rev*, 69: 605-70.
333. Kimura T, Ho IK, Yamamoto I. (2001) Uridine receptor: discovery and its involvement in sleep mechanism. *Sleep*, 24: 251-60.
334. Niwa T, Takeda N, Yoshizumi H. (1998) RNA metabolism in uremic patients: accumulation of modified ribonucleosides in uremic serum. Technical note. *Kidney Int*, 53: 1801-6.

335. Domanski L, Safranow K, Ostrowski M, Pawlik A, Olszewska M, Dutkiewicz G, Ciechanowski K. (2007) Oxypurine and purine nucleoside concentrations in renal vein of allograft are potential markers of energy status of renal tissue. *Arch Med Res*, 38: 240-6.
336. Villafuerte G, Miguel-Puga A, Rodriguez EM, Machado S, Manjarrez E, Arias-Carrion O. (2015) Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: a systematic review. *Oxid Med Cell Longev*, doi: 10.1155/2015/234952.
337. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, Ioannou K, Katopodis KP, Tselepis A, Siamopoulos KC, Tsakiris D. (2006) Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis*, 48: 752-60.
338. Karamouzis I, Sarafidis PA, Karamouzis M, Iliadis S, Haidich AB, Sioulis A, Triantos A, Vavatsi-Christaki N, Grekas DM. (2008) Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*, 28: 397-404.
339. Cerrillos-Gutierrez JI, Miranda-Diaz AG, Preciado-Rojas P, Gomez-Navarro B, Sifuentes-Franco S, Carrillo-Ibarra S, Andrade-Sierra J, Rojas-Campos E, Cueto-Manzano AM. (2016) The Beneficial Effects of Renal Transplantation on Altered Oxidative Status of ESRD Patients. *Oxid Med Cell Longev*, doi: 10.1155/2016/5757645.
340. Nafar M, Sahraei Z, Salamzadeh J, Samavat S, Vaziri ND. (2011) Oxidative stress in kidney transplantation: causes, consequences, and potential treatment. *Iran J Kidney Dis*, 5: 357-72.
341. Campise M, Bamonti F, Novembrino C, Ippolito S, Tarantino A, Cornelli U, Lonati S, Cesana BM, Ponticelli C. (2003) Oxidative stress in kidney transplant patients. *Transplantation*, 76: 1474-8.

IX. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezésben felhasznált közlemények:

Ronai KZ, Szentkiralyi A, Lazar AS, Lazar ZI, Papp I, Gombos F, Zoller R, Czira ME, Lindner AV, Mucsi I, Bódizs R, Molnar MZ, Novak M. (2017) *Association of symptoms of insomnia and sleep parameters among kidney transplant recipients*. JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC RESEARCH 99: 95-104. **IF: 2,809**

Ronai KZ, Szentkiralyi A, Lazar AS, Ujszaszi A, Turanyi C, Gombos F, Mucsi I, Bodizs R, Molnar MZ, Novak M. (2017) *Depressive Symptoms are Associated with Objectively Measured Sleep Parameters in Kidney Transplant Recipients*. JOURNAL OF CLINICAL SLEEP MEDICINE 13: 557-64. **IF: 3,429**

Egyéb eredeti közlemények:

Fornadi K, Ronai KZ, Turanyi CZ, Malavade TS, Shapiro CM, Novak M, Mucsi I, Molnar MZ. (2014) *Sleep apnea is not associated with worse outcomes in kidney transplant recipients*, SCIENTIFIC REPORTS 4: 6987. **IF: 5,578**, Fornadi K and Ronai KZ contributed equally to this work.

Ronai KZ, Molnar MZ, Szeifert L, Mucsi I, Novak M. (2014) *Pszichonefrológia: a krónikus vesebetegség pszichoszociális aspektusai*, ORVOSKÉPZÉS 89: 398-405.

Turanyi CZ, Ronai KZ, Zoller R, Veber O, Czira ME, Ujszaszi A, Laszlo G, Szentkiralyi A, Dunai A, Lindner A, Szocs JL, Becze A, Kelemen A, Lendvai Z, Molnar MZ, Mucsi I, Novak M. (2014) *Association between lunar phase and sleep characteristics*. SLEEP MEDICINE 15: 1411-6. **IF: 3,154**

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. (2014) *Obstructive sleep apnea and heart rate variability in male patients with metabolic syndrome: cross-sectional study*. METABOLIC SYNDROME AND RELATED DISORDERS 12: 117-24. **IF: 1,976**

Rosta K, Tulassay E, Enzsoly A, Ronai K, Szantho A, Pandics T, Fekete A, Mandl P, Ver A. (2009) *Insulin induced translocation of Na⁺/K⁺ -ATPase is decreased in the heart of streptozotocin diabetic rats*. ACTA PHARMACOLOGICA SINICA 30: 1616-24. **IF: 1,783**

Fekete A, Rosta K, Wagner L, Prokai A, Degrell P, Ruzicska E, Vegh E, Toth M, Ronai K, Rusai K, Somogyi A, Tulassay T, Szabo AJ, Ver A. (2008) *Na⁺,K⁺-ATPase is modulated by angiotensin II in diabetic rat kidney - another reason for diabetic nephropathy?* JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON 586: 5337-48. **IF: 4,649**

Meszaros G, Ronai KZ, Toldi G, Kaposi A, Vasarhelyi B, Treszl A. (2008) *Sejtélettani folyamatok jellemzése valós idejű áramlási citometriás módszerrel*. MAGYAR IMMUNOLÓGIA 7: 22-9.

Rosta K, Enzsoly A, Ronai K, Ver A. (2008) *Az inzulin szerepe a központi idegrendszerben*. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 61: 93-100.

X. Köszönetnyilvánítás

Jelen dolgozat létrejötte számos ember több éves, áldozatos munkájának eredménye, amelyért sokaknak köszönettel tartozom.

Mindenek előtt köszönöm témavezetőmnek, Dr. Novák Mártának, hogy bátorított, lehetővé tette és messzemenőig támogatta a munkámat.

Köszönöm továbbá Dr. Mucsi Istvánnak és Dr. Molnár Miklós Zsoltnak, hogy kérdéseimmel hozzájuk is mindig bizalommal fordulhattam, és a sok segítséget, amelyet a kéziratok alapos bírálatával nyújtottak.

Hálásan köszönöm az Alvásmedicina és Pszichonefrológia Kutatócsoport valamennyi korábbi tagjának, hogy folytathattam az általuk megkezdett munkát.

Különösen köszönöm Dr. Szentkirályi Andrásnak és Dr. Ujszászi Ákosnak a sok türelmet és időt, amelyet arra szántak, hogy átadják nekem a kutatómunkához szükséges ismereteket.

Köszönöm további társszerzőimnek, Dr. Bódizs Róbertnek, Dr. Lázár Alpár Sándornak, Dr. Lázár Zsoltnak, Papp Istvánnak és Gombos Ferencnek, hogy lehetővé tették az alvási mikrostruktúra elemzését és, hogy nélkülözhetetlen segítséget nyújtottak a kéziratok elkészültében.

Köszönöm továbbá az I.sz. Belgyógyászati Klinika Alváslaboratóriumában dolgozók munkáját, különösképpen Dr. Zoller Rezsőnek és Laczkó Ildikónak azt, hogy megtanítottak a poliszomnográfia módszertanára.

Ezúton köszönöm a vizsgálatokban részt vevő valamennyi beteg, valamint a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika munkatársainak segítségét, türelmét és a vizsgálatokra áldozott idejét.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni férjem és édesanyám szeretetét, megértésüket, biztatásukat és aktív segítségüket, amellyel háttérrel biztosítottak ahhoz, hogy a kutatómunkát elvégezhessem.

Tudom, hogy mindezekért elsősorban Istennek tartozom hálával. „Ha az ÚR nem építi a házat, hiába fáradoznak az építők. De akit az ÚR szeret, annak álmában is ad eleget.”

127. Zsoltár 1a és 2b.

XI. Mellékletek

11.1. Athén Inszomnia Skála (AIS)

Kitöltési útmutató:

Ez a skála esetleges alvással kapcsolatos problémáinak rögzítésére szolgál, az Ön saját értékelése alapján. Kérjük, jelezze a megfelelő válasz sorszámának bekarikázásával, hogy van-e olyan alvással kapcsolatos problémája, amely az elmúlt hónap során hetente legalább három alkalommal előfordult.

At/1. Elalvás (a lámpaoltástól az elalvásig eltelt idő):

- 0: nem okozott gondot
- 1: kissé tovább tartott
- 2: sokkal tovább tartott
- 3: nagyon sokáig tartott vagy egyáltalán nem aludt el

At/2. Éjszakai felébredés:

- 0: nem okoz problémát
- 1: enyhe problémát okozott
- 2: jelentős problémát okozott
- 3: súlyos problémát okozott vagy egyáltalán nem aludt

At/3. Korai ébredés (reggel a kívánatosnál korábban ébred fel):

- 0: nem okoz problémát
- 1: kicsivel korábban
- 2: jelentősen korábban
- 3: sokkal korábban vagy egyáltalán nem aludt

At/4. Az alvás teljes időtartama:

- 0: megfelelő
- 1: kissé elégtelen
- 2: kifejezetten elégtelen
- 3: nagyon elégtelen vagy egyáltalán nem aludt

At/5. Az alvás átlagos minősége (függetlenül attól, hogy mennyi ideig aludt):

- 0: megfelelő
- 1: kissé rosszabb
- 2: kifejezetten rossz
- 3: nagyon rossz vagy egyáltalán nem aludt

At/6. Nappali közérzet:

- 0: megfelelő
- 1: kissé rosszabb
- 2: kifejezetten rossz
- 3: nagyon rossz

At/7. Nappali (testi és szellemi) teljesítmény:

- 0: megfelelő
- 1: kissé rosszabb
- 2: kifejezetten rossz
- 3: nagyon rossz

At/8. Nappali álmoság:

- 0: nincs
- 1: enyhe
- 2: kifejezett
- 3: nagyfokú

11.2. Center for Epidemiologic Studies – Depression Skála (CES-D)**LELKI EGÉSZSÉGE**

Kérjük, jelölje kereszttel minden egyes kérdés mellett azt az egy négyszöget, amely legjobban leírja, hogy hány alkalommal érezhette magát így, vagy mi jellemezte viselkedését AZ ELMÚLT HÉTEN.

	Ritkán vagy soha (1 napnál rövidebb ideig)	Néha vagy kis ideig (1-2 napig)	Gyakrabban vagy közepes ideig (3-4 napig)	Legtöbbször vagy állandóan (5-7 napig)
	⊠	⊠	⊠	⊠
C/1. Olyan dolgok is zavartak, melyek általában nem zavarnak	0	1	2	3
C/2. Nem volt kedvem enni, rossz volt az étvágyam	0	1	2	3
C/3. Úgy érzem, hogy még a családom vagy a barátaim sem tudnak segíteni a rosszkedvemen	0	1	2	3
C/4. Úgy éreztem, éppen olyan értékes vagyok, mint bárki más	0	1	2	3
C/5. Nehezen tudtam arra figyelni, amit csináltam	0	1	2	3
C/6. Depressziósnak, lehangoltnak éreztem magam	0	1	2	3

Kérjük, jelölje kereszttel minden egyes kérdés mellett azt az egy négyszöget, amely legjobban leírja, hogy hány alkalommal érezhette magát így, vagy mi jellemezte viselkedését AZ ELMŰLT HÉTEN.

	Ritkán vagy soha (1 napnál rövidebb ideig)	Néha vagy kis ideig (1-2 napig)	Gyakrabban vagy közepes ideig (3-4 napig)	Legtöbbször vagy állandóan (5-7 napig)
	τ	τ	τ	τ
C/7. Úgy éreztem, bármit teszek, erőfeszítésembe kerül	0	1	2	3
C/8. Reményekkel telve gondoltam a jövőre	0	1	2	3
C/9. Úgy éreztem, kudarc az életem	0	1	2	3
C/10. Féltem	0	1	2	3
C/11. Nyugtalanul aludtam	0	1	2	3
C/12. Boldog voltam	0	1	2	3
C/13. Kevesebbet beszéltem, mint szoktam	0	1	2	3
C/14. Magányosnak éreztem magam	0	1	2	3

Kérjük, jelölje kereszttel minden egyes kérdés mellett azt az egy négyszöget, amely legjobban leírja, hogy hány alkalommal érezhette magát így, vagy mi jellemezte viselkedését AZ ELMŰLT HÉTEN.

	Ritkán vagy soha (1 napnál rövidebb ideig)	Néha vagy kis ideig (1-2 napig)	Gyakrabban vagy közepes ideig (3-4 napig)	Legtöbbször vagy állandóan (5-7 napig)
	τ	τ	τ	τ
C/15. Az emberek barátságtalanok voltak	0	1	2	3
C/16. Élveztem az életet	0	1	2	3
C/17. Sírógörcseim voltak, könnyen elsírtam magam	0	1	2	3
C/18. Szomorúnak éreztem magam	0	1	2	3
C/19. Úgy éreztem, az emberek nem szeretnek engem	0	1	2	3
C/20. Képtelen voltam bármibe is belekezdeni	0	1	2	3