

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2845.

PAPP ANIKÓ

Mentális egészségtudomány
című program

Programvezető: Dr. Kovács József, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Szűcs Anna, főorvos

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Az alvás szerkezetének vizsgálata, és a kognitív teljesítménnyel való összefüggései
Parkinson-kórban
Doktori Értekezés

Dr. Papp Anikó

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szűcs Anna, Ph.D., med. habil., főorvos

Hivatalos bírálók:

Dr. Farkas Kinga, Ph.D., adjunktus

Dr. Kondákor István, Ph.D., med. habil., osztályvezető főorvos, egyetemi magántanár

A komplex vizsgabizottság:

elnöke: Dr. Kovács Tibor Ph.D, med. habil, egyetemi docens

tagjai: Dr. Bokor Magdolna, Ph.D., c. egyetemi docens

Dr. Hidasi Zoltán Ph.D., egyetemi docens

Dr. Gazdag Gábor Ph.D., med. habil, c. egyetemi tanár

Budapest

2023

Tartalom

Gyakori rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	6
1.1. A Parkinson-kór története	6
1.2. A Parkinson-kór tünetei, klinikai formái	6
1.3. A Parkinson-kór epidemiológiája	9
1.4. A Parkinson-kór patológiája, Braak-stádiumok.....	10
1.5. A Parkinson-kór patofiziológiája	12
1.6. A Parkinson-kór diagnózisa	15
1.7. A Parkinson-kór kezelése.....	17
1.7.1. Gyógyszeres terápia.....	17
1.7.2. Nem gyógyszeres terápia.....	18
1.8. Az alvás.....	19
1.8.1. Az alvás szerkezete.....	19
1.8.2. Az alvás szabályozása	20
1.8.3. Az alvás szervezésében résztvevő struktúrák	20
1.8.4. Az alvási orsók	21
1.8.5. Az alvás szerepe a kognitív funkciókban	22
1.9. Alvászavarok és az alvásszerkezet megváltozása Parkinson-kórban	26
2. Célkitűzések	30
3. Módszerek	31
3.1. Résztvevők.....	31
3.2. Diagnosztikai és kivizsgálási folyamat	31
3.2.1. Az elemzés I. szakasza.....	34
3.2.2. Az elemzés II. szakasza	34
3.3. Statisztikai elemzés	37
4. Eredmények.....	39
4.1. Demográfiai és klinikai jellemzők(214)	39
4.2. Az EEG-alvás adatok összehasonlítása a PK és EK csoportban (214).....	41
4.3. A kognitív teljesítmény összehasonlítása a PK és EK csoportban (214).....	44
4.4. Az alvási paraméterek és a kognitív teljesítmény közötti összefüggések.....	46
4.5. RBD előfordulása a betegcsoportban; az alvási paraméterek és kognitív teljesítmény változása az RBD jelenlétének függvényében.	48

4.6.	Az alvásparaméterek és a kognitív teljesítmény összehasonlítása a Parkinson altípusokban	51
4.8.	A lassú orsó paraméterei és a kognitív teljesítmény közti összefüggések a PK és az EK csoportban	57
4.9.	A gyors orsó paraméterei és a kognitív teljesítmény közti összefüggések a PK és az EK csoportban	59
5.	Megbeszélés	62
6.	Következtetések.....	71
7.	Összefoglalás	72
8.	Summary	73
9.	Irodalomjegyzék	74
10.	Saját közlemények jegyzéke	106
10.1.	A disszertációhoz kapcsolódó közlemények jegyzéke	106
10.2.	A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények jegyzéke	106
11.	Köszönetnyilvánítás	108

Gyakori rövidítések jegyzéke

AASM – American Academy of Sleep Medicine

AKV – Addenbrooke kognitív vizsgálat

AR – akinetikus rigid

ARAS- Ascending reticular activating system = Felszálló retikuláris aktiváló rendszer

BDI – Beck's Depression Inventory = Beck depressziós kérdőív

BO – bulbus olfactorius

CT – computer tomográf

EK – egészséges kontroll

EM – estimated marginal mean = becsült marginális átlag

FR – formatio reticularis

GLM – General linear model = Általános lineáris modell

GP – globus pallidus

GPi – globus pallidus, pars interna

GPe – globus pallidus, pars externa

HY – Hoehn-Yahr

Hz – Hertz

IAM – Individual Adjustment Method = egyedileg illesztett orsódetektáló módszer

IQR – interquartilis tartomány

LHA – lassú hullámú alvás

LC – locus coeruleus

LSD – least significant difference = legkisebb szignifikáns különbség

MaKD– major kognitív deficit

MKD – minor kognitív deficit

MDS – UPDRS - Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

MMSE – Mini-mental Score Examination = Mini Mentál teszt

MR – mágneses rezonanciás vizsgálat

n – esetszám

NREM – non-rapid eye movement = gyors szemmozgással nem járó

N1 – a NREM alvás első szakasza

N2 – a NREM alvás második szakasza

N3 – a NREM alvás harmadik szakasza

OH – orthostaticus hypotonia

OLR – ordinal logistic regression

OR – Odds' ratio

PK – Parkinson-kór

POA – preopticus area

PPM – pedunclopontin mag

REM – rapid eye movement = gyors szemmozgás

RBD - REM-behaviour disorder = REM-magatartászavar

RWA – REM without atonia = atónia nélküli REM

s – secundum

SLD – sublaterodorsalis mag

SD – az átlag szórása

SN – substantia nigra

STM – subthalamikus mag

TAI – teljes alvásidő

TD – tremor domináns

TVI – teljes vizsgált idő

UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale

WASO – wake after sleep onset = elalvást követő ébrenlét

μ V – mikrovolt

1. Bevezetés

1.1. A Parkinson-kór története

A Parkinson-kór (PK) a leggyakoribb mozgászavarral járó neurodegeneratív kórkép. Jellemző klinikai motoros tünetei a nyugalmi tremor, rigor, bradykinesia és a betegség későbbi stádiumában megjelenő tartási instabilitás. Ettől elkülönítendőek a Parkinson-szindrómák, melyek más neurodegeneratív folyamatokhoz társuló parkinsonszerű tünetek megjelenésével jellemezhetők; valamint a gyógyszerek (és drog) vagy egyéb strukturális károsodás által kiváltott másodlagos parkinsonizmus. Az ókori Egyiptomból, Görögországból, a Bibliából, valamint a XVII-XVIII. századból is maradtak fenn dokumentumok, melyek PK-ra utaló tüneteket írtak le (1–3). 1817-ben, 6 betegéről szóló összefoglalójában „shaking palsy”-ként megnevezve James Parkinson írta le először a betegséget (4). A XIX. század végén praktizáló Jean-Martin Charcot nevéhez köthetjük a kórkép pontosabb megismerését, tőle származik a PK megnevezés is (5). A központi idegrendszerben lerakódó, betegséget okozó mikroszkopikus részecskét Frederick Lewy írta le 1912-ben, melyet későbbiekben felfedezőjéről Lewy-testeknek neveztek el (5). Rolf Hassler kutatásaival 1938-ban erősítette meg Konstantin Tretiakoff azon felvetését, mi szerint a substantia nigra (SN) érintettsége a betegségben a legsúlyosabb(5). A központi idegrendszeri biokémiai változásokat, a dopamin központi szerepét az 1950-es években igazolták (6). A Lewy-testek alkotóelemét, az alpha-synucleint ezt követően 1997-ben fedezték fel (7). A korai kezelések elsősorban az anticholinerg szerek használatában, pallidotomiában és roncsolásos műtétekben merültek ki (2,8–11). A levodopa terápia a klinikai gyakorlatban 1967 után terjedt el a PK kezelésében (6,12). A XX. század végén terápiás áttörést jelentett az alacsonyabb morbiditási kockázattal járó mélyagyi stimulálás, melyet Alim Louis Benabid és kollégái vezettek be (13,14).

1.2. A Parkinson-kór tünetei, klinikai formái

Kardinális motoros tünetei a tremor, bradykinesia, rigor, melyekhez később a tartási instabilitás társul.

- A klasszikus, „pilulasodró”, nyugalmi tremor frekvenciája 3-7 Hz között van (leggyakrabban 4-5Hz). A betegek 70-80 %-át érinti, kezdetben jellemzően

felsővégtagi, egyoldali és intermittáló, majd állandósul, s kétoldalivá válik az aszimmetriát végig megtartva. Megjelenhet láb-, ajak-, állkapocs-, nyelv- és ritkán fejtremor is. Az emocionális stressz és szorongás az intenzitását fokozza (15–17).

- A bradykinesia a mozgás általános lelassulása, mely kezdetben a betegek 80%-ában van jelen. A felsővégtagokon distalisan indul, akadályozva ezzel a finom motorikus mozgásformákat pl. a pénzérmék kivétele, gépelés, ing gombolása. A járás apró léptű és bizonytalan. Korai tünet az ágyban megfordulási nehézség, majd a székből felállás is nehezítetté válik. Az arcizmokban jellemzően hypomimiát és pillacsapási renyhéséget eredményez (18–20).
- A rigor az agonista és antagonisták egyidejű tónusfokozódását jelenti. A betegek 75-90%-ában észlelhető, kezdetben szintén egyoldali, majd fokozatosan megjelenik az ellenkező oldalon is az aszimmetriát végig megőrizve. Típusos a csuklóban megjelenő fogaskerek tünet, de a test minden izmát érintheti (19–22).
- A tartási instabilitás a posturalis reflexek központi érintettségekor alakul ki, mely egyensúlyzavart okoz, gyakori esésekkel jár. Az előrehaladott betegség típusos tünete, korai észlelése felveti Parkinson-szindróma fennállását (23).

Egyéb motoros tünetek közül kiemelendő a beszédzavar (hypokinetikus dysarthria), hypophonia, nyelészavar, nyálfolyás, a színlátás zavara, tekintészavar, írászavar (micrographia), musculosceletalis elváltozások (pl. camptocormia, Pisa-szindróma, kyphosis), járászavar, lefagyás („freezing”), mozgási hezitáció, fordulási nehézség vagy járási apraxia (24). A betegség klinikai progresszióját a motoros tünetek romlása alapján határozzuk meg, melyre a Hoehn-Yahr (HY) és módosított HY skálát használjuk (16,25). Állapotfelmérésre emellett széles körben elterjedt a „Movement Disorders Society” által létrehozott „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale” (MDS-UPDRS) pontozóskála használata is (26).

Korábban a Parkinson betegségre, mint mozgászavarra tekintettek, de napjainkban a társuló, vagy sok esetben a motoros tüneteket megelőző nem-motoros tünetek alapján összetettebb betegségnek tartjuk. Klasszikus nem-motoros tünet a szaglászavar (hypo/anosmia), melynek hátterében a bulbus olfactorius (BO) érintettsége áll, sok évvel megelőzi a motoros tünetek megjelenését. Sok esetben társulnak pszichiátriai tünetek, mint hangulatzavar, depresszió, szorongás, apathia, abulia, vagy a

betegség előrehaladásával megjelenő esetleges pszichotikus állapot vagy hallucinációk, mely utóbbiakat az alkalmazott gyógyszeres terápia is kiválthatja.

A több funkciót érintő major kognitív deficit (MaKD) megjelenése az előrehaladottabb kórképre jellemző, a betegek mintegy 2/3-át érinti. A korai betegségszakaszban minor kognitív érintettség (MKD), elsősorban a frontális egzekutív funkció, a munkamemória, a verbális fluencia, a komplex gondolkodás, tervezés és a figyelmi funkciók károsodása figyelhető meg, melynek háttérében a frontostriális (dorsolateralis prefrontalis) körök érintettségét feltételezik (27). A betegek mindemellett nem tudják meggátolni a nem releváns friss információk beáramlását egy feladat végrehajtása közben, ami kognitív túlterheléshez és a kognitív processzáls lelassulásához vezet. Mindezekben belül a MaKD-et nem mutató Parkinson betegek körében kifejezett a betű fluencia érintettsége, melynek háttere nem teljesen egyértelmű, az egzekutív funkciók esetleges érintettsége mellett hangsúlyozzák a lelassult feldolgozási folyamat oki szerepét (28). Ezzel szemben vizsgálatok igazolták, hogy az egzekutív diszfunkció aránytalanul nagy szerepet játszik a betű fluencia lassulásában a feldolgozási sebességhez képest, kifejezetten érintve a betű fluencián belül a kategóriaváltással járó feladatokat (29). Ezt erősíti meg az a klinikopatológiai vizsgálat is, mely igazolta, hogy a betű fluencia károsodása (ellentétben a kategória fluencia érintettségével) a frontális, temporális kérgék és limbikus rendszer kiterjedt patológiai elváltozásaival járt együtt (30). A téri-vizuális készségek kevésbé érintettek a betegség kezdetén, de deficitet eredményezhet, ha mindezen teljesítményt időhöz vagy egyéb egzekutív feladathoz kötik. A memóriazavar háttérében legtöbbször a nem megfelelő gyorsaságú előhívás áll szemben az információ elvesztésével (27).

Alvászavar a betegek több, mint 75%-ában van jelen, sok esetben szintén megelőzve a motoros tüneteket. Leggyakoribb a töredezett alvás, az insomniá, a nappali aluszékonyosság, a nyugtalan láb szindróma, valamint a gyors szemmozgással járó (REM) alvás során megjelenő magatartászavar (RBD). Gyakori nem-motoros tünet emellett a krónikus fájdalom, kóros fáradékonyosság, autonóm szabályozási zavar, mint székrekedés, nyelészavar, vizelet tartási-ürítési zavarok, szexuális dysfunctio, orthostaticus hypotonia (OH) (27,31–36).

A klinikai motoros tünetek dominanciája alapján különítették el a *tremor-domináns (TD)* és *nem tremor-domináns formákat*, mely utóbbiba tartozik az *akinetikus rigid (AR)*, valamint a *posturalis instabilitással és járászavarral járó* altípus (37,38). A hosszmetzeti és neuropatológiai vizsgálatok eredményei alapján a TD PK lefolyása kedvezőbb, mint az AR altípus esetében, ugyanígy a MaKD megjelenése is az utóbbi altípusban jellemzőbb. Ennek hátterében az AR formában igazolt kiterjedt patológiai károsodás oki szerepét feltételezik (21,39–42). A klinikai fenotípust emellett az RBD időbeli megjelenése is előre jelezheti, hiszen a progresszívebb AR formában jellemzően a motoros tünetek megjelenését megelőzően, míg a TD típusban azok megjelenését követően észlelhető (43,44). 2015-ben egy prospektív vizsgálat eredményei alapján új klinikai klasszifikálást javasoltak, melynek alapját –a motoros tüneteken túl - a kezdeti OH, a MKD, a RBD, depresszió és a szorongás megléte képezték. Ezek alapján az alábbi 3 altípust különítették el: 1) *motordomináns/lassú progresszív forma*, 2) *diffúz/malignus forma*, 3) *intermedier forma*. A diffúz/malignus formát a kezdeti OH, MKD és RBD fennállása, valamint a rapid kognitív progresszió jellemezte (45).

1.3. A Parkinson-kór epidemiológiája

Előfordulási gyakorisága 8-18,6 fő/ 100.000 /év (46), prevalenciája a korrall nő, 41/100 000-ről a 40-49 évesek, 1900/100 000-re a 80 évesek vagy annál idősebbek körében (47). A betegség kialakulása férfiakban gyakoribb, mint nőkben (47).

Protektív faktorok: Kohorsz vizsgálatok és metaanalízisek alapján inverz korreláció figyelhető meg a dohányzás és PK előfordulása között (48,49). Számos vizsgálat alapján a rendszeres kávé fogyasztás valamint a közepes vagy intenzív testmozgás is csökkentheti a PK kialakulásának rizikóját (49–53).

Rizikó faktorok: A legfontosabb rizikófaktor a dopamin termelő idegsejteknek a korrall megjelenő károsodása a középagy területén (54), valamint a családi halmozódás (49). Számos vizsgálat felvetette, hogy a depresszió, valamint a székrekedés növeli a PK rizikóját, ugyanakkor nehéz eldönteni, hogy ezek a tünetek megelőzik, vagy már résztünetei a zajló neurodegeneratív folyamatnak. Több adat szól amellett, hogy a peszticid expozíció és a fokozott tejtermék fogyasztás is rizikója lehet a PK

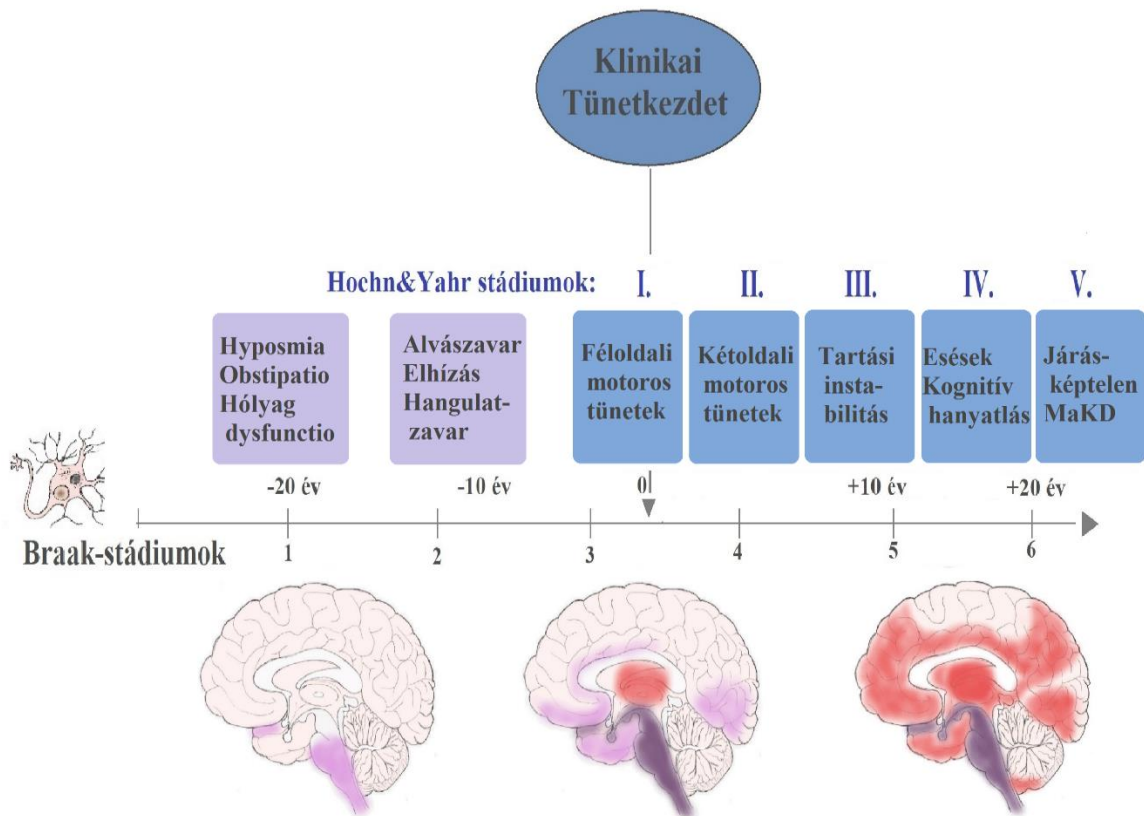
kialakulásának (49,55,56). Az alábbi rizikófaktorokat illetően adatok rendelkezésre állnak, de nem evidencia érvényűek, mint pl. a korábbi agy trauma, az alacsony D-vitamin szint, a nagy mértékű vas bevitel vagy a magasabb iskolai végzettség (57–61).

Bár a legtöbb eset sporadikus, egyre több evidencia szól az örökletes tényezők PK kialakulásában betöltött szerepéről, kiváltképp az 50 év alattiak esetében. Ezt erősíti, hogy a Parkinson betegek 20-25%-ának az elsőfokú rokonai közt biztos van érintett (62,63). Egyrészt vannak olyan ritka monogénes öröklődési formák (autoszomális domináns vagy autoszomális recesszív), melyekben önmagában patogén eltérést figyeltek az alábbi gének valamelyikében, pl. az alpha-synucleint kódoló génben (SCNA), a VPS35, a PARK7 és a PRKN (korábban parkin) génekben. Másrészt számos olyan genetikai variánst izoláltak, melyek hozzájárulhatnak a PK kialakulásának rizikójához pl. glükocerebrozidáz gén (GBA) vagy akár „leucine rich repeat kinase 2” (LRRK2) mutációi (64).

1.4. A Parkinson-kór patológiája, Braak-stádiumok

A PK a neurodegeneratív, ún. konformációs betegségek körébe tartozik, melyek alapja egy normálisan meglévő fehérjének a térszerkezeti (konformációs) megváltozása, mely a fehérjét oldhatatlanná teszi, így az lerakódik az idegsejtben. Ezáltal az idegsejt elpusztul, s az extracelluláris térbe kijutott kóros térszerkezetű fehérjét egy másik idegsejt veszi fel, amely folyamat így egyre több idegsejt „megfertőzését” eredményezi. A PK-ban ezeket a citoplazmatikus, alpha-synucleint tartalmazó fehérje-aggregátumokat Lewy-testeknek nevezzük (5,7). A Lewy-testek Parkinson betegekben megfigyelhetők, többek között, a SN-ban, a basalis Meynert-magban, a locus coeruleusban (LC), az agykéregben, a X. agyideg hátsó motoros magjában, a szimpatikus ganglionokban, valamint az enterális és a szív szimpatikus idegfonatában (65). Korábban úgy gondolták, hogy a PK a SN dopaminerg sejtjeinek károsodásával kezdődik, Heiko Braak felfedezéseit követően azonban ez a nézet elavulttá vált. Braak úgy vélte, a betegség a szaglóiidegen keresztül a BO-ból és a nyúltvelőből indul, majd több éven át lassan terjed az agy-gerincvelői folyadék segítségével rostrálsan az agykéreg irányába, összesen 6 stádiumon keresztül. Ezeket a stádiumokat a felfedezője után Braak-stádiumoknak nevezzük (66). Az 1. stádiumban a X. agyideg hátsó motoros magja, a BO valamint az enterális idegi hálózat sejtjei érintettek, többek között szaglászavart, székrekedést és hólyag dysfunctiót okozva,

mely panaszok a típusos motoros tünetek megjelenését akár 20 évvel is megelőzhetik. A 2. stádiumra jellemző az alvászavar, depresszió megjelenése, melynek háttérében az agytörzsi idegsejtek érintettsége áll (LC, raphe mag, a formatio reticularis (FR) sejtjei). A 3-4. stádium között, a SN dopamintermelő sejtjeinek a kiterjedt (60%) károsodását követően, valamint az amygdala, a Meynert-mag és a pedunculopontin (PPM) érintettségével jelennek meg a féloldali motoros tünetek. A 4-6. stádiumokra jellemző az agykérgi érintettség, először a temporalis, majd a prefrontalis és harmadlagos szenzoros areák, legvégül a másodlagos és elsődleges motoros és érző areák érintettségével, mely a betegség fokozatos progresszióját okozza, tartási instabilitás, járásképtelenség illetve súlyos kognitív zavar megjelenésével (66–68). (1. ábra)



1. ábra: A Parkinson-kór patológiai és klinikai progressziójának folyamatábrája. Az ábra H. Braak és mtsai, R. Doty, és C. Hawkes és mtsai ábrái alapján készült (66,68,69).

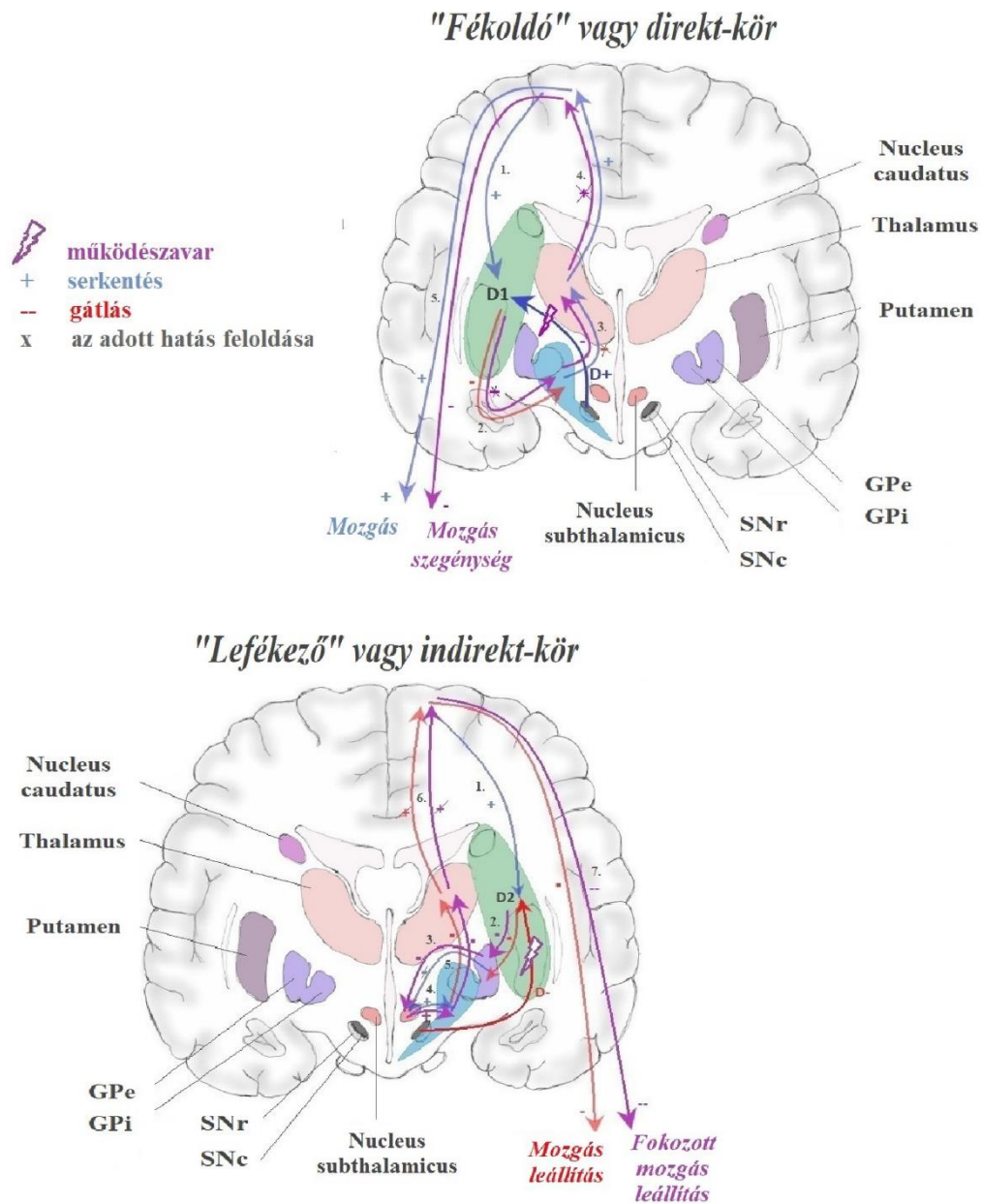
A Braak féle stádium beosztás alapját a X. agyideg motoros magjában igazolt Lewy-patológia képezi, ugyanakkor más vizsgálók ennek jelenlétét Parkinson betegek autopsziája során nem tudták igazolni (70,71). Ezek alapján egy új stádium beosztást

javasoltak, mely elsődlegesen az agytörzsből vagy a limbikus rendszerből induló betegség típusokat határozta meg (72). Egy nemrég megjelent, multimodális képalkotó-alapú vizsgálat a PK két altípusát a patológiai folyamatok vélt kiindulása szerint határozza meg. Ennek alapján elkülöníti a testből induló („body-first”) és az agyból induló („brain-first”) altípusokat. Első esetben feltételezik, hogy az alpha-synuclein lerakódása az autonóm idegrendszerben és az enterális idegfonatban kezdődik, majd fokozatosan cranialis irányba propagál. Elérve az alsó agytörzset a motoros tünetek előtti RBD kialakulását eredményezi, majd az agykéreg felé terjed tovább. Ezzel szemben a „brain-first” típus esetében a patológia feltételezhetően a központi idegrendszerből, az amygdala és a BO területéről indul, s terjed caudalis irányba, mely típusban az RBD megjelenése a motoros tünetek kialakulása után jellemző (73).

1.5. A Parkinson-kór patofiziológiája

A motoros tünetek megjelenéséért főként a basalis ganglionok dopamin depléciója tehető felelőssé. A basalis ganglionok a mélyagyi fehérállományban helyezkednek el, és magukba foglalják a SN-t, mely két részből áll: a pars compacta (SNc) és a pars reticularis (SNr), a caudatus mag és putamen alkotta striatumot, a globus pallidust (GP), mely szintén két részből áll: a pars internus (GPi) és a pars externus (GPe), a subthalamikus magot (STM) valamint a thalamust (74). A basalis ganglionok serkentő glutamáterg afferensei a szupplementer motoros kéregből, amygdalából és a hippocampusból származnak. A striatumba futó legtöbb dopaminerg rostot a SNc szolgáltatja a D1 receptorokon serkentve (glutamát), a D2 receptorokon pedig gátolva (gamma-amino-vajsav = GABA) annak efferens idegsejtjeit. A striatumban két kimenő pályarendszer működik, az egyik a „fékoldó” vagy direkt-kör, a másik a „lefékező” vagy indirekt-kör. A direkt-körben a SNc dopaminerg rostjai serkentik a striatum neuronjait a D1 receptoron keresztül, melyek ezáltal gátolják a GPi és SNr sejtjeit, így a thalamus magjai felszabadulnak azok gátlása alól. Következő lépésben a thalamus serkentő rostokat küld az agykéregbe ezáltal aktiválva a mozgást a piramispályán keresztül. Az indirekt-körnek a lényege ezzel szemben a mozgás gátlása, lefékezése, melyben a striatum D2 receptorai játszanak szerepet. A D2 receptorok aktiválódása eredményezi a striatum GABA-erg sejtjeinek aktiválódását, melyek gátolják a GPe szintén GABA-erg sejtjeit, felszabadítva ezzel a STM-t a GPe gátlása alól. Az STM-ből kiinduló glutamáterg

rostok így aktiválják a GPi/SNr sejteit, melyek a thalamus sejteit gátolva végül gátolják a mozgást. Az SNc dopaminerg neuronjai gátló hatást fejtenek ki a striatum D2 receptorain, mérsékelve ezzel a „lefékező” kör működését. PK-ban a SNc dopamin termelésének csökkenése előidézi a direkt-kör csökkent és az indirekt-kör fokozott működését mozgásszegénységet, bradykinesziát, rigort és tremort előidézve ezzel (75). (2. ábra)



2. ábra: A basalis ganglionok, a direkt és az indirekt szabályozó körök működése, valamint ezek működésének megváltozása Parkinson-kór esetében (lilával jelölve). A zölddel jelölt area jelöli a striatumot. Az ábra J. Fix és mtsai ábrája alapján készült (74). D1 - 1-es típusú dopamin receptor; D2 - 2-es típusú dopamin receptor; GPe - globus pallidus pars externa; GPi - globus pallidus pars interna; SNr - substantia nigra pars reticularis; SNc - substantia nigra pars compacta.

PK-ban a dopamin mellett számos más neurotranszmitter rendszer, mint a cholinerg, noradrenerg és szerotoninerg rendszer is érintett, melyek a nem-motoros tünetek kialakulásáért felelősek. A hangulatzavar háttérében feltételezik a noradrenerg és szerotoninerg rendszer érintettségét. A noradrenerg rendszer károsodása felelős emellett az OH kialakulásáért is, míg a cholinerg rendszer zavarának tulajdonítható a kognitív deficit, valamint a vizelettartási problémák megjelenése. A szerotoninerg rendszer betegsége szerepet játszik emellett a fáradékonyság (fatigue), szorongás és alvászavarok megjelenésében (76,77).

1.6. A Parkinson-kór diagnózisa

Biztos diagnózist csak a központi idegrendszer patológiai vizsgálatát követően lehet megállapítani, így élőben klinikai diagnózist állítunk fel a jelenleg is érvényes klinikai diagnosztikai kritériumok alapján (78). Mindeztidáig nem ismert olyan vizsgálat, laborparaméter, mely élő betegben bizonyítja a PK fennállását. A rutin koponya képalkotók, mint a computer tomográf (CT) és mágneses rezonanciás vizsgálat (MRI) elvégzése differenciáldiagnosztikai szempontból szükséges, hogy kizárjunk egyéb, a betegséget utánzó etiológiát (pl. szerkezeti elváltozásokat, normál nyomású hydrocephalust, vascularis károsodásokat). A preszinaptikus dopamin transzporter vizsgálatára (DaTscan) a „123I-FP-CIT single photon” emissziós tomográf vizsgálatot (SPECT) alkalmazzák, mely a dopaminerg rendszer érintettségét igazolja. Utóbbi módszer a klinikumban képes elkülöníteni a PK-t és Parkinson-szindrómákat az egészségestől, az esszenciális tremortól vagy a gyógyszer indukálta parkinsonizmustól, de a PK és Parkinson-szindrómák között nem differenciál (79,80).

A jelenlegi diagnosztikai kritériumrendszer a motoros tünetek meglétén alapul, így elsődleges kritérium, melynek minden esetben érvényesülnie kell, a parkinsonizmus megléte. Ez definíció szerint bradykinesia plusz legalább 1 motoros tünet megjelenése. A nem-motoros tünetek megerősítő tényezőként szerepelnek a kritérium rendszerben, így a pre-motoros szakban a motoros tünetek hiányában, csak a nem-motoros tünetek alapján a betegség klinikai diagnózisa nem állapítható meg. (1. Táblázat)

1. táblázat: A PK klinikai diagnosztikai kritériumai. A táblázat a jelenleg érvényes klinikai diagnosztikai irányelvek alapján készült (78). UPDRS-III: Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Abszolút kizáró kritériumok	
1	Egyértelmű kisagyi tünetek
2	Lefelé tekintéskor supranuclearis bénulás, vagy meglassult szakkádok
3	Klinikailag valószínű fronto-temporalis demencia megállapítása az első 5 évben
4	A Parkinson-tünetek több, mint 3 évig csak az alsó végtagokon jelentkeznek
5	Gyógyszer-indukálta parkinsonizmus
6	Nagy dózisu dopamin terápiára elmaradó klinikai válasz legalább közepesen súlyos betegség ellenére
7	Egyértelmű szenzoros érintettség, ideomotoros apraxia vagy progresszív aphasia
8	A preszinaptikus dopaminerg rendszer érintetlensége funkcionális képalkotó vizsgálat során
9	Egyéb Parkinson-szindróma fennállása valószínűbb, mint a PK
Megerősítő kritériumok	
1	Egyértelmű klinikai javulás dopaminerg terápiára. Pontos dokumentáció, vagy: <ul style="list-style-type: none"> a.) Jelentős javulás dózisemelés után vagy jelentős romlás az adag csökkentésével.>30% változás a UPDRS-III pontokban vagy szubjektív dokumentálással b.) Egyértelmű és markáns on/off fluktuáció
2	Levodopa-indukált dyskinesia megjelenése
3	Klinikai vizsgálat során dokumentált végtagi nyugalmi tremor
4	Szaglászavar vagy igazolt cardialis szimpatikus denerváció
"Red-flag"	
1	Rapidan romló járászavar > 5 éven belül kerekesszék használat
2	A motoros tünetek progressziójának teljes hiánya 5 év vagy annál hosszabb idő után, kivéve, ha a terápia miatt stabil
3	Korai alsó agyideg (bulbaris) tünetek az első 5 évben
4	Inspiratoros respiratoros dysfunctio
5	Súlyos autonóm tünet a betegség fennállásának első 5 évben. Ez lehet: <ul style="list-style-type: none"> a.) Orthostaticus hypotonia: legalább 30 Hgmm-es szisztolés vagy 15 Hgmm-es diastolés orthostaticus vérnyomásesés 3 perces állást követően, mely nem kizáradás, gyógyszer vagy más betegség fennállása miatt alakult ki b.) Súlyos vizelet retenció vagy vizelet tartási zavar (kivéve a stressz inkontinencia nőkben), mely nem funkcionális inkontinencia. Férfiakban a vizelet retenció nem prosztata betegség következménye és erektilis dysfunctióval társul
6	Visszatérő esések (<1/év) tartási instabilitás miatt az első 3 évben
7	Anterocollis (dystoniform) vagy kéz/láb kontraktúrák az első 10 évben
8	A nem-motoros tünetek teljes hiánya az 5 éves betegség zajlás mellett.
9	Mással nem magyarázható piramispálya tünetek, ennek megfelelő izomgyengeség
10	Kétoldali, szimmetrikus parkinsonizmus.

- *Klinikailag megállapított PK* esetében a fenti elsődleges kritérium mellett az alábbi feltételeknek kell érvényesülni: (1. Táblázat)
 1. Nincs abszolút kizáró kritérium
 2. Legalább 2 megerősítő kritérium megléte
 3. Nincs „red flag”
- *Klinikailag valószínű PK* esetében a fenti elsődleges kritérium mellett az alábbi feltételeknek kell érvényesülni: (1. Táblázat)
 1. Nincs abszolút kizáró kritérium
 2. Jelen lehet „red flag”, melyet a megerősítő kritériumok ellensúlyoznak. 1 „red flag” + ≥ 1 megerősítő kritérium; 2 „red flag” + ≥ 2 megerősítő kritérium. >2 „red flag” esetében a diagnózis nem állítható fel.

1.7. A Parkinson-kór kezelése

1.7.1. Gyógyszeres terápia

A PK egyelőre nem gyógyítható, a klinikai gyakorlatban a tünetek csökkentése, az életminőség javítása a cél. A motoros tünetek gyógyszeres kezelésben több, mint 50 éve a levodopa szubsztitúció bizonyult a leghatékonyabbnak, ez az ún. „gold standard”, melynek lényege a sejtekből elfogyott dopamin pótlása. Később megjelentek a dopamin-receptor agonisták, mint a bromocriptin, pramipexol, ropinirol és apomorphin. Emellett használatosak a monoamin-oxidázgátlók, mint a korábban használt selegilin, valamint a rasagilin; az anticholinerg biperiden; az antivirális hatású amantadin és végül a catechol-o-methyltransferase gátló tolcapon és entacapon. A levodopa terápiás hatásának ellenére, a mellette mellékhatásként megfigyelhető mozgásteljesítmény váltakozás (on/off fluktuáció) és akaratlan túlmozgás (dyskinesia) miatt elterjedt a levodopa beállításának késleltetése, s a kezdeti szakban alternatív gyógyszerek (pl. dopamin receptor agonisták) bevezetése („dopamin spórolás”) (81–83). Az ezt követő vizsgálatok azonban valószínűsítették, hogy a motoros fluktuáció és túlmozgások kialakulásában nem a dopamin terápia ideje, hanem a hosszabb betegségfennállás és nagyobb napi levodopa dózisok számítanak (84,85). A tapasztalatok azt mutatják, hogy a levodopa elindítása, amennyiben a motoros tünetek miatt ez szükséges, jobb mozgásteljesítményt valamint életminőséget eredményez a motoros fluktuáció és dyskinesia ellenére, utóbbi kialakulása

független attól, hogy késleltetik-e a levodopa bevezetését (86,87). Nem elhanyagolható emellett a dopamin-agonisták mellett megjelenő sokféle mellékhatás (pl. hányinger, szédülés, lábdagadás, nappali aluszékonyság, hallucináció, pszichózis, impulzuskontroll zavar), mely miatt a gyógyszereszedési hajlandóság kifejezetten csökken (81,88,89). A gyógyszeres kezelés időzítése legtöbbször individuális, melyet számos tényező befolyásolhat. A vizsgálatok alapján a korai terápia nem javítja a kimenetelt, ugyanakkor a késleltetése ronthatja a beteg aktuális és későbbi életminőségét (90,91). Egy másik vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy az enyhe motoros tünettől élő beteg életminősége is javulhat korai, kis dózisú levodopa kezelése mellett (92).

A számos nem-motoros tünet gyógyszeres kezelése szintén kiemelkedő fontosságú. Pszichiátriai tünetek esetén szükségessé válhat pl. antidepresszáns, szorongáscsökkentő vagy antipszichotikum beállítása. Az autonóm tünetek közül gyógyszeres kezelésre szorulhat pl. az erektilis dysfunctio, az OH, a nyálfolyás, a székrekedés. Major kognitív zavar kialakulása esetén hasznos lehet a kolinészteráz gátló rivasztigmin beállítása (93).

1.7.2. Nem gyógyszeres terápia

A XX. században teret hódított a PK kezelésében a mélyagyi stimuláció (Deep brain stimulation=DBS), mely szintén tüneti terápia (14). Jelenleg a subthalamicus mag stimulációja enyhíti a legtöbb motoros tünetet, valamint alkalmazása során a gyógyszer okozta túlmozgásokban is jelentős javulást figyeltek meg. Kifejezett előnye, hogy a műtétet megelőzően szedett gyógyszerek mennyisége a beavatkozás után csökkenthető. A jelenlegi műtéti indikáció az optimális gyógyszeres kezelés ellenére fennálló, az életminőséget zavaró mozgásteljesítmény csökkenés, súlyos dystonia, valamint a gyógyszerbevételt követő akaratlan túlmozgások megjelenése (94).

A gyógyszeres és műtéti kezeléseket mellett fontos a komplex szupportív terápia bevezetése, mint a rendszeres gyógytorna, táncterápia, pszichoterápia vagy pszichiátriai gondozás, beszéd- és zeneterápia, táplálkozásoktatás, alvási szokások javítása többek között, a késői stádiumban az ápolás és palliatív terápia.

1.8. Az alvás

1.8.1. Az alvás szerkezete

Az alvás nem egy állandó folyamat, jellemző rá az alvásstádiumok szervezett váltakozása, melyek az éjszaka során alvási ciklusokba rendeződnek. Egy átlagos 7 órás éjszakai alvás megközelítőleg 4-6, 90-120 perces ciklusból áll. Az egészséges alvásciklus nem-REM (NREM) és REM fázisokból tevődik össze. A NREM alvás felületes (N1 és N2) és mély, lassú-hullámú (LHA vagy N3) alvásszakaszokból áll össze. Az egészséges felnőtt éjszakai alvás 3-8%-a N1, 45-55%-a N2, 15-20%-a N3 és 20-25%-a REM fázist tartalmaz. A NREM alvást lassú hullámok és alvási orsózás jellemzi, mely alatt az agyi aktiváció, a metabolizmus, valamint a szomatikus működés fokozatosan csökken. Az N1 a szendergés stádiuma, átmenet az ébrenlét és az alvás között, jellemző a 4-7 Hz-es theta ritmus, vertex-hullámok megjelenése. Az N2 teszi ki a felületes alvás legnagyobb részét, melyben megjelennek a szakaszra jellemző alvási orsó és a magas feszültségű, bifázisos lassú hullámok (K-komplexek). Az N3-ra jellemző a nagy amplitúdójú (>75 μV) delta-hullámok (0,5-2 Hz) dominanciája, ritkábbak a K-komplexek, alvási orsó jelen lehetnek. A domináns lassú-oszcillációt aktív („up”) és nyugodt („down”) kérgi állapotok váltakozása jellemzi 0,2-1 Hz-es frekvencián. A REM alvást alacsony amplitúdójú, kevert frekvenciájú (gyors) aktivitás és gyors szakkadikus szemmozgások jellemzik. Klinikailag megszűnik az izomtónus, a szívfrekvencia, légzésszám, vérnyomás emelkedik, izzadás és erekció is megjelenik. A REM alváson belül elkülönítik a tónusos és fázisos szakaszokat a társuló szemmozgás sorozatok alapján. Ebben a szakaszban a legjellemzőbb az élénk álmok megjelenése. A mélyalvás (LHA) főleg az éjszakai alvás első felében dominál, majd időtartama az alvás előrehaladtával ciklusról-ciklusra csökken, az alvás felületesebbé válik. Ezzel ellentétesen a REM alvás hossza minden ciklusban növekszik, s az éjjeli alvás második felében, az alvás vége felé a legintenzívebb (95–99). Az éjszakai alvásstruktúra ábrázolására a hypnogram szolgál.

Az alvásszerkezet a korral változik. Az alvás töredezettsége fokozódik, rövidül a teljes alvásidő, csökken a LHA és a REM alvás mennyisége, hosszabb lesz a felületes alvásban töltött idő, illetve megnövekszik a REM-latencia. Emellett csökken az alvásciklusok száma is (100,101).

1.8.2. Az alvás szabályozása

Az alvás és ébrenlét szabályozásában kiemelendő szerepet kap az ultradian, circadian és a homeosztatisz szabályozás. A NREM és REM ciklikus váltakozásának (ultradian) szabályozásában feltételezhető az agytörzsi cholinerg és adrenerg neuronok közötti reciprok szabályozás (102). A circadian szabályozás (Process C) az alvásprogram egy 24 órás napban való időzítését jelenti, melynek alappillére az elülső hypothalamusban található suprachiasmaticus mag (SCN). Az SCN a megvilágítás mértékéről a retinális ganglionsejtek és a retino-hypothalamicus pályán keresztül „értesül”. Ezt az információt a tobozmirigy felé továbbítja, mely melatonin elválasztásával válaszol, ami a SCN-ra visszahatva szabályozza az elalvás időzítését (103,104). A homeosztatisz szabályozás (Process S) alapja, hogy az alvásfolyamatot befolyásolja az előzetesen ébren töltött idő, hosszabb ébrenlét nagyobb alvás iránti igényt okoz, mely a lassú hullám mennyiségével jellemezhető (102,105). A mechanizmusa pontosan nem ismert, vélhetően olyan neurokémiai anyagok játszanak benne szerepet, melyek direkt a preopticus areában (POA) lévő sejteken fejtik ki hatásukat (pl. prostaglandin D2, cytokinek, növekedési hormon felszabadító hormon (GnRH), adenosin) (106). A circadian és homeosztatisz rendszer egymásra épülve szervezi az alvás-ébrenlét ciklust („két folyamat” alvásregulációs modell) (107).

1.8.3. Az alvás szervezésében résztvevő struktúrák

Az alvás egy folyamatosan változó állapot, melyben az aktuális állapotot az alvás szabályozásában szerepet játszó idegrendszeri struktúrák által befolyásolt, ébrenlétet indukáló és alvást promotáló folyamatok egyensúlya hozza létre. Az ébrenlétet szabályozó struktúrák a középgy paramedian FR-ában található (ARAS= ascending reticular activating system = felszálló retikuláris aktiváló rendszer)(108,109). Az ébrenlét során aktiváló cholinerg, serotoniner, noradrenerg, histaminerg és glutamaterg neuronok rostjai projiciálnak a thalamusba, a hypothalamusba, a basalis előagyba és a prefrontalis kéregbe. A basalis előagyból felszálló rostok az agykéreg aktivációján át tartják fenn az ébrenlétet, emellett a hypothalamus sejtjei hypocretin termelésével, széleskörű projekciókkal segíti ugyanezt (106). Ezzel ellentétben a NREM alvás során a hypothalamus GABA-erg sejtjeit tartalmazó magjai aktiválódnak (ventrolateralis

preopticus mag, medialis preopticus maga POA-ban), melyek az alvás elindítása mellett egyidejűleg az ébrenlétért felelős agytörzsi magokat is gátolják (110–116). A thalamicus relé sejtek GABA-erg gátlása azok hyperpolarisációját okozza, ezáltal oszcillátoros/bursting módba kerülnek. Így a thalamus sejtek és a kérgi sejtek között szinkronizáció alakul ki, mely elválasztja az agykérget a külvilág zavaró ingereitől (117). A REM alvás szabályozásában legalább két agytörzsi központ játszik szerepet. A REM alvás kialakulásáért felelős „REM-on” rendszer alappillérei a hídban található caudalis laterodorsalis tegmentalis mag és pedunculo pontin tegmentum (PPT) cholinerg, valamint a sublaterodorsalis mag (SLD) glutamaterg neuronjai, melyek aktiválják a pre-coeruleus és parabrachialis magot, létrehozva így a REM alvásra jellemző EEG-t. Ugyanakkor a SLD mag glutamaterg neuronjai mindemellett aktiválják a gerincvelőben lévő gátló interneuronokat, szerepet játszva ezzel a REM alvásra jellemző izomatónia kialakulásában. A spinalis interneuronok valamint a REM-rendszer részét képező ventromedialis medulla neuronjai a spinalis és cranialis motoneuronok gátlásával hozzák létre az izomatóniát. A REM-alvás gátlásáért a REM-off rendszer felelős, melynek része a ventrolateralis periaqueductalis szürkeállomány és a dorsalis mély közepagyti retikuláris mag. Aktiválásukban az ARAS agytörzsi magjai játszanak szerepet. A „REM-on” és „REM-off” rendszer GABA-erg neuronokon keresztül reciprok gátlásban áll egymással (118) ezzel megerősítve saját működésüket adott esetben („flip-flop”) (119). Később ezt a modellt javasolták a NREM-REM váltakozás alap mechanizmusára is, melynek lényege, hogy amikor a rendszer „REM-on” üzemmódban van, REM zajlik. Amikor a „REM-off” mód túlsúlyba kerül, a „REM-on” sejtek gátlódnak, ekkor a rendszer REM alváson kívül marad, így ébrenléti vagy NREM állapotban van („alvás-ébrenlét flip-flop”) (120).

1.8.4. Az alvási orsók

Az alvási orsók (a továbbiakban orsó) a NREM alvásban megjelenő rövid, 0,5-2 s hosszúságú, 10-15 Hz frekvenciájú orsó alakú oszcillációs minták, amelyeket az 1930-as években írtak le először (121,122). Az orsók a thalamus reticularis magjában és más thalamikus magokban generálódnak, melyeket a thalamo-thalamikus és thalamo-corticalis visszacsatolási hurkok tartanak fenn és továbbítanak az agykéreghez (99,123–127). Az orsókat a sűrűségük (orsó/perc), a hosszuk (s), az amplitúdójuk (μV) és az

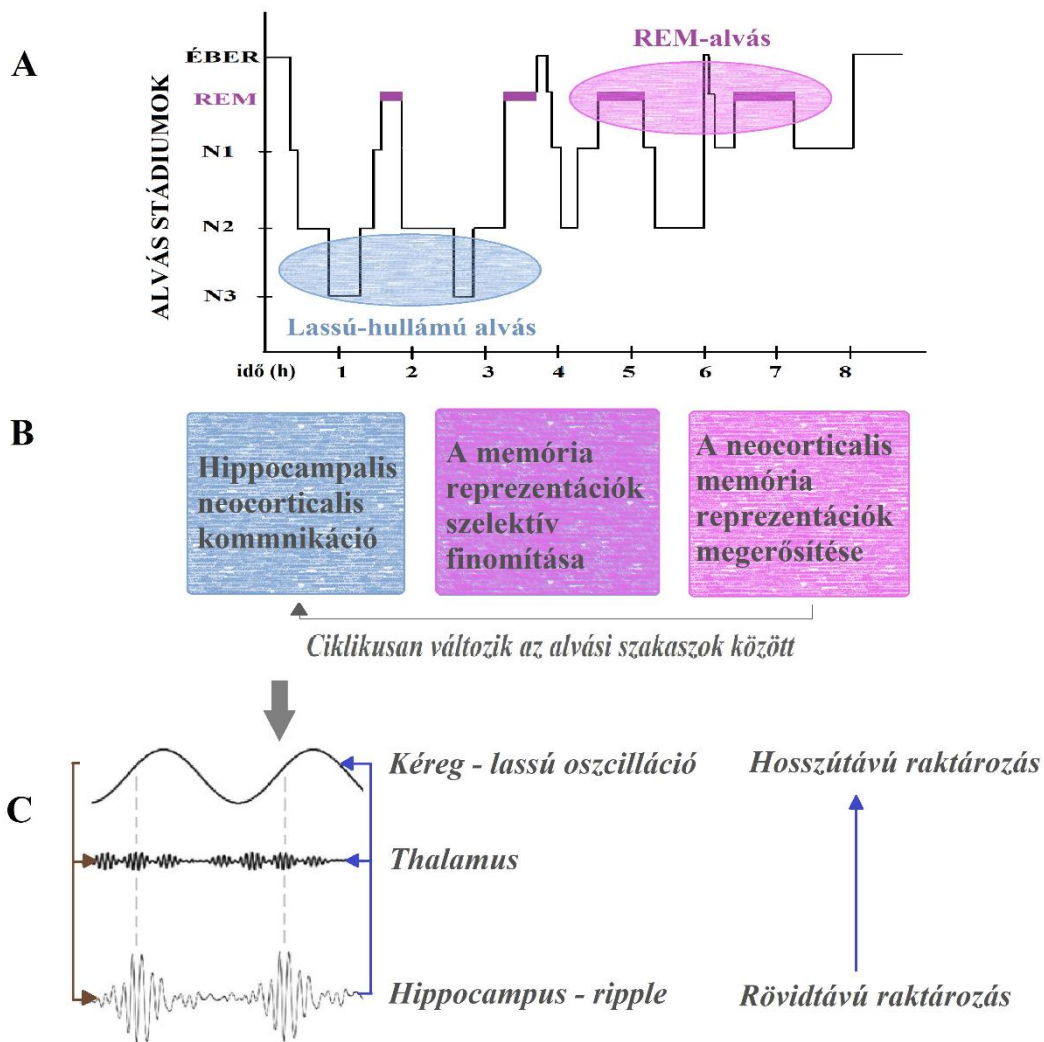
oszillációs frekvenciatartományuk (Hz) alapján jellemezzük. Frekvenciatartományuk alapján két típusát különböztetjük meg. A lassú orsók (10-12 Hz) amplitúdója a frontális területek felett maximális, s a LHA-ban dominálnak. Ezzel szemben a gyors orsók (14-15 Hz) megjelenése az N2 stádiumban a legjellemzőbb centro-parietalis régiók feletti amplitúdó maximummal (128–130). Különböző jellemzőik alapján (131) felmerült, hogy a két különböző orsó típus különböző forrásokból származhat. Egy funkcionális MRI vizsgálat alapján valószínű, hogy, bár mindkét típus a thalamusból ered, aktivációs mintázatuk az agykéregben eltérő (132). Mindkét orsó esetében megfigyelhető aktivitás a bal oldali insularis és elülső cingularis agykéreg felett. A gyors orsók emellett kiterjedt kérgi mezők feletti aktivitással korreláltak, mint a senso-motoros kéreg, a supplementer motoros area, valamint a motoros cingularis kéreg; a lassú orsók esetében korrelációt a superior frontalis tekervény aktivitásával észleltek (131–133). Ahogy az alvásszerkezet a korrall változik, az alvási orsók tulajdonságai is különbözőek az egyes korcsoportokban (134). Az orsósűrűség gyermekkorban a korrall nő, maximumát jellemzően serdülőkorban éri el, majd felnőttkorban csökken. Az orsó hossza ezzel szemben fokozatosan csökken a gyermekkortól a késő felnőttkorig, majd felnőttkorban stabilizálódik, később ismét csökken. Az orsó oszillációs frekvenciája a gyermekkortól növekszik, majd a felnőttkorban tetőzik (134). Az orsóparaméterek változása összefüggésbe hozható a cortico-subcorticalis térfogat csökkenésével (131,135,136), mely nőknél kevésbé kifejezett, mint férfiaknál (10-15%-os különbség) (134). Az alvási orsók biológiai jelentősége nem teljesen tisztázott. Amellett, hogy a NREM alvás markerei, meghatározzák annak struktúráját (131,134). Állatmodellek igazolták az alvási orsók NREM stabilizáló hatását, meghosszabbítva ezzel a NREM szakaszok hosszát (137,138).

1.8.5. Az alvás szerepe a kognitív funkciókban

Az alvásnak amellett, hogy fontos szerepe van számos fiziológiai folyamat normális fenntartásában, a memória folyamatokban betöltött szerepét régóta kutatják, hangsúlyozzák (139). Korábban az alvásra, mint egy passzív állapotra tekintettek, mely azzal segíti a már megszerzett információk elraktározását, hogy nem engedi új tartalmak megjelenését (139). A későbbiekben igazolták, hogy az alvás aktívan is részt vesz a memória konszolidációban, s korántsem mellékes az alvásstruktúra minőségi összetétele. Az újonnan megszerzett információk reaktiválódnak a LHA során, majd szinaptikus

konzolidáció révén stabilizálódnak a REM alvás alatt (97,140–142). A rendszerek konzolidációja elmélet szerint a NREM alvás aktív szerepet játszik mind a deklaratív és nem deklaratív memóriatartalmak konzolidációjában, melyben az alvási orsók központi szerepet játszanak. Ez az elmélet az emlékek ismételt reaktivációját jelenti a hippocampalis éles-hullám fodrok (ripple), thalamo-corticalis alvási orsók és a neocorticalis lassú oszcillációk hármass kapcsolatán keresztül (97,143–146). Úgy tűnik, az alvási orsók elősegítik a hosszú távú szinaptikus változásokat (3.ábra) (147,148). Bebizonyosodott, hogy a lassú oszcilláció „up-state” állapota indukálja az orsók aktiválódását, melyek a hippocampusban az éles-hullám fodrok által reaktivált neocortexbe történő információátvitelt közvetítik (149–153). A különböző alvási orsók a lassú oszcillációkkal azok eltérő szakaszában kapcsolódnak. A lassú orsók elsősorban a pozitív csúcsról a lassú oszcilláció mélypontjára való átmenetben, míg a gyors orsók inkább a pozitív csúcs előtt vagy a pozitív csúcs elérésénél kapcsolódnak. Ezek a különböző kapcsolódási szokások az orsók eltérő funkcionális szerepét eredményezhetik a memória konzolidációban (130,131,154–159). Több tanulmány is alátámasztja azt a hipotézist, hogy egészségesekben az alvási orsó amplitúdó és/vagy a sűrűségindex korrelál az általános kognitív képességekkel/intelligenciával (160,161). A REM alvás szerepe napjainkig vitatott, annak ellenére, hogy állatokon végzett és humán vizsgálatok is önálló fontosságát igazolják pl. a procedurális, szemantikus és epizódikus memóriatartalmak, valamint az emóciók feldolgozásában (162–165). A „kettős folyamat” teória az egyes alvás stádiumok memóriakonzolidációban meghatározott szerepét az éjszakai alvás struktúrájával hozza párhuzamba. Eszerint a korai alvásszakasz, mely LHA-ban gazdag a deklaratív memóriatartalmak raktározásáért lenne felelős, míg az éjszakai alvás második fele, mely REM alvásban gazdag a nem-deklaratív memória feldolgozásához elengedhetetlen (166–172). Egyesek szerint azonban ez a felfogás túlzottan leegyszerűsíti az alvás és memória kapcsolatát, és kevésbé foglalkozik az N2 szakaszok fontosságával, amely szakaszban az orsózás szintén kiemelkedő (173). Míg a LHA-ban megjelenő lassú oszcillációk és alvási orsók szerepe a deklaratív memória konzolidációjában kísérlettel alátámasztott, addig az N2 alatt megjelenő orsók esetében ez a kérdés továbbra is nyitott (173). Kísérlettel igazolták az LHA orsósűrűség és a deklaratív memória konzolidáció közötti kapcsolatot, melyet az N2 orsói esetében nem tudtak bizonyítani (174). Ezzel szemben egy másik vizsgálat során a csak N2 alvást

tartalmazó nappali alvás során az asszociatív tanulási feladat során nyújtott teljesítmény pozitívan korrelált az orsózási aktivitással (175). Összességében látható, hogy az alvás egy jól megszervezett folyamat, melyben az egyes alvásstádiumoknak nem csak a jelenléte vagy hossza számít, fontosabb ennél a NREM és REM fázisok időbeli megjelenése, ciklikus egymásutánisága („szekvenciális hipotézis”) (176), mi szerint a LHA felelős a szerzett információk reaktiválásáért, és hosszútávú „memóriaraktárba” integrálásáért, melyet a REM-alvás során lezajló szinaptikus konszolidációs folyamat stabilizál (97,141,142,176). (3. ábra)



3. ábra Az alvás aktív szerepe a memóriakonszolidációban. Az alvás első szakaszában a LHA, második szakaszában a REM alvás dominál (A). A LHA és REM alvás ciklikus egymásutánisága facilitálja a memória tartalmak komplex feldolgozását (B). A LHA alatt az információk reaktivációja és raktározása a hippocampalis éles-hullám fodor (sharp-wave ripple), a thalamo-corticalis orsók és a neocorticalis lassú oszcillációk hármaskapcsolatán keresztül megy végbe (C). Az ábra B. Rasch és J. Born; Z. Cross és mtsai, valamint J. Bruder és mtsai ábrái alapján készültek (97,177,178). LHA – lassú hullámú alvás; REM – rapid eye movement = gyors szemmozgás.

Mindemellett az alvásnak szerepet tulajdonítanak a felesleges anyagok, fehérjék központi idegrendszerből való eltávolításában, melynek károsodása közre

játszhat egyes kognitív hanyatlással járó kórképek, neurodegeneratív folyamatok kialakulásában (97,106). Ennek háttérében feltételezik a glimfatikus rendszer működését, mely egy, az egész központi idegrendszert átfogó anatómiai útvonal, ami megkönnyíti a szövetek közötti térből a feleslegessé vált anyagok és fehérjék eltávolítását. Vizsgálatok megerősítették, hogy az ébrenléthez viszonyítva az alvás a szövetközi tér 60%-os növekedésével jár, mely az agy-gerincvelői folyadék és a szövetközi folyadék közötti anyagcserét fokozza, növelve ezzel a neurotoxikus fehérjék eliminációjának ütemét (179–182). Újabb bizonyítékok arra utalnak, hogy a lassú hullámú alvással parallel nő az agy-gerincvelő folyadék áramlása, megalapozva ezzel az alvás aktív szerepét a metabolikus hulladékok kiürítésében (183).

1.9. Alvászavarok és az alvásszerkezet megváltozása Parkinson-kórban

Az alvászavarok a Parkinson betegek legalább kétharmadát érintik (35), legtöbbször a klasszikus motoros tünetek megjelenését évekkel megelőzik, gyakoriságuk és súlyosságuk a betegség előrehaladtával nő (34). Kialakulásuk háttérében számos ok szerepet játszhat, mint az éjszakai akaratlan lábmozgás vagy éppen a merevség miatti mozdulatlanság, a fájdalomszindróma, a gyógyszerek mellékhatása, de önmagában az alapbetegséget okozó patológiai elváltozások oki szerepe is elégséges lehet (35). Gyakori panasz a töredezett alvás, az elalvási nehézség illetve a korai ébredés (35,36,184). A nappali aluszékonyság a betegek 33-76%-át érinti, melyben a gyógyszerek mellékhatása sem elhanyagolható (185,186). A nyugtalan láb szindróma legalább a betegek felében, míg a periodikus lábmozgás zavar a betegek akár 80%-ában (30-80%) is panaszt okozhat (187,188). Az obstructiv alvási apnoe, mely az általános populációban a kognitív hanyatlás egy kiemelt kockázati tényezője, a PK ismert és gyakori társbetegsége (189). Számos, az alvásban szerepet játszó anatómiai struktúra károsodását igazolták PK-ban, mint a PPM cholinerg sejtjeinek, a LC, a laterális híd tegmentumnak, a hypothalamus bizonyos magjainak illetve a limbikus rendszer megfelelő struktúráinak érintettségét (190). A Parkinson betegeken elvégzett subcorticalis és corticalis elektrofiziológiai vizsgálatok eredményei az alvászavar kialakulásának háttérében a basalis ganglionok szerepét feltételezik (191). A RBD a Parkinson betegek egyik jellegzetes nem-motoros tünete, mely a motoros szimptomákat akár 10-20 évvel is megelőzheti, a betegek legalább

33-50%-át érinti. Jellemzői a REM alvásra jellemző atónia hiánya, az élénk álmok megjelenése, és az ehhez társuló „mozgásvihar”, akaratlan mozgásokkal, felkiáltásokkal (mely során komplex cselekvéssorok is megjelenhetnek) (192). Patomechanizmusa nem teljesen ismert, de valószínűsítik a hídban található REM központok károsodásának oki szerepét (190,193). Klinikai vizsgálatok alapján az idiopatiás RBD-ben szenvedő betegek több, mint 90%-ánál később neurodegeneratív betegség, jellemzően alpha-synucleinopathia (33-50%-ban Parkinson-kór, 80-95%-ban multiszipstémás atrophia, 80%-ban diffúz Lewy-testes demencia) alakul ki megfelelő időtartamot követően (73% 10 éven belül, 92% 14 éven belül). Az RBD megjelenhet egyéb neurodegeneratív folyamatokban (pl. taupatiákban), gyógyszerek mellékhatásaként (pl. triciklikus antidepresszánsok, szelektív szerotonin visszavétel gátlók) vagy akár autoimmun eredetű megbetegedésekben (pl. IgLON5 ellenes antitest mediálta encephalitisben) is (194). Az erős kapcsolat a neurodegeneratív folyamatokkal arra utal, hogy az RBD ezen betegségek, különösen a PK előhírnöke lehet (31). Kimutatták, hogy az RBD-ben szenvedő Parkinson betegek idővel súlyosabb kognitív hanyatlást mutatnak, mint azok, akiknél ez nem áll fenn, mely felveti a REM alvás szerepét a kognitív funkciók fenntartásában PK-ban (195,196).

Számos korábbi vizsgálat alátámasztja, hogy az alvászavarok megléte mellett az alvás szerkezete, összetétele is megváltozik PK esetében. Egy átfogó metaanalízis eredményei alapján a fokozott alvástöredettség mellett csökken a teljes alvásidő (TAI), az alváshatékonyság (az ágyban töltött idő és az alvással töltött idő aránya), a LHA és a REM alvás időtartama. Emellett nő az elalvás után ébren töltött idő hossza („wake after sleep onset” = WASO), és megnyúlik a REM latencia (az első REM szakasz megjelenéséig eltelt idő) (197). A REM alvás csökkenése, megváltozása még a MaKD-t nem mutató Parkinson-kóros betegeknél is az alvás feltűnő és korai jelének tekinthető, melyet a REM és NREM alvás szabályozó körök kulcsfontosságú agytörzsi magjainak korai érintettsége okoz (190). A makrostrukturális elváltozások mellett a mikrostruktúra érintettsége (különösen a cyclic alternating pattern szerveződése) kifejezettebb lehet, ami a noradrenerg arousal rendszer diszfunkciójából eredhet (198).

Eddig kevés tanulmány vizsgálta az alvási orsók tulajdonságainak megváltozását Parkinson betegek körében, ellentmondó eredményekkel (2. táblázat) (199–206). Többnyire vizuális detektálási módszert alkalmazva alacsonyabb orsó sűrűséget figyeltek

meg a betegek körében (199,203,206), vagy nem igazoltak szignifikáns eltérést a kontrollokhöz viszonyítva (202). A két alvási orsó paramétereit egyik esetben sem vizsgálták meg külön, illetve több esetben az orsó tulajdonságokat részletező analízis sem született.

2. táblázat. Parkinson betegségben elvégzett alvási orsó elemzést tartalmazó vizsgálatok. HK – Huntington-kór; K – kontroll; MaKD– Major kognitív zavar; P – parkinsonismus; PK - Parkinson-kór; RBD – REM magatartászavar; iRBD – idiopatiás RBD.

Szerző	Év	Esetszám	Kor (évek)	Orsó detektálás	Releváns eredmények
Puca és mtsai (205)	1973	44P	40-76	automata	1-2 hó levodopa>> gyakoribb orsózás (csak klinikai javulás mellett) Amantadin >>kevésbé kifejezett orsózás növekedés
Myslobodsky és mtsai (204)	1982	7PK	56-72	vizuális	Kezeletlen PK: csökkent orsózás. Levodopa >> orsóhossz növekedés
Emser és mtsai (201)	1988	12PK/12K/ 10HK	53,4±8,6/ 54,7±6,7/ 50,6±12,3	vizuális	PK: kisebb orsósűrűség, HK: megnövekedett orsósűrűség
Comella és mtsai (200)	1993	10PK	68±5	vizuális	PK: kevesebb orsózás
Happe és mtsai (202)	2004	12PK/10K	64,8±6,4/ 65,2±10,7	vizuális	Nincs különbség az orsózásban
Christensen és mtsai (199)	2014	15PK+RBD 15PK- RBD/ 15iRBD/ 15K	62,4±5,2/ 61,9±6,1/ 60,1±7,4/ 58,3±9,5	automata	Orsósűrűség: PK+RBD<iRBD<P K-RBD<K
Latreille és mtsai (203)	2015	69PK/47K	64,9±8,8/ 65,0±10,6	automata	Kiindulási orsósűrűség és amplitúdó: PK+ későbbi MaKD. Kiindulási orsósűrűség: PK-későbbi MaKD<K.
Christensen és mtsai (206)	2015	15PK/15K	62,7±5,8/ 62,9±5,9	vizuális	PK: kisebb orsósűrűség, nagyobb orsóhossz, lassabb oszcillációs frekvencia és nagyobb max. csúcs-csúcs amplitúdó

2. Célkitűzések

- A Parkinson betegek alvási makrostruktúrájának vizsgálata és összehasonlítása egészséges, hasonló korú kontrollokkal
- A kognitív teljesítmény vizsgálata Parkinson betegekben összehasonlítva egészséges, hasonló korú kontrollokkal
- Az alvásstruktúra és kognitív teljesítmény közötti összefüggések vizsgálata Parkinson betegek és egészséges, korban hasonló kontrollok esetében
- Az alvási orsó paraméterek vizsgálata Parkinson betegekben és egészséges, korban hasonló kontrollok esetében
- Az alvási orsó paraméterek és a kognitív teljesítmény közötti összefüggések vizsgálata Parkinson betegekben és egészséges, hasonló korú kontrollok esetében

3. Módszerek

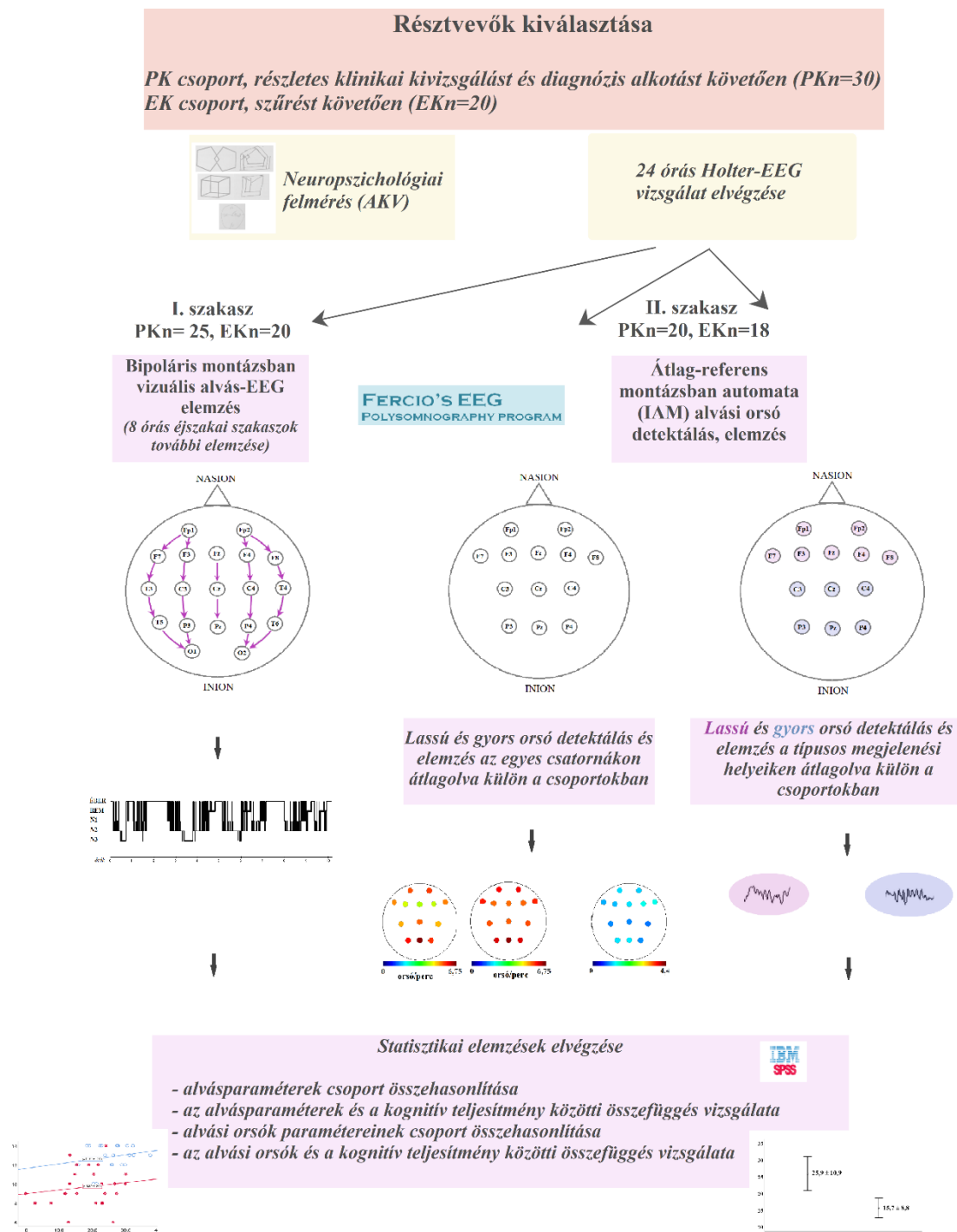
3.1. Résztvevők

Klinikai vizsgálatunkat a budapesti Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet (korábban Országos Klinikai Idegtudományi Intézet) Neurológiai Osztályán végeztük 2016 és 2019 között az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedélyével (hivatkozási számok: 19066-4/2018/EKU és 024505/2015), a Magyar Nemzeti Agykutató Program II. keretében. Vizsgálatunkba 30 általunk klinikailag PK-ral diagnosztizált beteget és 20 korban hasonló, de nem illesztett egészséges kontrollt (EK) vontunk be részletes klinikai kivizsgálást követően. A PK csoportból három beteget kizártunk számos társbetegsége miatt, további kettőt pedig értékelhető EEG felvételek hiánya miatt. A központi idegrendszer bármely egyéb betegsége, pl. daganat, fertőzés, kiterjedt érrendszeri elváltozások, idiopatiás epilepszia, egyéb neurodegeneráció valószínűsége, genetikai betegségek és súlyos autoimmun betegségek, alkohol- vagy kábítószerfüggőség, valamint egyéb senyvesztő betegség együttes fennállása kizáró ok volt mind a PK csoport, mind az EK csoport összeállításában. A gyógyszeresen megfelelően kompenzált magasvérnyomás-betegség, cukorbetegség, pajzsmirigy alul működés nem számított kizáró oknak. A résztvevők folytathatták a szükséges vérnyomáscsökkentő és antidiabetikus gyógyszeres kezelésüket, a véralvadásgátló és gyomorsavcsökkentő gyógyszereket, koleszterincsökkentőket, antidepresszánsokat, altatókat, valamint a Parkinson betegek a dopamin-rendszert befolyásoló gyógyszereiket. Minden résztvevő írásbeli, tájékozott beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez, valamint az adatok névtelen feldolgozásához és közléséhez.

3.2. Diagnosztikai és kivizsgálási folyamat

A Parkinson betegek klinikai diagnózisának felállítására az aktuális klinikai diagnosztikai kritériumrendszert használtuk (*1.6. fejezet*) (78). Ezt széleskörű kivizsgálási folyamat előzte meg: kórelőzmény felvétele, részletes neurológiai, belgyógyászati fizikális vizsgálat, koponya MRI vizsgálat (kontraindikáció esetén CT vizsgálat), 20 perces rutin EEG vizsgálat, szükség szerint egyéb neurofiziológiai vizsgálatok, klinikai laboratóriumi tesztek, s speciális esetekben agy-gerincvelő folyadék vizsgálat, paraneoplasziás antitestvizsgálatok is történtek. A klinikai előrehaladottság

meghatározására a HY skálát alkalmaztuk, a motoros tünetek súlyosságát a MDS-UPDRS III. pontszáma alapján határoztuk meg (*1.2. fejezet*) (16,26). Kognitív felmérésre egységesen az Addenbrooke kognitív vizsgálat magyarra adaptált változatát használtuk (AKV), melynek felvételében alkalmanként szakképzett neuropszichológus kollégák is segítségünkre voltak. Ez a felmérés összesen 6 főbb feladatkörből áll, mely során 100 pontot lehet elérni. Részletesen felméri az időbeli és térbeli tájékozottságot, figyelemkoncentrációs készséget, az emlékezetet, a verbális fluenciát (fonémikus = betű fluencia és szemantikus = kategória fluencia), a nyelvi készségeket, valamint a téri-vizuális funkciókat. Az AKV ezen kívül magában foglalja a Mini Mentál vizsgálatot is (MMSE) (207–209). A hangulati panaszok felmérésére a Beck depressziós kérdőív (BDI) magyar változatát alkalmaztuk (210). A Parkinson betegek hozzátartozóik segítségével egy általunk összeállított komplex kérdőívet töltöttek ki alvási szokásaikról, melyben többek között az RBD-re, a nyugtalan láb szindrómára utaló tünetekre, az éjszakai lábmozgászavarra valamint nappali aluszékonyságra kérdeztünk rá. Emellett kitöltötték a nappali álmoságot jellemző Epworth-álmosági skálát is (211). Minden résztvevő esetében 24 órás, 18 csatornás (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2) ambuláns poligráfias Holter-EEG vizsgálatot végeztünk a standard 10-20-as elektróda-rendszer felhelyezésével, kiegészítve electrocardiográffal (EKG), elektrooculográffal (EOG) és állra helyezett elektromyográffal (cEMG) (Morpheus Polysomnograph, Micromed S.p.A., Treviso, Olaszország). További részletes alváselemzéseinket két szakaszban végeztük. (*4. ábra*)



4. ábra. Vizsgálatunk folyamatábrája. A Fercio's EEG Plus Polysomnography program (© 2009-2021. Gombos Ferenc) (212,213) és az IBM SPSS Statistics 25.0 verziójának (IBM Corp., Armonk, NY, USA) használatával. AKV – Addenbrooke kognitív vizsgálat; PK – Parkinson-kór; EK – egészséges kontroll.

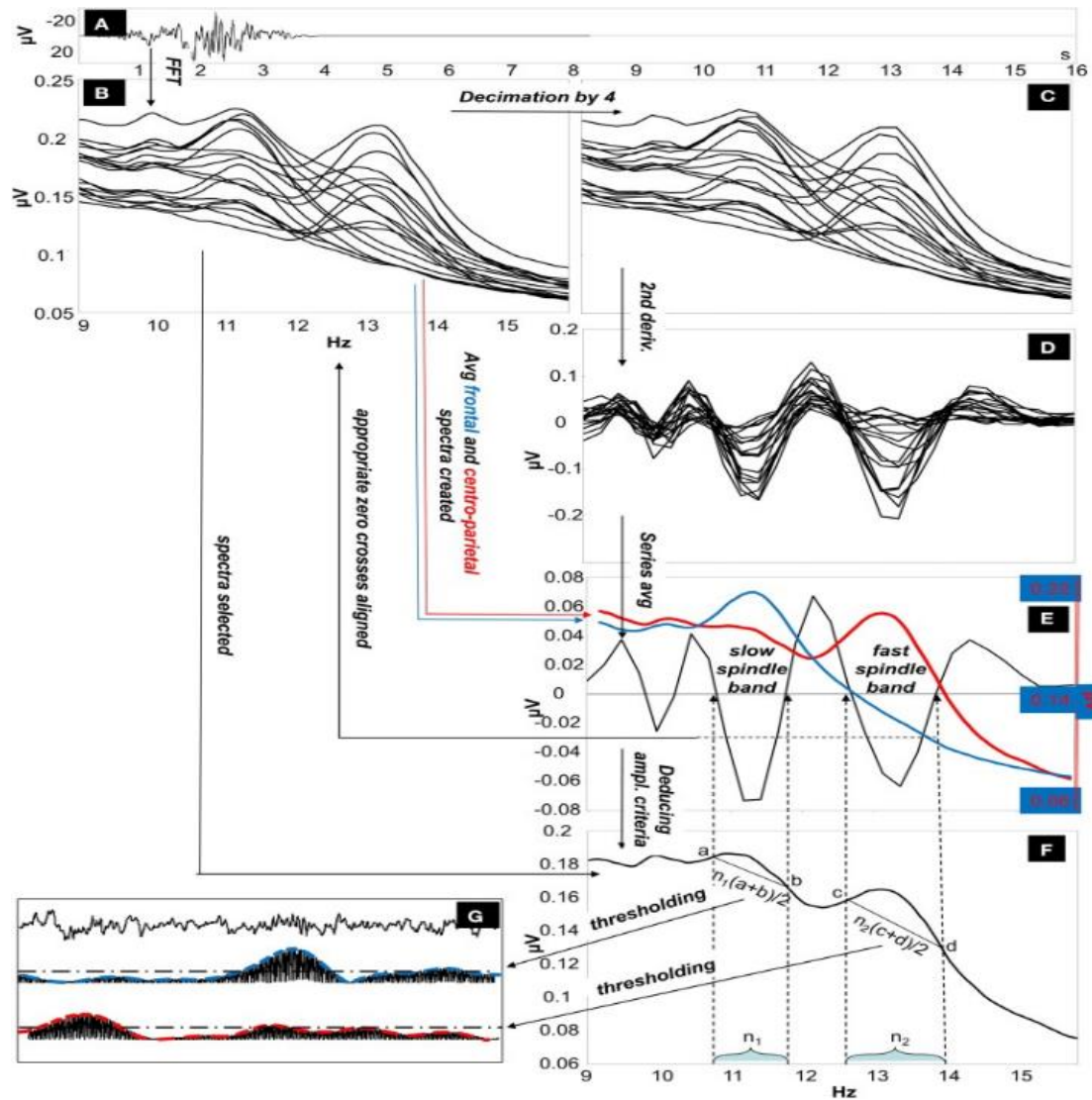
3.2.1. *Az elemzés I. szakasza*

A 24 órás EEG felvételek vizuális elemzéséhez a Fercio's EEG Plus Polysomnography programot használtuk (© 2009-2021. Gombos Ferenc) (212,213). Az alvás stádiumbeosztáshoz bipoláris montázsban, egységesen 20 s hosszú szakaszokat (epoch) vettünk alapul, majd az „American Academy of Sleep Medicine” (AASM) kritériumrendszerét alkalmaztuk (96). A 24 órás felvételeket végig analizáltuk, majd további részletes elemzésre 8 órás éjszakai alvás szakaszokat választottunk ki egységesen a reggeli ébredéstől visszaszámítva (teljes vizsgált idő = TVI). A program segítségével kiszámoltuk a teljes alvási időt (TAI), valamint részletesen az N1, N2, N3, REM alvás időtartamát, illetve az elalvást követően ébren töltött időtartamot is (WASO=wake after sleep onset). A TAI és TVI (amely minden alany esetében 8 óra volt) arányát a következő egyenlet segítségével határoztuk meg: $TAI\% = TAI/TVI \cdot 100$. Az egyes alvásstádiumok százalékos megoszlását az alábbiak szerint határoztuk meg: $N1\% = N1/TAI \cdot 100$; $N2\% = N2/TAI \cdot 100$; $N3\% = N3/TAI \cdot 100$; $REM\% = REM/TAI \cdot 100$. Az alvás töredezettségét a WASO% értékkel jellemeztük, melyet a $WASO\% = WASO/TVI \cdot 100$ egyenlettel számítottunk ki. Számítottuk emellett az egyes REM-periódusok hosszát, melyből meghatároztuk az átlagos REM-periódus időtartamot. A PK csoportban kapott alvás paraméter eredményeket a kontroll csoportban mért értékekkel hasonlítottuk össze. A kognitív teljesítményt az AKV pontszámaival jellemeztük, és csoportösszehasonlítást végeztünk. Ezt követően a AKV pontszámok és alvás paraméterek segítségével a kognitív teljesítmény és alvás közötti összefüggéseket vizsgáltuk a teljes mintában, valamint csoportok szerint. Kiegészítésként a PK csoporton belül a heteroanamnézis és alvás-EEG elemzése alapján elkülönítettük az RBD-ben szenvedő és azzal nem élő betegeket. Ezután csoportösszehasonlítást végeztünk az alvási paraméterekre és kognitív eredményekre vonatkozóan a két csoportban. Ezt követően megvizsgáltuk a klinikai fenotípusok között (TD és AR forma) is a lehetséges eltéréseket.

3.2.2. *Az elemzés II. szakasza*

Alvási orsó elemzésre szintén a Fercio's EEG Plus Polysomnography programot alkalmaztuk, melyhez húsz Parkinson beteg és tizennyolc EK személy EEG felvételét választottuk ki, melyek minőségileg a részletesebb elemzésekre alkalmasak voltak. Az

analízisre a korábbiakban kapott 8 órás éjszakai EEG felvételeket használtuk átlag-referencia montázsban. Először az EEG felvételek vizuális műtermékmentesítését végeztük 4s hosszú szakaszok szerint. A műtermékmentesített N2 és N3 szakaszokon automatizált alvási orsó elemzést futtattunk egyedileg illesztett orsó detektálási módszer (Individual Adjustment Method = IAM) segítségével. Az automatizált folyamat során a program a rendelkezésre álló EEG jelet úgy alakítja át (Hanning-ablakolás, zero-padding, Fourier-transzformáció), hogy a teljes éjszakai NREM (vagy külön az N2, N3) alvás átlag amplitúdó spektrumát eredményezi egy meghatározott frekvenciatartományon belül (9-16 Hz) minden EEG elvezetésre külön-külön. Csoportosítva a csatornákat, lassú orsók esetében alkalmazva a frontopoláris elvezetések, gyors orsók esetében pedig a centroparietális elvezetések adatait, kiszámítja az egyes orsótípusokra jellemző amplitúdó kritériumokat, melyek alapján kijelöljük az orsók frekvenciahatárait is (másodrendű deriválás, átlagolás, inflexiós pontok keresése). Ezt követően a kapott amplitúdókritériumokkal a program végig analizálja az orsóhatároknak megfelelően frekvenciaszűrt EEG jelet (minden elvezetésen külön-külön), s kijelöli az orsókat, valamint megméri azok részletes tulajdonságait. Összességében az automatizált eljárás lényege, hogy az orsókat az egyénre specifikus amplitúdó és frekvencia tartományok alapján észleli a rögzített frekvencia tartományok helyett (212,213). (5. ábra)



5. ábra. Egyedileg illesztett orsódetektáló módszer (Individual Adjustment Method = IAM) (A) A 4s hosszú, műtermékmentesített NREM szegmensek Hanning-ablakolása (50%), valamint nulla értékkel való feltöltése (zero padding) 16 s-re. (B) Gyors Fourier-transzformáció (FFT) a teljes éjszakai NREM alvás átlag amplitúdó spektrumának kiszámítására a 9-16 Hz közötti frekvenciatartományban a Hanning-ablakolt és nullával kitöltött szegmensekből (frekvenciafelbontás 0,0625 Hz) (elvezetések: Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3, C4, Cz, P3, P4, O1, O2 a matematikailag összekapcsolt masztoidokhoz referálva; megj. esetünkben átlagreferenciát alkalmaztunk). (C) Az amplitúdóspektrumokat 4-szeres alul-mintavételezéssel 0,25 Hz-es felbontásra hozzuk. (D) Az alul-mintavételezett amplitúdóspektrumok másodrendű deriváltjai. (E) Az egész skalp másodrendű deriváltjainak kiszámítása az összes csatorna átlagolásával. Az így kapott átlagot az átlagolt frontális (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8) és centro-parietális

(C3, C4, Cz, P3, P4) amplitúdóspektrumokkal együtt ábrázolják (a bal oldali Y tengely az átlagos másodrendű deriváltakat, míg a jobb oldali. második Y tengely az átlagos amplitúdóspektrumokat mutatja). A 9-16 Hz-es frekvenciatartományon belül kiválasztjuk azokat az X tengely metszéspontokat (nullpontokat), amelyek az egyénspecifikus lassú és gyors alvási orsósávokat fogják közre. (F) A deriváció-specifikus amplitúdókritériumok kiszámítása. (G) A lassú és gyors orsó tartományra szűrt jel burkológörbéinek küszöbölése az amplitúdókritériumoknak megfelelően. Az eredeti ábra PP Ujma, F Gombos, L Genzel, BN Konrad, P Simor, A Steiger, M Dresler, R Bódizs közleményében található. (212)

Külön vizsgáltuk a lassú és a gyors orsók tulajdonságait: az orsósűrűséget (orsó/perc), az orsóhosszt (s), a középamplitúdót (μV), valamint az oszcillációs frekvenciát (Hz). A lassú és gyors orsók tulajdonságait külön-külön vizsgáltuk az egyes EEG csatornák felett (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F8, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4), majd azok típusos megjelenési helyén is. Így a lassú orsók jellemzőit a frontális (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7 és F8) elvezetések, a gyors orsókét pedig a centro-parietalis (C3, C4, Cz, P3, P4, Pz) elvezetések átlagoltuk. Az alvási orsó paramétereket vizsgáltuk a N2+N3-ban, de külön az N2 és N3 alvás szakaszokban is. A kapott értékeken csoportanalízist végeztünk, megvizsgálva ezzel a csoportok közötti különbségeket. Az orsó paraméterek és a kognitív teljesítmény között további összefüggéseket keresve korrelációs vizsgálatokat folytattunk a teljes mintában és külön a két csoportban is.

3.3. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS Statistics 25.0 verzióját (IBM Corp., Armonk, NY, USA) használtuk. Az adatok eloszlását a Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével elemeztük. A demográfiai adatok csoportok közti összehasonlítására t-próbát alkalmaztunk a parametrikus eloszlást mutató, és Mann-Whitney U tesztet a nem-parametrikus eloszlást mutató változók esetében. A kategorikus változók összehasonlítására Khí-négyzet próbát végeztünk. Az alvási EEG paraméterek csoportösszehasonlítására többváltozós általános lineáris modellt (General Linear Model = GLM) alkalmaztunk, melyet olyan kovariánsokkal súlyoztunk, mint az életkor, a nem, a BDI pontszám, a levodopa, ropinirol és benzodiazepin használat, valamint a

társbetegségek megléte (magas vérnyomás, cukorbetegség), becsült marginális átlagokkal a legkisebb szignifikáns különbség (LSD) kiigazításával. A neuropszichológiai változók csoportösszehasonlítására szintén GLM módszert használtunk. A PK alcsoportjainak (RBD-vel és anélkül, illetve TD és AR) csoportok közti elemzéséhez, tekintettel az alacsony esetszámra, Mann-Whitney U tesztet használtunk. Az alvási orsók jellemzőinek csoportösszehasonlítására szintén GLM módszert alkalmaztunk a fentiek szerinti súlyozó tényezőkkel, egyes esetben az N1 és N2 százalékos arányával kiegészítve. Orsóelemzésünk során a nem-parametrikus eloszlást mutató változók esetében, annak céljából, hogy kovariánsokkal súlyozott GLM vizsgálatot végezhessünk, az adatokat logaritmikus transzformációval alakítottuk át. A hatásméret (effect size) meghatározásához a GLM-ben η^2 -t (kis hatás $<0,01$, közepes hatás $0,01-0,06$, nagy hatás $>0,14$), a Mann-Whitney U tesztben r -t (kis hatás $<0,3$, közepes hatás $0,3-0,5$, nagy hatás $>0,5$), a t-próbában Cohen d értéket (kis hatás $0,2$, közepes hatás $0,5$, nagy hatás $0,8$) számoltunk. Korrelációanalízisre a parametrikus eloszlást mutató változók esetén Pearson-módszert, a nem-parametrikus eloszlású változók esetében Spearman-módszert választottunk. Egyes esetben részleges korrelációs módszert is alkalmaztunk. Az ordinális adatok további részletes regressziós vizsgálatához ordinális logisztikus regressziós (OLR) módszert alkalmaztunk (generalizált lineáris modellben Wald Ké-négyzet statisztikát használva). A szignifikanciát $p<0,05$ -nél állapítottuk meg. Eredményeinket ábrák segítségével prezentáltuk.

4. Eredmények

4.1. Demográfiai és klinikai jellemzők(214)

Összehasonlítva a PK és EK csoportokat nem találtunk szignifikáns különbséget sem a kor ($68\pm 7,61$ és $67\pm 5,32$ $p=0,755$) sem a nemek szerinti eloszlásban (*női nem 36% és 45%, $p=0,550$*). A PK csoportban a betegség becsült fennállási ideje (az első motoros tünetek megjelenésétől számított idő) jellemzően 2 hónap -16 év volt (*median 2 év*). A BDI pontszámok alapján a betegcsoportban jellemzőbb volt a hangulatzavar (*median 10 (3-15) és 4 (1,25-7,5), $*p=0,026$*). A 25-ből 21 (84%) PK-beteg szedett regulárisan levodopát, míg a dopamin-agonista használat kevésbé volt jellemző. A vizsgáltak nagyon kis száma használt altatót vagy benzodiazepin származékot. Társbetegségek a beteg csoportban voltak gyakoribbak, 56% szenvedett magas vérnyomás betegségben, 16%-a volt cukorbeteg, 16%-a pedig pajzsmirigybetegség miatt kapott terápiát. A részletes numerikus demográfiai és klinikai adatokat az 3. táblázat tartalmazza.

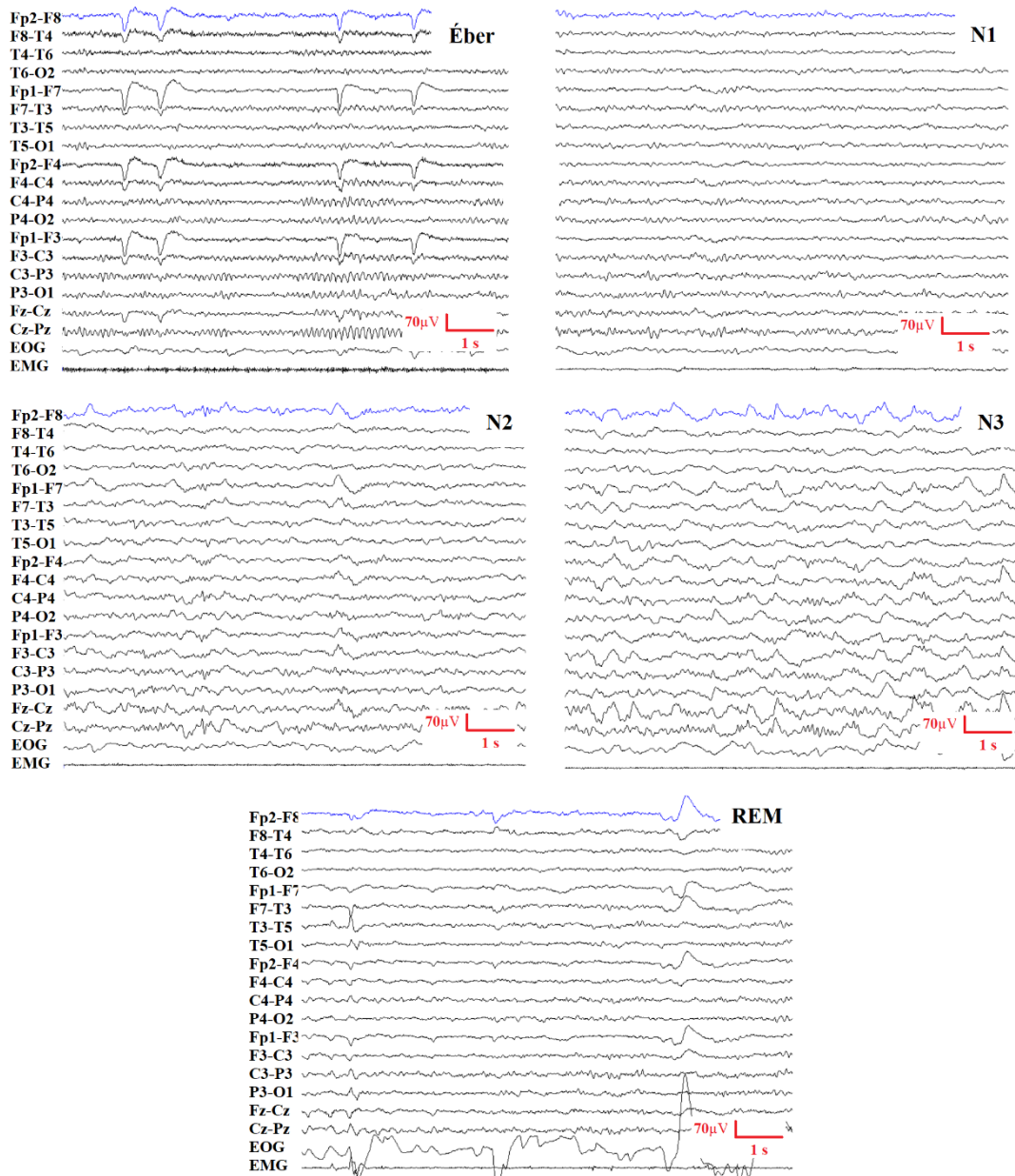
3. táblázat. A résztvevők demográfiai jellemzői. BDI - Beck depressziós kérdőív; IQR - interkvartilis tartomány; HY – Hoehn-Yahr; p – szignifikancia; SD- az átlag szórása; SSRI - szelektív szerotonin visszavétel gátló; UPDRS - Parkinson's Disease Rating Scale.

¹: a motoros tünetek megjelenésétől számítva; *: szignifikáns különbség a két csoport

	PK (n=25)	EK (n=20)	p	Módszer
Esetszám (n)	25	20		
Életkor év, átlag (±SD)	68 (7,61)	67 (5,32)	0,760	T-próba
Női nem, n (%)	9 (36)	9 (45)	0,55	Khí-négyzet próba
Jobb kezesség, n (%)	25 (100)	20 (100)		
Betegség időtartam, év median (IQR) ¹	2 (1-6,5)	-		
HY, median (IQR)	2 (2-2,75)	-		
UPDRS-III pontszám, átlag (±SD)	31 (13)	-		
Epworth álmosági skála pontszám, átlag (±SD)	6,96 (3,649)	-		
BDI pontszám, median (IQR)	10 (3-15)	4 (1,25-7,5)	*0,026	Mann-Whitney U
Társbetegségek fennállása:				
Magasvérnyomás-betegség	14 (56)	0		
Cukorbetegség	4 (16)	0		
Pajzsmirigy alul működés	4 (16)	0		
Gyógyszeres terápia				
Dopaminerg kezelés, n (%)	22 (88)	0		
levodopa, n (%)	21 (84)	0		
ropinirol, n (%)	7 (28)	0		
pramipexol, n (%)	6 (24)	0		
rotigotin, n (%)	1 (4)	0		
amantadin, n (%)	2 (8)	0		
Benzodiazepin, n (%)	7 (28)	1 (5)		
Antidepresszáns (SSRI), n (%)	3 (12)	0		
Altató, n (%)	4 (16)	0		
Vérnyomáscsökkentő, n (%)	14 (56)	0		
Antidiabetikum, n (%)	4 (16)	0		
L-thyroxin, n (%)	4 (16)	0		

4.2. Az EEG-alvás adatok összehasonlítása a PK és EK csoportban (214)

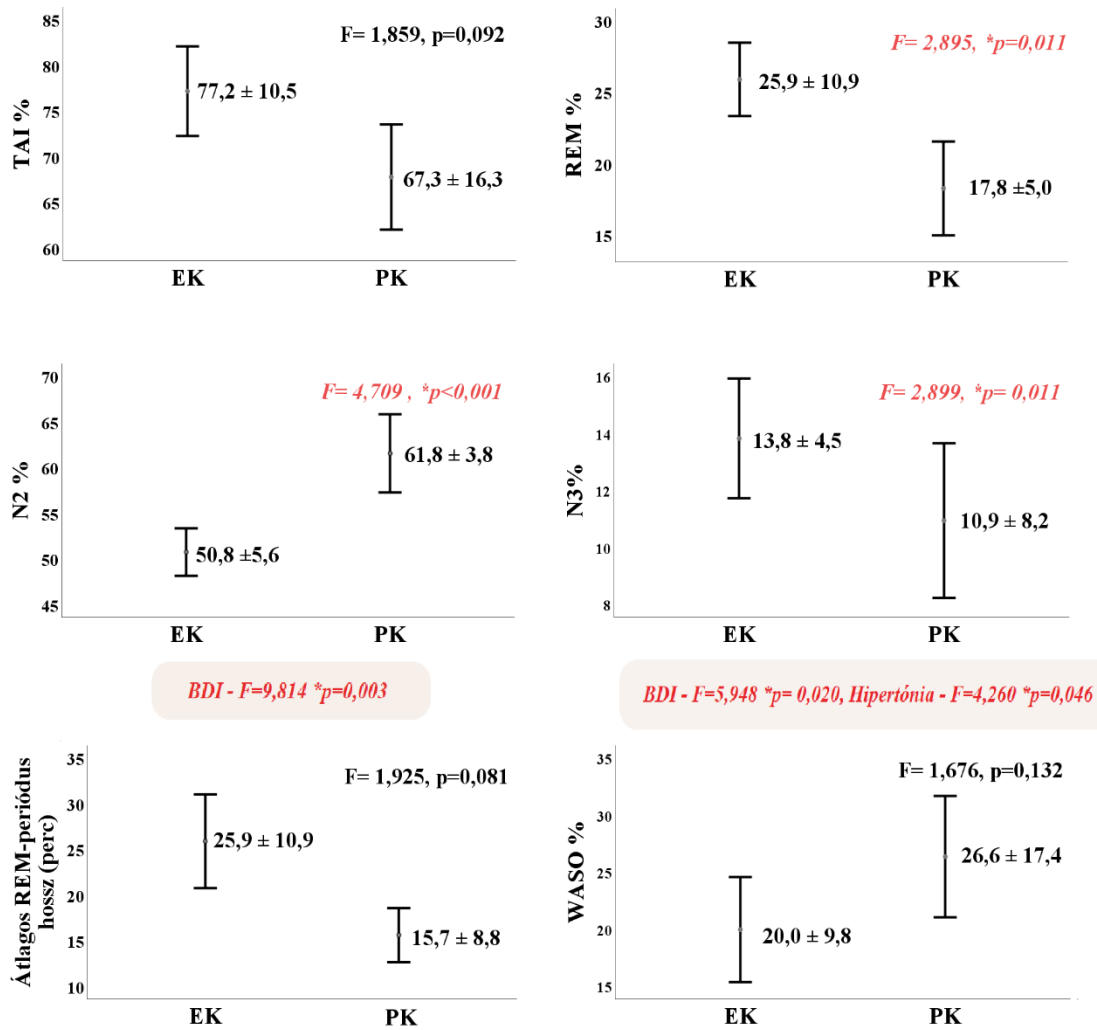
A 8 órás éjszakai poligráfias EEG-felvételeket az AASM kritériumai alapján vizuálisan elemeztük (6.ábra), az így kapott alvásparaméterekkel számoltunk tovább.



6. ábra: Az egyes alvástádiumok EEG mintái anyagunkból. REM – gyors szemmozgás.

A csoportok összehasonlításához, a pontosabb vizsgálati eredmények céljából az alábbi súlyozó tényezőket vettük figyelembe: életkor, nem, BDI-pontszám, levodopa, ropinirol és benzodiazepinek használata, valamint olyan társbetegségek megléte, mint

magas vérnyomás vagy cukorbetegség. Eredményeink szerint a PK-ban az N3 alvás százalékos aránya szignifikánsan alacsonyabb volt ($F=2,899$, $*p=0,011$, $\eta^2=0,427$), ugyanígy kevesebb volt a REM% ($F=2,895$, $*p=0,011$, $\eta^2=0,427$), míg az N2% szignifikánsan magasabb volt ($F=4,709$, $*p<0,001$, $\eta^2=0,548$) a kontrollokéhoz viszonyítva. Bár nem szignifikánsan, de a teljes alvási idő ($F=1,859$, $p=0,092$, $\eta^2=0,323$) és az átlagos REM-periódus időtartama ($F=1,925$, $p=0,081$, $\eta^2=0,331$) rövidebbnek, míg az elalvást követő ébren töltött idő hosszabbnak ($F=1,676$, $p=0,132$, $\eta^2=0,301$) mutatkozott a betegek körében (7. ábra). A nemek közti különbségeket vizsgálva, a nők az éjszaka folyamán szignifikánsan több időt töltöttek N3 alvásban ($14,7\pm 4,4\%$ és $10,6\pm 6,2\%$, $F=2,899$, $*p=0,011$, $\eta^2=0,427$) és kevesebbet az N2 alvásban ($54,2\pm 9,2\%$ és $58,5\pm 10,4\%$, $F=4,709$, $*p<0,001$, $\eta^2=0,548$) a férfiakhoz képest. Az életkor függvényében nem láttunk szignifikáns eltérést, az N3 alvás időtartama az életkorral tendenciózusan csökkent, (Pearson $r=-0,259$, $R^2=0,067$, $p=0,085$) és a WASO% nőtt (Pearson $r=0,252$, $R^2=0,063$, $p=0,096$).



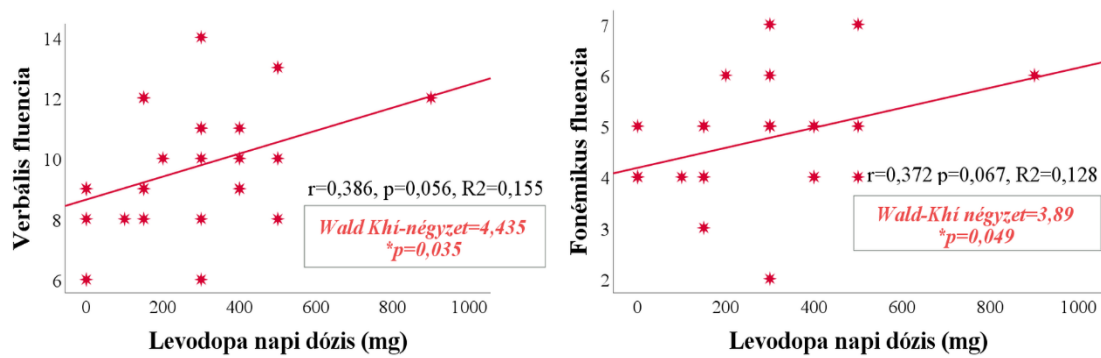
7. ábra: Az alvásparaméterek összehasonlítása a csoportokban. EK_n=20, PK_n=25. Módszer: többváltozós általános lineáris modell kovariánsokkal súlyozva (életkor, nem, BDI pontszám, levodopa, ropinirol illetve benzodiazepin szedés, magasvérnyomás-betegség, cukorbetegség megléte), becstelt marginális átlagokkal (EM), a legkisebb szignifikáns különbség kiigazításával (LSD). A szignifikanciát $p<0,05$ -nél állapítottuk meg. Az ábrák alatt kiemelve a kovariánsok adott paraméterre vonatkozó szignifikáns módosító hatása látható. EK – egészséges kontroll; PK – Parkinson-kór; REM-alvás – gyors szemmozgással járó alvás; TAI – teljes alvás idő; WASO – elalvást követő ébrenlét.

4.3. A kognitív teljesítmény összehasonlítása a PK és EK csoportban (214)

A két csoport teljesítményét összehasonlítva az AKV pontszám a Parkinson betegekénél szignifikánsan alacsonyabb volt ($F= 8,573$, $*p=0,005$, $\eta^2=0,166$), ellenben az MMSE pontszámok nem különböztek a két csoportban ($F=0,766$, $p=0,386$, $\eta^2=0,018$). MaKD fennállására utaló pontszámcsökkenést betegeink esetében sem észleltünk. Az AKV részfeladatainak elemzése alapján a Parkinson betegek szignifikánsan alacsonyabb pontszámokat értek el a verbális fluencia feladatokban ($F= 39,108$, $*p=<0,001$, $\eta^2= 0,47$), mind a fonémikus ($F= 18,938$, $*p<0,001$, $\eta^2= 0,306$), mind a szemantikus verbális fluencia ($F= 33,515$, $*p<0,001$, $\eta^2= 0,438$) alfeladat elvégzésekor a kontrollokhoz viszonyítva. Az egyéb részfeladatok tekintetében markáns különbséget nem észleltünk. Az AKV eredmények numerikus adatait a 4. táblázat tartalmazza. A PK-ban további tényezők esetleges befolyásoló szerepét is megvizsgáltuk (HY-stádium, UPDRS-III pontszám, betegség időtartama, dopamin-agonista terápia, levodopa-szedés és az Epworth-álmosági skála pontjai). Eredményeink szerint a napi levodopa dózis pozitívan korrelált a verbális fluencia során (*Spearman* $r= 0,386$, $p= 0,056$, $R^2=0,155$; *OLR*: $1,004$ [$95\%CI: 1,000-1,007$]), valamint a fonémikus fluencia (*Spearman* $r=0,372$, $p=0,067$, $R^2=0,128$; *OLR*: *Wald* *Khi-négyzet*= $3,89$, $*p=0,049$, *OR*= $1,003$ [$95\%CI: 1,000-1,007$]) során mért teljesítménnyel (8. ábra). További érdelemleges összefüggést a fent részletezett paraméterek esetében nem találtunk.

4. táblázat: A kognitív felmérés eredményeinek összehasonlítása a csoportok között. Módszer: többváltozós általános lineáris modell, becsült marginális átlagokkal (EM), a legkisebb szignifikáns különbség kiigazításával (LSD). A szignifikanciát $p < 0,05$ -nél állapítottuk meg. AKV – Addenbrooke kognitív vizsgálat; MMSE – Mini Mentál vizsgálat; IQR – interkvartilis tartomány.

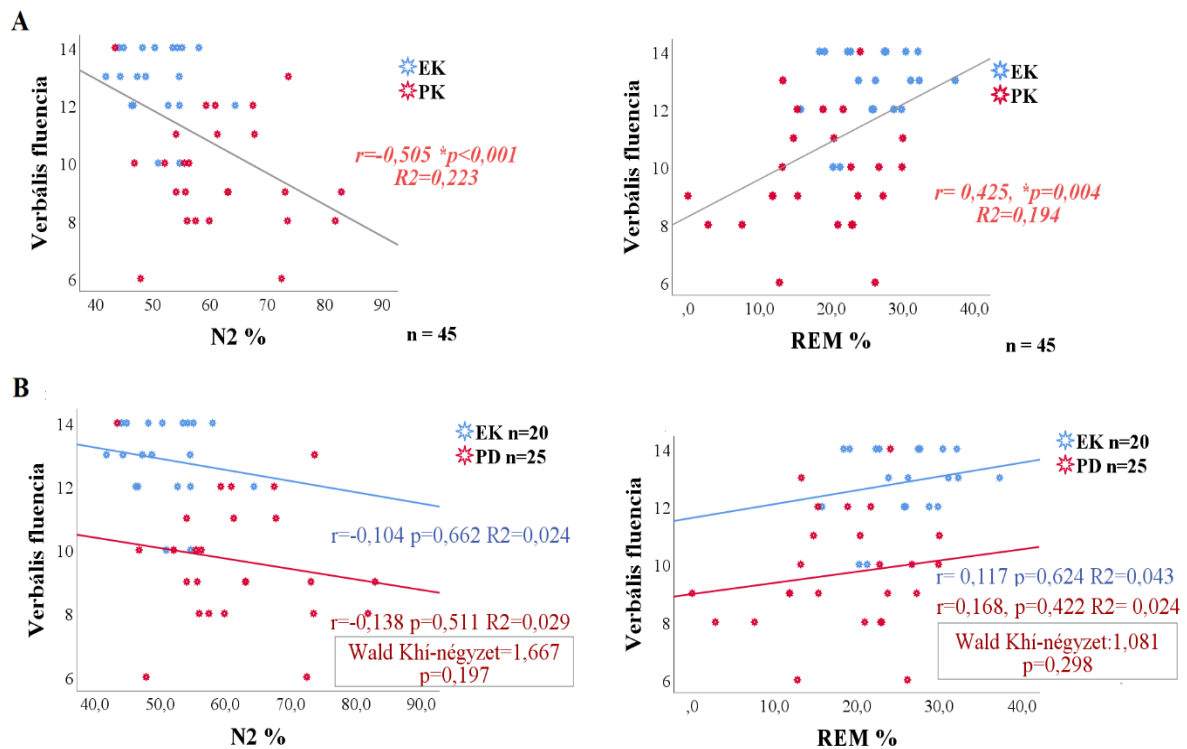
Paraméter median (IQR)	Parkinson csoport (n=25)	Kontroll csoport (n=20)	F	p	η^2
AKV (100)	89,0 (83,0-92,0)	94,0 (88,25-95,75)	8,573	*0,005	0,166
MMSE (30)	28,0 (27,0-29,0)	28,0 (27,25-29,00)	0,766	0,386	0,018
Orientáció (10)	10,0 (10,0-10,0)	10,0 (10,0-10,0)	0,140	0,710	0,003
Figyelem (8)	8,0 (8,0-8,0)	8,0 (8,0-8,0)	0,652	0,424	0,015
Memória (35)	30,0 (25,0-31,5)	29,5 (27,0-32,0)	0,309	0,581	0,007
Felidézés (3)	2 (1-2)	1 (1-2)	1,457	0,234	0,033
Anterograd memória (21)	19,0 (17,0-20,5)	20,0 (18,0-21,0)	0,973	0,330	0,022
Retrograd memória (4)	4 (3-4)	4 (3-4)	0,141	0,710	0,003
Késleltetett felidézés (7)	5,0 (3,5-7,0)	6,0 (4,25-6,0)	0,418	0,521	0,01
Verbális fluencia (14)	9,0 (8,0-11,0)	13,0 (12,0-14,0)	38,108	*<0,001	0,47
Fonémikus fluencia (7)	5,0 (4,0-5,0)	6,5 (5,25-7,0)	18,938	*<0,001	0,306
Szemantikus fluencia (7)	5,0 (4,0-6,0)	7,0 (6,0-7,0)	33,515	*<0,001	0,438
Nyelvi funkciók (28)	28,0 (27,0-28,0)	28,0 (28,0-28,0)	7,934	*0,007	0,156
Téri-vizuális készségek (5)	5,0 (4,0-5,0)	5,0 (4,25-5,0)	2,178	0,147	0,048



8. ábra: A napi levodopa dózis és a verbális fluencia közötti összefüggések Parkinson betegekben. Módszer: Spearman-féle korreláció, keretben az ordinális regressziós modell eredményei. PKn=25. A szignifikanciát $p<0,05$ -nél állapítottuk meg.

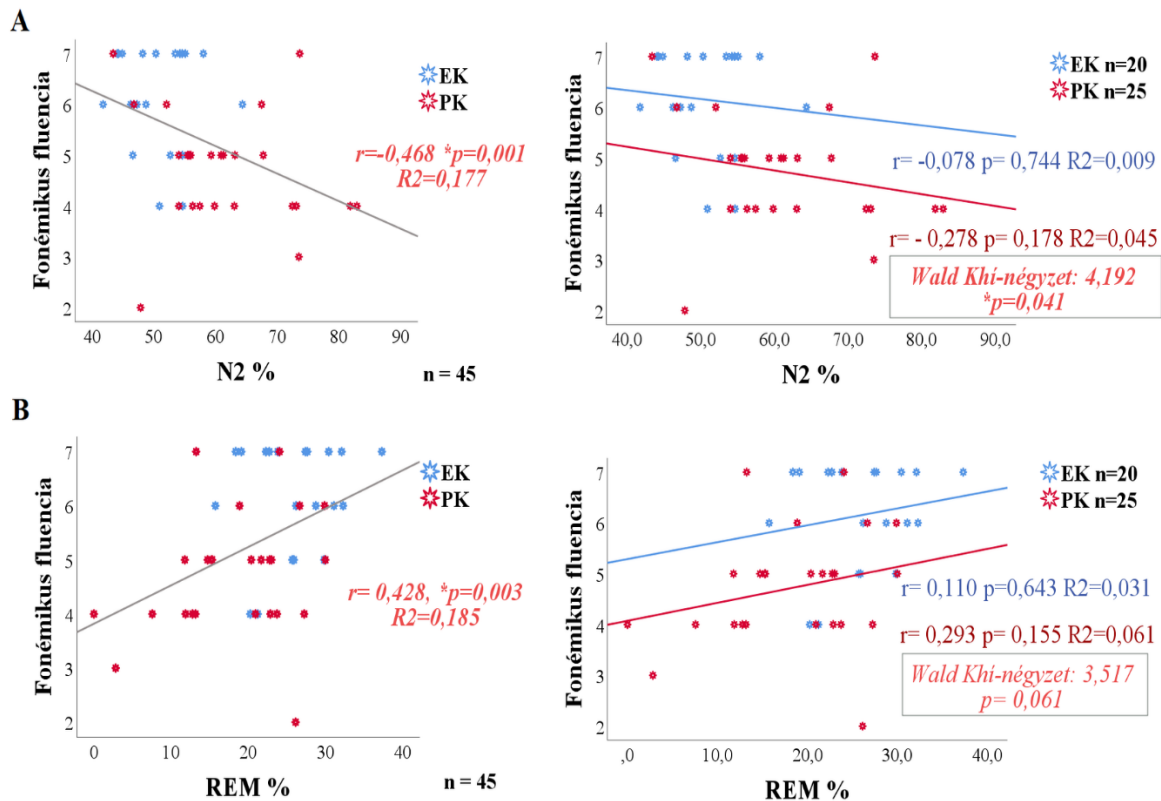
4.4. Az alvási paraméterek és a kognitív teljesítmény közötti összefüggések

A különböző AKV részfeladatok pontszámai és az alvás paraméterek számmutatói közötti összefüggéseket korrelációs vizsgálatokkal kerestük. A számos korrelációs vizsgálat elvégzését követően a verbális fluencia esetében találtunk szignifikáns összefüggéseket. A teljes mintánkban vizsgálva ($n=45$) az N2 fázis arányának növekedésével (*Spearman* $r=-0,505$, $*p<0,001$, $R^2=0,223$) valamint a REM alvás arányának csökkenésével (*Spearman* $r=0,425$, $*p=0,004$, $R^2=0,194$) egyaránt szignifikánsan alacsonyabb pontszámokat láttunk a verbális fluencia részfeladatban, mely korrelációt a csoportokban külön vizsgálva nem észleltünk. Szintén a teljes mintában vizsgálva ($n=45$) negatív korrelációt találtunk az N2 arány és a fonémikus (*Spearman* $r=-0,468$, $*p<0,001$, $R^2=0,177$), valamint a szemantikus fluencia (*Spearman* $r=-0,452$, $*p=0,002$, $R^2=0,174$) részpontok között; ezzel ellentétben pozitív korrelációt találtunk a REM arány és a fonémikus valamint a szemantikus fluencia részpontok között (*Spearman* $r=0,428$, $*p=0,003$, $R^2=0,185$ az előbbiben, és *Spearman* $r=0,364$, $*p=0,014$, $R^2=0,124$ az utóbbiban). Az egyes csoportokban ezt külön vizsgálva nem észleltünk szignifikáns korrelációt, a PK csoportban a fonémikus fluencia pontok és N2% (*Spearman* $r=-0,278$, $p=0,178$, $R^2=0,045$) valamint a REM% (*Spearman* $r=0,293$, $p=0,155$, $R^2=0,061$) között csak tendenciaszerű összefüggés mutatkozott.



9. ábra: A verbális fluencia és az N2/REM alvásparaméterek közötti összefüggések az egész mintában (A) és a csoportokban (B). Módszer: Spearman korreláció, keretben az ordinális regresszió (OLR) eredményei. A szignifikanciát $p < 0,05$ -nél állapítottuk meg. EK – egészséges kontroll csoport; PK- Parkinson csoport.

Figyelembe véve a dopamin fentebb részletezett esetleges hatását a fonémikus fluencia teljesítményre, a PK csoportban további részletesebb vizsgálatot végeztünk. Tekintettel a fonémikus fluencia ordinális változó jellegére OLR modellt alkalmaztunk a levodopa dózist súlyozóként használva. Az így kapott eredmények alapján az N2 aránya szignifikáns negatív korrelációt ($Wald\ K\acute{h}i-n\acute{e}gyszet=4,192$, $*p=0,041$, $OR=0,913$ [$p5\%CI=0,836-0,996$]), a REM aránya pedig marginális szignifikáns pozitív korrelációt ($Wald\ K\acute{h}i-n\acute{e}gyszet=3,517$, $p=0,061$, $OR=1,104$ [$95\%CI=0,996-1,224$]) mutatott a fonémikus fluencia teljesítménnyel. (10.ábra)

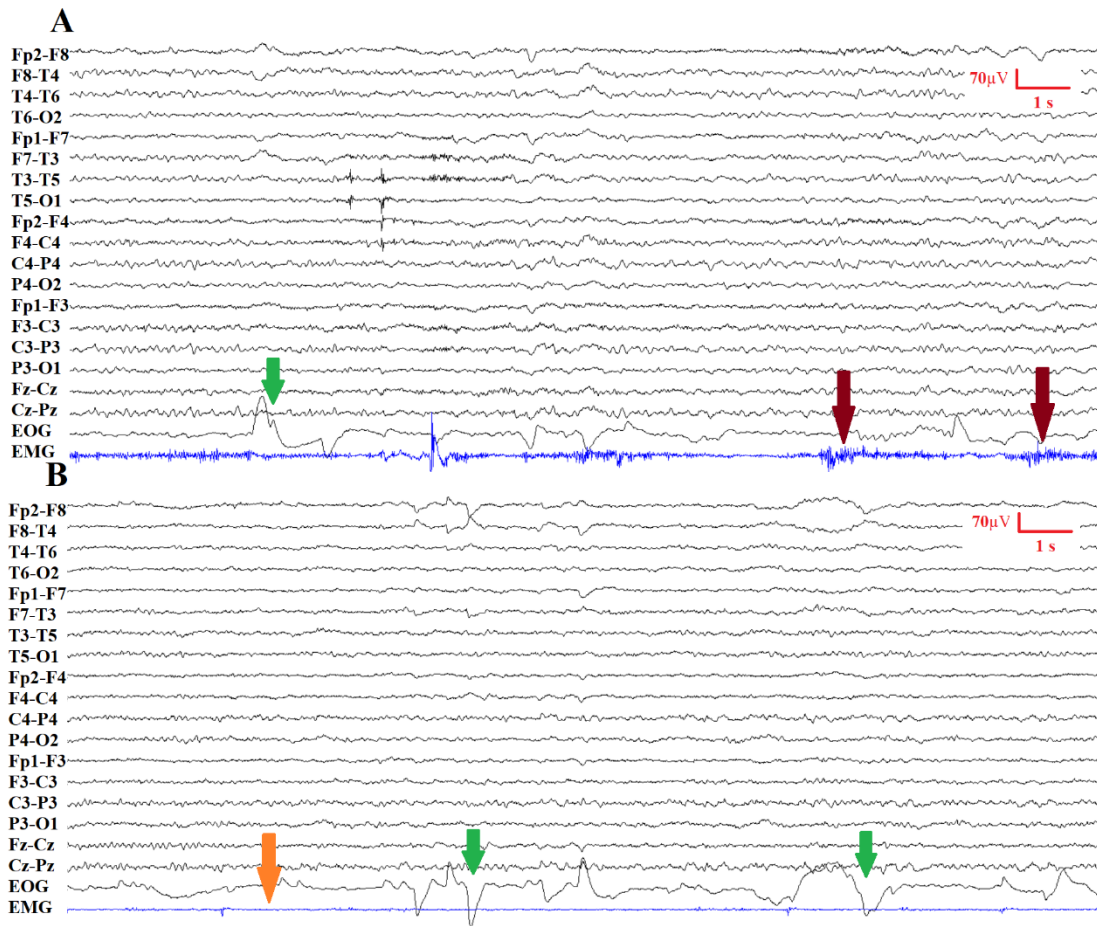


10. ábra: A fonémikus fluencia és az N2/REM alvásparáméterek közötti összefüggések az egész mintában (A) és a csoportokban (B). Módszer: Spearman korreláció, keretben az ordinális regressziós modell (OLR) eredményei. A szignifikanciát $p < 0,05$ -nél állapítottuk meg. EK – egészséges kontroll csoport; PK- Parkinson csoport.

4.5. RBD előfordulása a betegcsoportban; az alvási paraméterek és kognitív teljesítmény változása az RBD jelenlétének függvényében.

Az RBD jelenlétének igazolására 25 PK beteg poligráfias EEG felvételeit elemeztük. Minőségileg nem megfelelő EMG regisztrátum miatt 5 beteg kizárásra került. Az atónia nélküli REM (RWA) valamint az RBD igazolására az AASM aktuális kritériumrendszerét alkalmaztuk (96), mely alapján, a heteroanamnesztikus adatok segítségével 20 Parkinson betegből 10 esetben állapítottuk meg RBD társulását (11. ábra). Az egészséges kontrollok és családtagjaik közül senki sem tapasztalt RBD-re jellemző tüneteket. Ezt követően az RBD+ (n=10) és RBD- (n=10) Parkinson betegekben összehasonlítottunk az alvásparámétereket valamint a kognitív teljesítményt. A csoportösszehasonlítás nem igazolt szignifikáns különbséget az életkor, a nem, BDI pontszámok, HY-stádium és a UPDRS-III pontszámok esetében. A betegség

fennállásának időtartama ugyanakkor szignifikánsan hosszabb volt az RBD+ Parkinson betegek esetében ($U=16,5$, $Z=-0,984$, $*p=0,011$, $r=0,570$). Az alvásparaméterek csoportanalízise során az RBD+ Parkinson betegeknél szignifikánsan rövidebb N3 alvást találtunk ($U=46,0$, $Z=-0,302$, $*p=0,049$, $r=0,440$), az egyéb alvásparaméterekben valamint a kognitív teljesítményben szignifikáns különbséget nem észleltünk. A részletes eredményeket az 5. táblázat tartalmazza.



11. ábra: A REM alvás EEG mintája RBD+ Parkinson betegünkben (A) és egy egészséges kontrollban RBD nélkül (B). REM alvásban láthatjuk az EOG-n regisztrált gyors szemmozgásokat (zöld nyíl), mely mellett RBD-ben jellemző az EMG-n látható izomaktivitás (bordó nyíl) (A), illetve egészségesben észlelt markáns izomaktivitás csökkenés (narancs nyíl) (B). EOG – elektrooculograf; EMG – elektromyograf; REM – gyors szemmozgás; RBD – REM-magatartászavar.

*5. táblázat: Az alvásparaméterek és a kognitív teljesítmény összehasonlítása RBD+ és RBD- Parkinson betegekben. Módszer: Mann-Whitney U, kivéve: 1. t-próba, 2: Khí-négyzet próba *: a szignifikanciát $p < 0,05$ -nél állapítottuk meg. AKV – Addenbrooke kognitív vizsgálat; IQR – interkvartilis tartomány; MMSE – Mini Mentál teszt; PK – Parkinson-kór; RBD – REM magatartászavar; SD: az átlag szórása, TAI – teljes alvásidő; WASO – elalvás utáni ébrenlét.*

	PK-RBD (n=10)	PK+RBD (n=10)	Z	p	r
Életkor, évátlag (\pm SD) ¹	66,4 (8,2)	69,7 (3,8)	-0,984	0,325	0,220
Női nem, n (%) ²	4 (40)	4 (40)		1,000	
Betegség időtartam, év medián (IQR)	1,25 (0,9-3,5)	5 (2,7-8,5)	-2,546	*0,011	0,570
HY, medián (IQR)	2 (1,8-2,6)	2,25 (2-4)	-0,876	0,381	0,196
UPDRS-III, átlag (\pm SD) ¹	29,7 (14,6)	31,8 (11,1)	-0,719	0,472	0,161
BDI pontok, medián (IQR)	8,5 (1,5-14,5)	9,5 (0-13)	-0,229	0,819	0,051
Alvásparaméterek, átlag (\pmSD)					
TAI %	67,1 (11,9)	64,7 (15,8)	-0,113	0,910	0,025
N1 %	8,5 (4,0)	11,0 (8,8)	-0,378	0,705	0,084
N2 %	61,5 (10,1)	62,7 (13,0)	-0,076	0,940	0,017
N3 %	13,3 (5,8)	7,5 (6,5)	-1,968	*0,049	0,440
REM %	16,7 (9,6)	18,9 (7,3)	-0,302	0,762	0,067
WASO %,	27,2 (9,6)	28,0 (13,9)	-0,076	0,684	0,017
Kognitív teljesítmény, median (IQR)					
AKV max. 100	92 (86,75-92,5)	89 (81-92)	-0,684	0,494	0,153
MMSE max. 30	29 (27,5-30)	28 (26,75-29)	-1,203	0,229	0,269
Orientáció	10 (10-10)	10 (9,75-10)	-0,610	0,542	0,136
Figyelem	8 (8-8)	8 (7,75-8)	-1,453	0,146	0,325
Memória	30 (28,75-33)	30,5 (24-32)	-0,190	0,849	0,042
Felidézés	2 (1,75-3)	2 (1-2)	-0,835	0,404	0,187
Anterograd memória	20 (17,75-21)	18,5 (17-20,25)	-0,810	0,418	0,181
Retrograd memória	4 (2,75-4)	3 (2,5-4)	-1,170	0,242	0,262
Késleltetett felidézés	5 (3,75-7)	5,5 (4,75-7)	-0,780	0,435	0,174
Verbális fluencia	10 (8,75-11,25)	9,5 (8-12,25)	-0,229	0,819	0,051
Fonémikus fluencia	5 (3,75-5,0)	5,5 (4-6,25)	-1,491	0,136	0,334
Szemantikus fluencia	5,5 (4,75-6,25)	4 (3,75-6)	-0,159	0,112	0,356
Nyelvi funkciók	28 (27-28)	27,5 (26,75-28)	-0,463	0,644	0,104
Téri-vizuális készség	27,2 (9,6)	28,0 (13,9)	0,000	1	0

4.6. Az alvásparaméterek és a kognitív teljesítmény összehasonlítása a Parkinson altípusokban

Mintánkban a klinikai jellegzetességek alapján megkülönböztettünk 10 TD és 15 AR Parkinson beteget. Általános jellemzőiket tekintve szignifikáns különbséget a két csoportban nem észleltünk, az egyéb nem-motoros tünetek közül a hyposmiát és a RBD-t kiemelve, azok előfordulása is hasonló volt. Sem az alvásparaméterek, sem a kognitív teljesítmény vizsgálata során nem találtunk szignifikáns különbséget, bár a REM alvás mennyisége tendenciózusan alacsonyabb volt az AR altípusban szenvedő betegek esetében ($24,1 \pm 5,7$ és $16,2 \pm 8,7$, $p=0,120$). A részletes eredményeket a 6. táblázat mutatja.

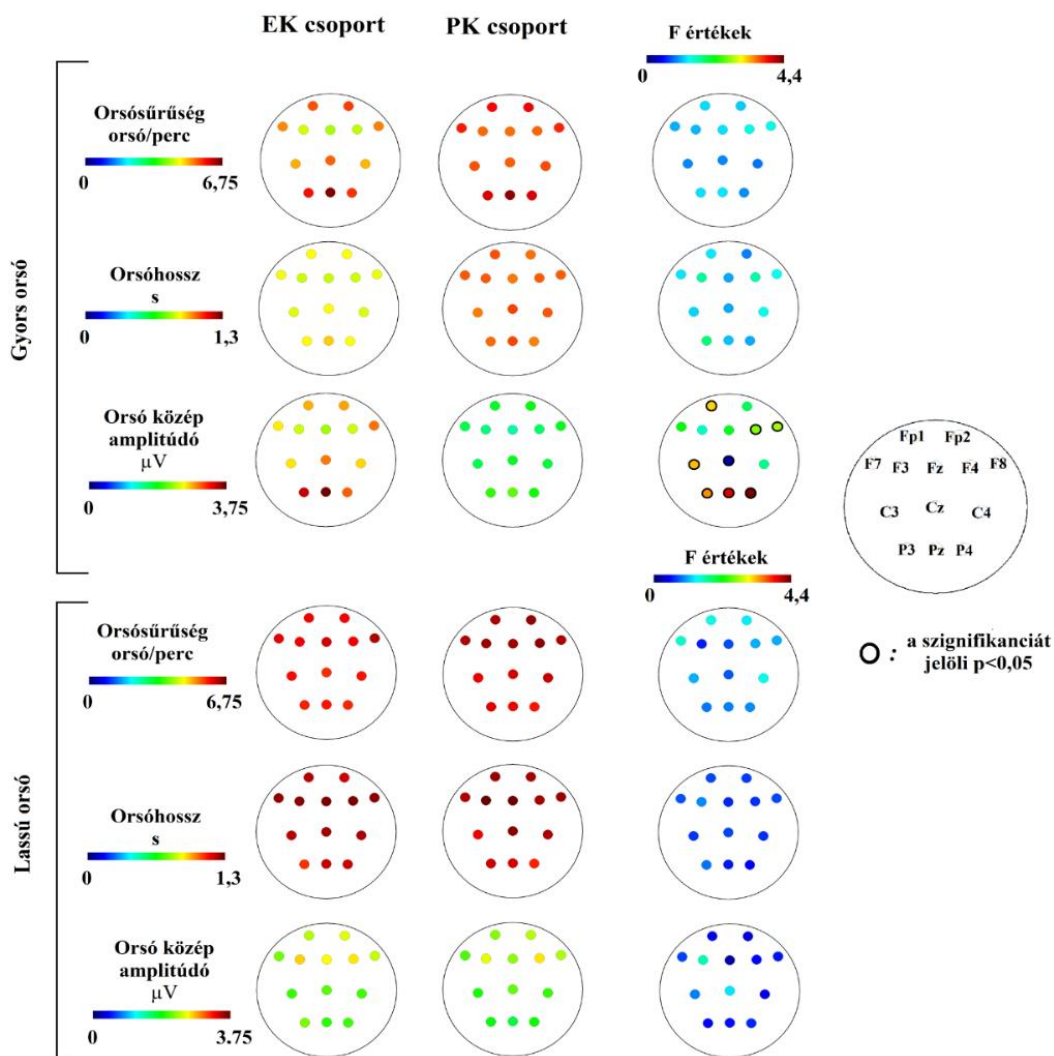
6. táblázat: Az alvásparaméterek és a kognitív teljesítmény összehasonlítása az egyes Parkinson altípusokban. A szignifikancián $p < 0,05$ -nél állapítottuk meg. AKV - Addenbrooke kognitív vizsgálat; BDI - Beck depresszió skála; IQR - interkvartilis tartomány; HY - Hoehn-Yahr; MMSE - Mini Mentál teszt; MWU – Mann-Whitney U teszt; REM - gyors szemmozgás; RBD - REM magatartászavar; SD: az átlag szórása; TAI - teljes alvásidő; UPDRS-III - Unified Parkinson's Disease Rating Scale; WASO - elalvás utáni ébrenlét.

¹: a motoros tünetek megjelenésétől számított; ²: a diagnosztikai kritériumok alapján

	Tremor domináns	Akinetikus rigid	F/Z	p	r/d	Módszer
Esetszám	10	15				
Életkor, év, átlag (±SD)	70,2 (8,4)	66,7 (7,0)	0,986	0,264	0,587	t-próba
Női név, n (%)	5 (50)	4 (27)		0,230		Khí-négyzet
Idő, év median (IQR)	5 (0,9-8,3)	2 (1-3,5)	-1,004	0,315	0,201	MWU
HY, median (IQR)	2 (2-3)	2 (2-2,5)	-0,495	0,62	0,099	MWU
UPDRS-III, átlag(±SD)	37 (15)	27 (10)	0,983	0,082	0,784	t-próba
BDI, median (IQR)	9 (7-14,5)	10 (0-16)	-0,419	0,676	0,084	MWU
Hyposmia, n (%)	6 (60)	9 (60)		1,000		Khí-négyzet
Társuló RBD ² , n (%)	4 (50)	6 (50)		1,000		Khí-négyzet
Alvásparaméterek, átlag (± SD)						
TAI %	69,7 (13,9)	66,5 (14,4)	-0,610	0,542	0,122	
N1 %	7,6 (4,6)	10,3 (7,1)	-1,165	0,244	0,233	
N2 %	59,7 (7,5)	62,8 (12,0)	-0,499	0,618	0,099	MWU
N3 %	11,3 (6,3)	10,7 (6,9)	-0,111	0,912	0,022	
REM %	21,4 (5,7)	16,2 (8,7)	-1,533	0,12	0,307	
WASO %	24,1 (13,6)	27,9 (12,6)	-0,721	0,471	0,144	
Kognitív teljesítmény, median (IQR)						
AKV	91 (84-93)	88 (81-92)	-0,753	0,452	0,151	
MMSE	28 (27-29)	28 (26-29)	-0,997	0,319	0,199	
Orientáció	10 (10-10)	10 (9-10)	-1,174	0,082	0,235	
Figyelem	8 (8-8)	8 (8-8)	-1,477	0,14	0,295	
Memória	30 (24,8-31,8)	30 (26-32)	-0,279	0,78	0,056	
Felidézés	2 (1,75-2,25)	2 (1-2)	-0,846	0,397	0,169	
Anterograd memória	19 (16,8-20,0)	20 (17-21)	-1,245	0,213	0,249	MWU
Retograd memória	4 (3-4)	4 (2-4)	-0,524	0,6	0,105	
Késleltetett felidézés	6 (3,8-7,0)	5 (3-6)	-0,995	0,32	0,199	
Verbális fluencia	10,5 (8,8-11,3)	9 (8-10)	-1,379	0,168	0,276	
Fonémikus fluencia	5 (4-6)	4 (4-5)	-1,545	0,122	0,309	
Szemantikus fluencia	5,5 (4-6)	5 (4-6)	-0,801	0,423	0,16	
Nyelvi funkciók	27,5 (27-28)	28 (27-28)	-0,308	0,758	0,062	
Téri-vizuális készség	5 (4-5)	4 (4-5)	-1,208	0,227	0,242	

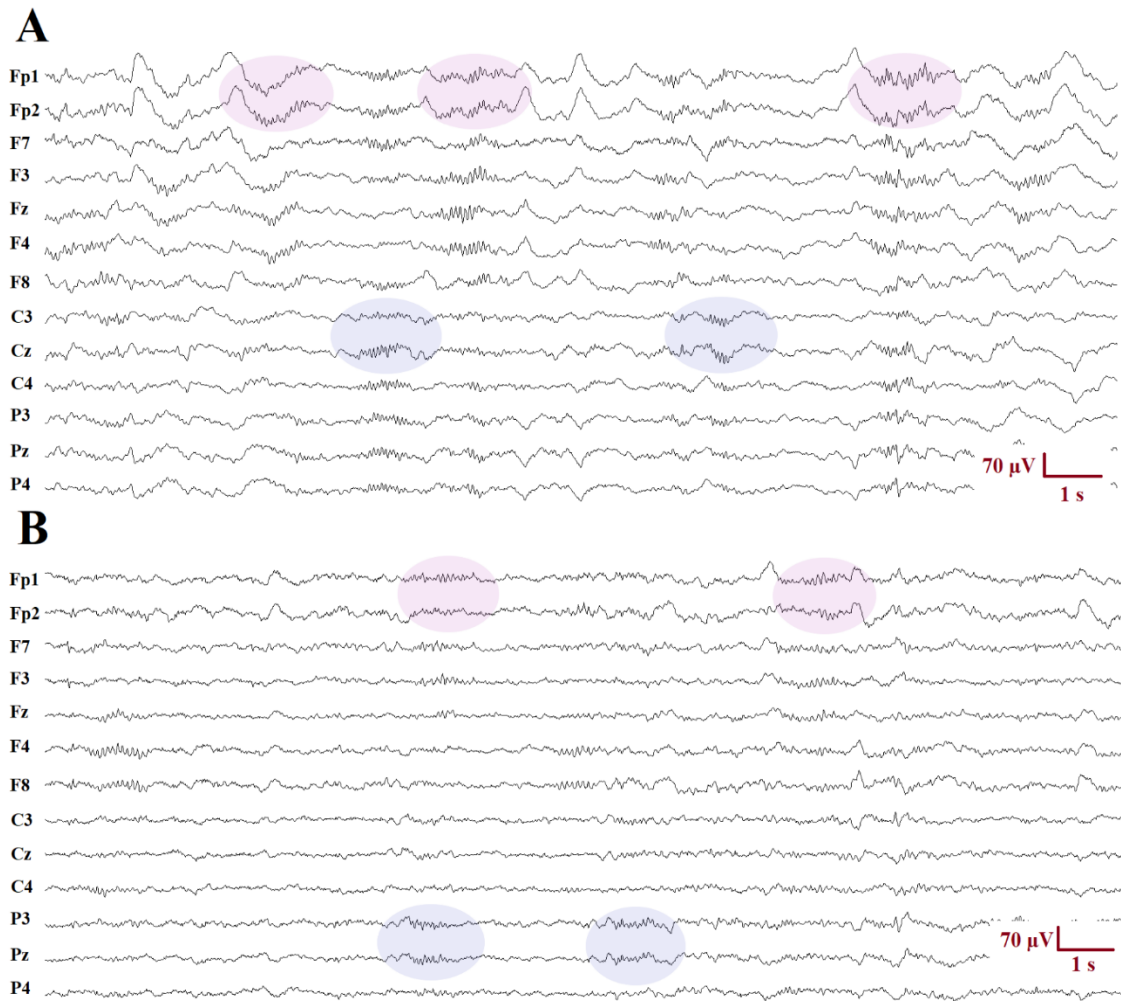
4.7. Az alvási orsók paramétereinek vizsgálata a PK és EK csoportban

A 8 órás éjszakai poligráfias EEG-felvételek automata (IAM) elemzésével meghatároztuk a lassú és gyors orsók jellemzőit (orsósűrűség, időtartam, középamplitúdó és oszcillációs frekvencia) a két csoportban, a teljes N2+N3 időszakban az egyes EEG elvezetéseknek megfelelően. A Parkinson betegek esetében a gyors orsó középamplitúdója szignifikánsan alacsonyabb volt, különösen a centro-parietalis elvezetések felett. A sűrűség, időtartam, hosszúság tekintetében nem észleltünk szignifikáns különbséget. (12. ábra)



12. ábra: A gyors és lassú alvási orsók paramétereinek összehasonlítása Parkinson-kórban és egészséges kontrollokban az egyes EEG-csatornákon külön vizsgálva. s – másodperc; μV – mikrovolt.

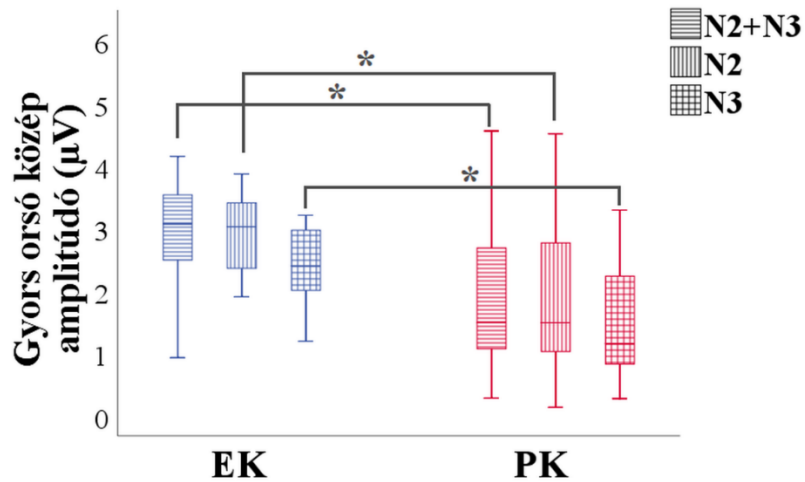
A továbbiakban az alvási orsókat a saját helyükön átlagolva elemeztük tovább (gyors orsókat a centro-parietalis, lassú orsókat a frontalis elvezetések felett). (13. ábra)



13. ábra: Lassú és gyors orsó minták anyagunkból egészséges kontrollban (A) és Parkinson betegben (B), átlag-referens montázsban. Lilával a lassú, kékkel a gyors orsókat jelöltük. μ V – mikrovolt; s – másodperc.

A két csoport közti orsóparaméter különbségeket a teljes N2+N3 alvásban, valamint az N2 és N3 szakaszokban külön-külön is elemeztük. A csoportösszehasonlítás során, használva a súlyozó tényezőket, nem találtunk szignifikáns eltérést a lassú vagy gyors orsó sűrűségében sem a teljes N2+N3 periódusban, sem az N2 és N3 szakaszokban. A lassú és gyors orsó hosszát illetően sem észleltünk szignifikáns különbséget. A közép amplitúdó értékeket összehasonlítva a gyors orsó esetében a Parkinson betegekben szignifikánsan alacsonyabb értékeket találtunk a kontrollokhoz viszonyítva mind az

N2+N3 alvásban ($F=3,798$, $*p=0,003$, $\eta^2=0,550$), mind külön az N2-ben ($F=4,360$, $*p=0,001$, $\eta^2=0,618$) és N3-ban ($F=3,716$, $*p=0,003$, $\eta^2=0,579$). (14. ábra)



14. ábra: A gyors orsó közép amplitúdójának csökkenése Parkinson-kórban. EK – egészséges kontroll; PK – Parkinson-kór; μV – mikrovolt. * - szignifikáns különbség.

Lassú orsók esetében nem észleltünk markáns amplitúdó eltérést. Az orsók oszcillációs frekvenciáját illetően nem észleltünk jelentős eltérést a két csoport között sem a gyors, sem a lassú orsók esetében. A részletes numerikus adatokat a 7. táblázat prezentálja.

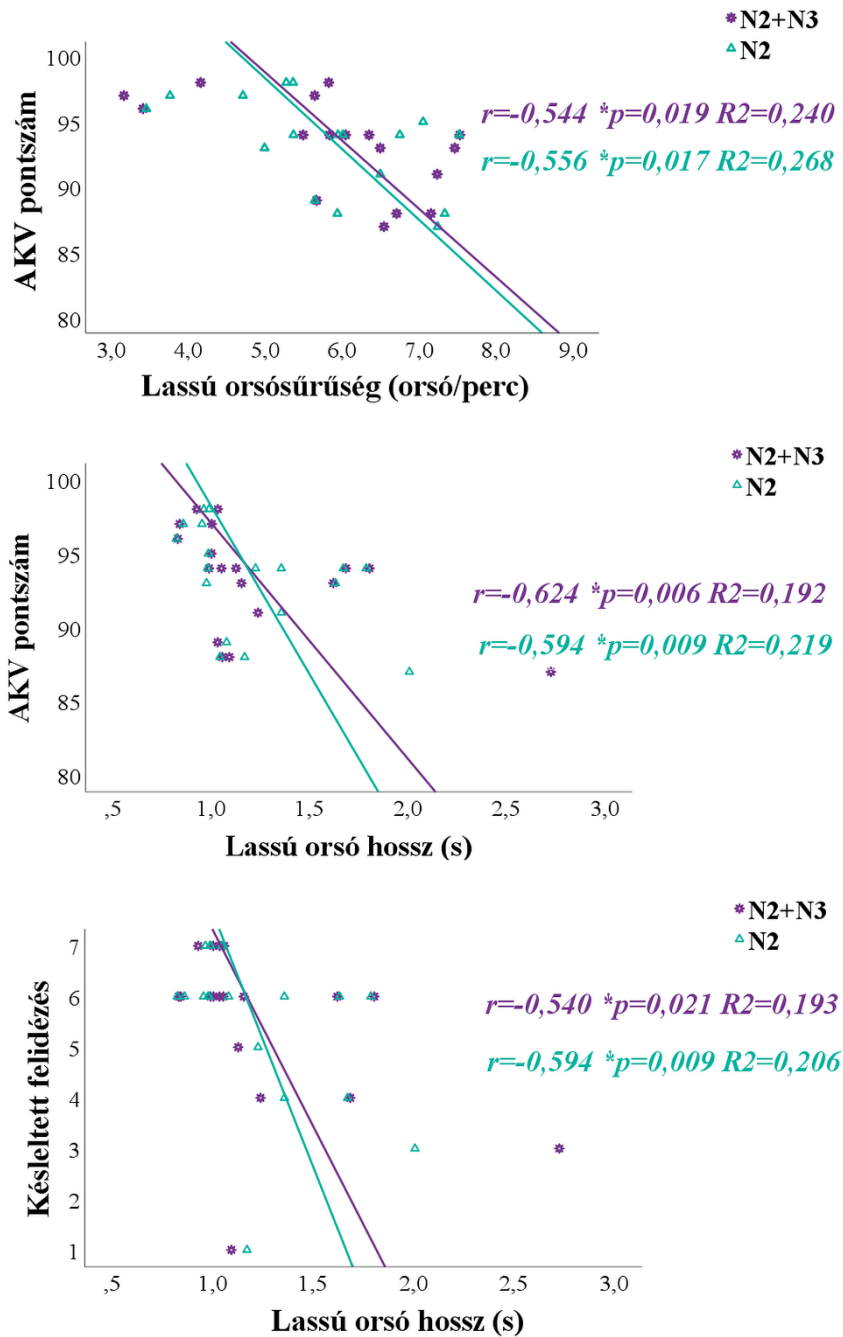
7. táblázat: Az orsóparaméterek összehasonlítása a PK és EK csoportokban. Módszer: többváltozós általános lineáris modell (GLM), becsült marginális átlagokkal (EM), a legkisebb szignifikáns különbség kiigazításával (LSD), kovariánsokkal súlyozva. A szignifikanciát $p < 0,05$ -nél állapítottuk meg. EK – egészséges kontroll; Hz – hertz; IQR – interkvartilis tartomány; PK – Parkinson-kór; SD – átlag szórása; s – másodperc; μV – mikrovolt.

	PK (n=20)	EK (n=18)	F	p	η^2
N2+N3 alvásban					
<i>Orsóűrűség [orsó/perc], átlag (SD)</i>					
Lassú	6,42 ($\pm 0,96$)	6,04 ($\pm 1,46$)	1,133	0,373	0,267
Gyors	5,91 ($\pm 1,39$)	5,59 ($\pm 1,3$)	1,074	0,412	0,257
<i>Orsóhossz [s], median (IQR)</i>					
Lassú	1,16 (0,91-1,48)	1,06 (1,00-1,33)	1,027	0,443	0,248
Gyors	0,96 (0,85-1,15)	0,88 (0,82-0,95)	1,500	0,196	0,325
<i>Orsó közép amplitúdó [μV], median (IQR)</i>					
Lassú	2,16 (1,10-3,01)	2,26 (1,70-3,24)	0,743	0,667	0,193
Gyors	1,44 (1,02-2,67)	2,99 (2,39-3,48)	3,798	*0,003	0,550
<i>Orsó oszcillációs közép frekvencia [Hz], átlag (SD)</i>					
Lassú	11,33 ($\pm 0,67$)	11,16 ($\pm 0,88$)	0,751	0,661	0,194
Gyors	14,21 ($\pm 0,69$)	14,07 ($\pm 0,55$)	1,208	0,329	0,280
N2 alvásban					
<i>Orsóűrűség [orsó/perc], átlag (SD)</i>					
Lassú	6,32 ($\pm 1,64$)	5,92 ($\pm 1,24$)	1,846	0,100	0,406
Gyors	6,06 ($\pm 1,44$)	5,06 ($\pm 1,41$)	1,769	0,116	0,396
<i>Orsóhossz [s], median (IQR)</i>					
Lassú	1,06 (0,90-1,41)	1,06 (0,97-1,43)	1,544	0,178	0,364
Gyors	0,98 (0,89-1,30)	1,06 (0,97-1,43)	1,533	0,182	0,362
<i>Orsó közép amplitúdó [μV], median (IQR)</i>					
Lassú	2,26 (1,05-3,16)	2,40 (1,51-2,95)	0,884	0,551	0,221
Gyors	1,44 (0,96-2,70)	2,94 (2,29 - 3,37)	4,360	*0,001	0,618
<i>Orsó oszcillációs közép frekvencia [Hz], átlag (SD)</i>					
Lassú	11,39 ($\pm 0,68$)	11,19 ($\pm 0,90$)	0,738	0,683	0,215
Gyors	14,15 ($\pm 0,92$)	14,14 ($\pm 0,57$)	0,519	0,862	0,161
N3 alvásban					
<i>Orsóűrűség [orsó/perc], átlag (SD)</i>					
Lassú	5,94 ($\pm 1,22$)	5,82 ($\pm 2,2$)	0,406	0,932	0,131
Gyors	6,73 ($\pm 1,94$)	5,56 ($\pm 1,67$)	1,597	0,161	0,372
<i>Orsóhossz [s], median (IQR)</i>					
Lassú	1,11 (0,87-1,4)	1,01 (0,82-1,60)	1,596	0,161	0,372
Gyors	0,90 (0,85-1,51)	0,85 (0,75-0,91)	1,475	0,203	0,353
<i>Orsó közép amplitúdó [μV], median (IQR)</i>					
Lassú	2,30 (0,97-2,97)	2,49 (1,16-3,38)	0,741	0,680	0,215
Gyors	1,11 (0,76-2,17)	2,33 (1,93-2,90)	3,716	*0,003	0,579
<i>Orsó oszcillációs közép frekvencia [Hz], átlag (SD)</i>					
Lassú	11,21 ($\pm 0,61$)	11,01 ($\pm 0,77$)	0,845	0,591	0,238
Gyors	14,07 ($\pm 0,73$)	13,91 ($\pm 0,53$)	1,384	0,240	0,339

Megvizsgáltuk, hogy a nem, a kor, a gyógyszereszedés, a hangulati állapot, a HY illetve a motoros tünetek súlyossága Parkinson betegekben mennyire befolyásolhatja az orsók paramétereit. Eredményeink alapján a férfiak ($n=21$) gyors orsóinak közép amplitúdója szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nők esetében ($n=17$) (*median* $1,70 \mu V$ ($1,03-2,90$) és *median* $2,94 \mu V$ ($1,94-3,82$), $F= 3,048$, $*p=0,010$, $\eta^2=0,563$). Az életkorral és a hangulati állapottal (BDI) nem észleltünk markáns összefüggést a mintánkban. A PK csoportban sem a levodopa, sem a dopamin-agonisták esetében nem észleltünk szignifikáns összefüggést az orsóparaméterekkel. A gyors orsó sűrűségének vizsgálata során nagyobb értéket észleltünk benzodiazepin használat mellett az N3 alvás során (*részleges korreláció* $r=-0,499$ $*p=0,04$), s alacsonyabbat magasabb UPDRS-III pontszám mellett az N2+N3 alvásban mérve (*részleges korreláció* $r=-0,489$, $p=0,055$). A HY stádium és az orsóparaméterek között nem találtunk markáns összefüggést.

4.8. A lassú orsó paramétereit és a kognitív teljesítmény közti összefüggések a PK és az EK csoportban

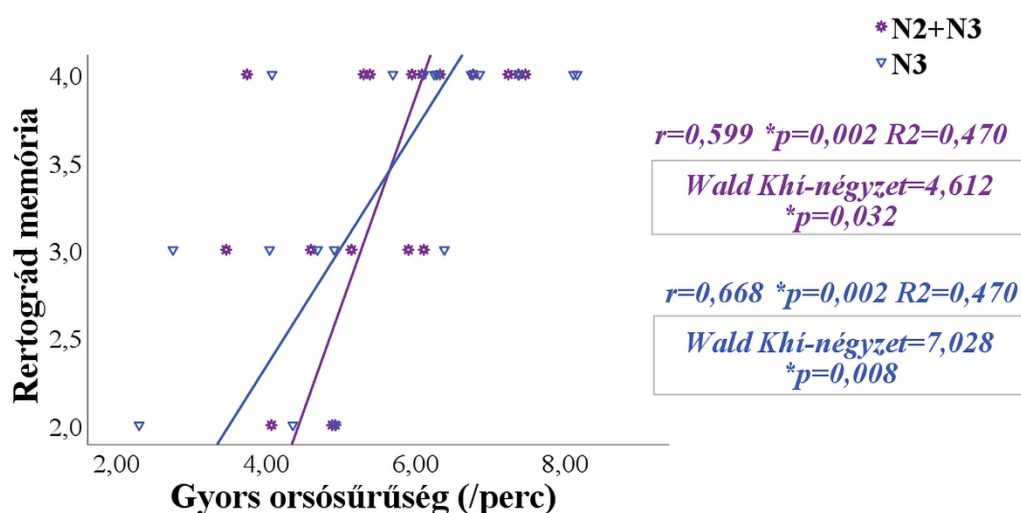
Az EK csoportban az AKV pontszám negatív korrelációt mutatott a lassú orsó sűrűségével és hosszával az N2+N3 alvás alatt mérve (*Spearman* $r=-0,544$, $*p=0,019$, $R^2=0,240$ és *Spearman* $r=-0,624$, $*p=0,006$, $R^2=0,219$) és külön az N2-ben is (*Spearman* $r=-0,556$, $p=0,017$, $R^2=0,268$ és *Spearman* $r=-0,594$ $p=0,009$, $R^2=0,192$). Szintén egészségeseknél a hosszabb idejű lassú orsóhoz gyengébb teljesítmény társult a késleltetett felidézés részfeladatban mind az N2+N3-ban (*Spearman* $r=-0,540$, $*p=0,021$, $R^2=0,193$) mind az N2 alvás során (*Spearman* $r=-0,512$, $p=0,030$, $R^2=0,206$) (15. ábra). Ezen eltéréseket a PK csoportban nem figyeltük meg.



15. ábra A lassú orsó tulajdonságai és a kognitív teljesítmény közötti szignifikáns összefüggések az EK csoportban. Módszer: Spearman korreláció. A szignifikanciát $p<0,05$ -nél állapítottuk meg. AKV – Addenbrooke kognitív vizsgálat; EK – egészséges kontroll; n – esetszám; s – másodperc.

4.9. A gyors orsó paraméterei és a kognitív teljesítmény közti összefüggések a PK és az EK csoportban

Az EK csoportban a gyors orsók percenkénti száma pozitívan korrelált a retrograd memória részfeladat során elért eredménnyel az N2+N3 alvásban (Spearman $r=0,599$, $*p=0,009$, $R^2=0,292$, ORL: Wald Ké-négyzet= 4,612, $*p=0,032$, OR= 3,030 [95%CI=1,102-8,332]) és az N3-ban is (Spearman $r=0,668$, $*p=0,002$, $R^2=0,470$, ORL: Wald Ké-négyzet= 7,028, $*p=0,008$, OR= 3,262, [95%CI=1,361-7,819]) (16. ábra). Ezt az összefüggést a PK csoportban nem láttuk.

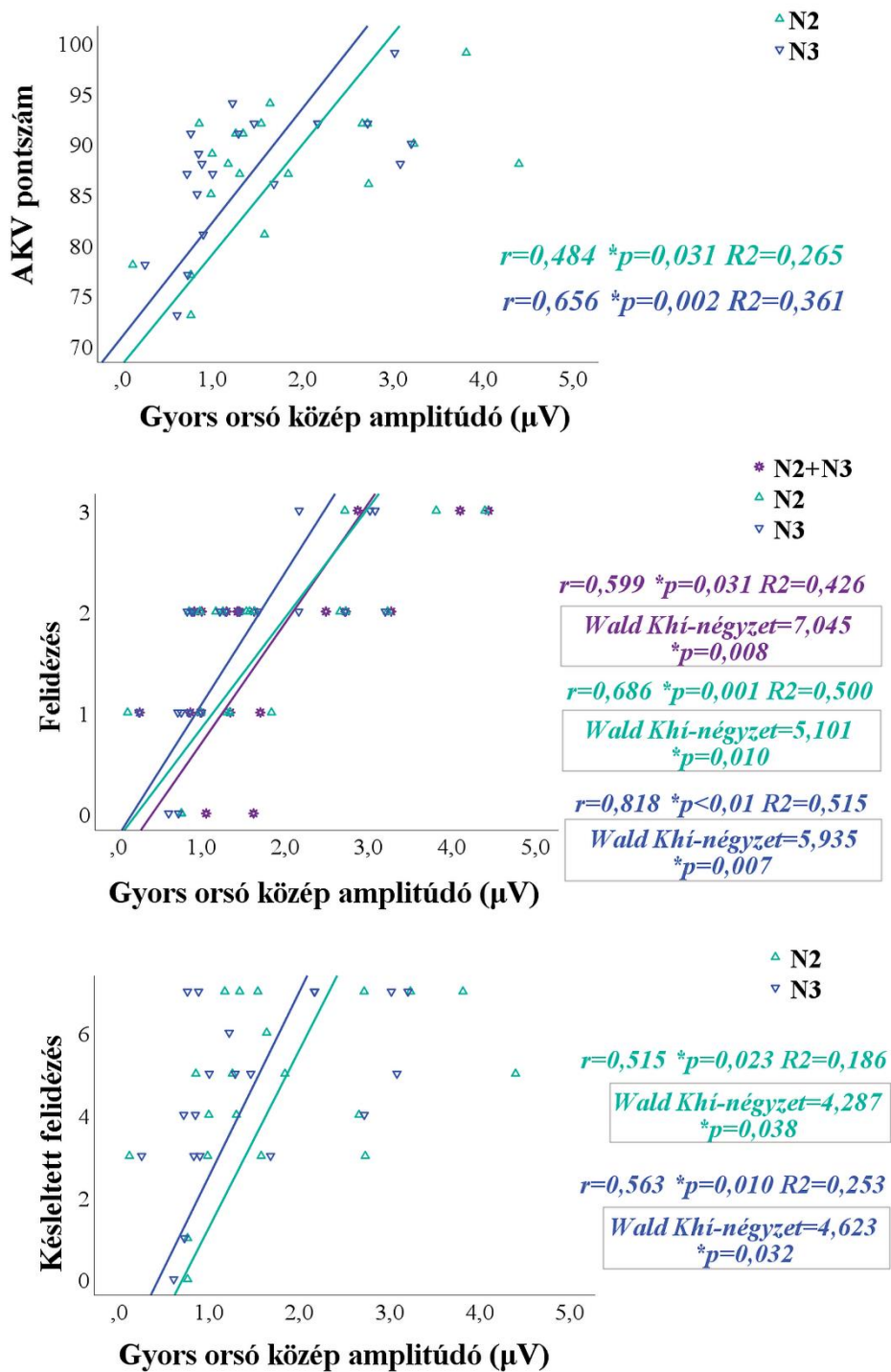


16. ábra: A gyors orsósűrűség és retrograd memória közötti összefüggés az EK csoportban. Módszer: Spearman korreláció. A keretben az ordinális regressziós vizsgálatok (OLR) eredményei. A szignifikanciát $p<0,05$ -nél állapítottuk meg. EK – egészséges kontroll; n – esetszám.

A PK csoportban szignifikáns összefüggéseket találtunk a gyors orsó középamplitúdó és a kognitív teljesítmény között (különösen a memóriafeladatok esetében). A gyors orsók közép amplitúdójának nagysága pozitívan korrelált az AKV pontszámmal N2 (Spearman $r=0,484$, $*p=0,031$, $R^2=0,265$) és N3 alvásban is (Spearman $r=0,656$, $*p=0,002$, $R^2=0,361$ az N3-ban). N3 alvásban vizsgálva nagyobb amplitúdó jobb memóriateljesítménnyel társult (Spearman $r=0,516$, $*p=0,020$, $R^2=0,235$), de

egyértelmű kapcsolat feltételezhető a felidézés (recall) részfeladatban elért pontszám és az amplitúdó között is N2+N3-ban is (*Spearman* $r=0,599$, $*p=0,005$, $R^2=0,426$), N2-ben (*Spearman* $r=0,686$, $*p=0,001$, $R^2=0,50$) valamint az N3 alvás során is (*Spearman* $r=0,818$, $*p<0,001$, $R^2=0,516$). Szignifikáns korreláció mutatkozott az amplitúdó és a késleltetett felidézés között is, melyet az N2-ben (*Spearman* $r=0,505$, $*p=0,023$, $R^2=0,186$), valamint az N3 alvásban is megfigyeltünk (*Spearman* $r=0,563$, $*p=0,010$, $R^2=0,253$). (17. ábra)

A PK csoportban az RBD+ és RBD- alcsoportok közötti összehasonlító elemzés során a gyors és lassú orsókat illetően nem találtunk szignifikáns különbséget sem az N2+N3 alvásban, sem külön az N2-ban vagy N3-ban. A TD és AR altípusok összehasonlító vizsgálata esetében szintén nem tudtunk markáns eltérést igazolni a két csoportban megjelenő orsózási aktivitást illetően.



17. ábra: A gyors orsó közép amplitúdó és a kognitív teljesítmény közötti szignifikáns összefüggések a PK csoportban. Módszer: Spearman korreláció ; a keretben az ordinális regressziós vizsgálatok (OLR) eredményei. A szignifikanciát $p<0,05$ -nél állapítottuk meg. AKV – Addenbrooke kognitív vizsgálat; PK – Parkinson-kór; n – esetszám; μV – mikrovolt.

5. Megbeszélés

A PK egy világszerte sokakat érintő neurodegeneratív kórkép, melynek oki terápiája egyelőre nem ismert. Korábban tisztán mozgászavarnak gondolták, a tudomány és idő előrehaladtával azonban számos, nem-motoros tünet meglétét kezdték hangsúlyozni, melyek, amellet, hogy a betegek mindennapjait megnehezítik, sok esetben a motoros tünetek megjelenését évekkel megelőzik (27,31,32,34–36,40). Mindennek ellenére a PK jelenlegi klinikai diagnózisa a típusos motoros tünetek meglétén alapul (78), a pre-motoros tünetek egyelőre nem képezik a diagnosztikai kritériumrendszer alapját, így a betegség a pre-motoros, korai stádiumban nem diagnosztizálható. Ennek eredménye, hogy a klinikai diagnózis megállapításakor a patológiai folyamatok már kiterjedtek, számos struktúra mellett a dopaminerg neuronok nagy százaléka károsodott, csökkentve ezzel egy esetleges oki terápia hatékonyságát (66). A mielőbbi diagnózis egy esetleges oki kezelés megtervezését tenné lehetővé, emiatt a korai és specifikus biomarkerek keresése PK-ban napjainkban nagy klinikai jelentőséggel bír.

Az alvás szerkezetének megváltozása, és az alvászavarok a neurodegeneratív betegségek gyakori, és sok esetben korai tünetei, mely PK esetében is jellemző (32,215,216). A PK-ra típusos korai alvásszerkezeti eltérések biomarker szerepet játszhatnak, emellet az alvás vizsgálata amiatt is fontos, mert kulcsszerepet játszik a memóriakonzolidációban, és kiemelkedő szerepét feltételezik a neurodegeneratív folyamatok kialakulásában és/vagy progressziójában is (179,181–183,217,218). A Parkinson betegek a motoros tünetek megjelenésekor, tehát a klinikailag megnevezett korai betegségstádiumban általában nem mutatják a MaKD jeleit, főleg az egzekutív funkciót érintő minor eltérések jellemzők (pl. verbális fluencia). A betegség progressziójával azonban a későbbi MaKD kialakulásának esélye fokozott, a betegek legalább 2/3-át érinti kb. 20 év elteltével. Ennek háttérében a patológiai folyamatok progressziója mellett az alvásszerkezet romlásának oki szerepe sem elhanyagolható (27,66,219).

Az alvásmintázatunk életünk során nem állandó, folyamatosan változhat, melyet több tényező is befolyásol. Korral az alvás feltöredezik, a mikroébredések száma nő, csökken az alvásidő, a mélyalvás, a REM-alvás hossza s növekszik a felületes alvás mennyisége (100,101). Ezzel parallel, vizsgálatunk során mi is megfigyeltük a LHA

időtartamának korral jelentkező csökkenését, bár eredményünk nem volt szignifikáns. Ez utóbbi oka lehet a beválasztott alanyok relatíve szűk életkortartománya. Az alvási orsók elemzése során mintánkban a kor előrehaladtával tendenciózus gyors orsósűrűség csökkenést láttunk, mely ugyancsak korrelál a korábbi irodalmi adatokkal (134). Egyéb orsó paraméterek tekintetében a kor függvényében nem észleltünk eltérést, mely szintén betudható a szűk kormintának. Mintánkban, hasonlóan az irodalmi adatokhoz (101) igazoltuk, hogy a férfiak általánosságban felületesebben alszanak a nőknél, s gyors orsóik középamplitúdója is markánsan alacsonyabb, mely szintén ismert az eddigi vizsgálatok eredményei alapján (134). Ezen elvek alapján a kor és a nem tényezőket a vizsgálatunkban, mint súlyozó tényezőket alkalmaztuk, hogy eredményeink ezek hatásaitól függetlenek legyenek.

Parkinson betegek körében számos korábbi tanulmány vizsgálta az alvás szerkezeti összetételének megváltozását, melyből nemrég egy összefoglaló metaanalízis is készült (197). A vizsgálatunkba bevont PK betegek esetében ezzel paralel eredményeket kaptunk, mi szerint a kontrollokkal összehasonlítva szignifikánsan rövidebb alvásidőt, mélyalvást és REM alvást észleltünk, míg a felületes alvás (N2), és az elalvást követő ébrenlét összesített ideje markánsan hosszabbnak mutatkozott.

Az alvás és memóriakonzolidáció közötti összefüggéseket régóta vizsgálják (139), s napjainkban igazolt az alvás aktív szerepe az információk feldolgozásában. Az éjszakai alvás első szakaszában jellemző NREM lenne felelős döntően a deklaratív, a második felében domináló REM alvás pedig a nem-deklaratív tartalmak feldolgozásáért (97,166,167,170,220,221). Az alvás programjának megszervezése, az egyes stádiumok egymásutánisága, ciklusossága azonban ugyanolyan fontossággal bír az emlékek feldolgozásában, ugyanis a LHA alatt történik a szerzett információk ismételt reaktiválása, valamint a hosszútávú memóriába integrálása, melyet a REM-alvás alatti szinaptikus konzolidációs folyamat stabilizál (szekvenciális hipotézis) (97,141,142,176). Parkinson betegek körében ugyanakkor kevés tanulmány született az alvásparaméterek és a kognitív teljesítmény összefüggéseinek részletes vizsgálatára. A munkamemória vizsgálata során igazolták, hogy a teljesítmény az éjszakai alvást követően javult dopaminnal kezelt Parkinson betegek esetében, továbbá a betegek javulása korrelált a LHA mennyiségével (222,223). Vizsgálatunk során, bár betegcsoportunkban a LHA hossza szignifikánsan csökkent, a korrelációs vizsgálatok

nem tártak fel szignifikáns kapcsolatot a mélyalvás hossza és kognitív összteljesítmény, valamint részteljesítmények között. Ennek magyarázata lehet, hogy a neuropszichológiai felmérésünk a betegek esetében sem MaKD-t, sem a deklaratív memória kifejezett érintettségét nem igazolta, minor eltéréseket mutatott a verbális fluencia (fonémikus és szemantikus) kifejezett involváltságával. A mélyalvással ellentétben a teljes mintában elvégzett elemzéseink jobb teljesítményt igazoltak mind a fonémikus, mind a szemantikus fluencia feladatokban rövidebb felületes alvás (N2) és hosszabb REM alvás mellett. Mindezt a PK csoportban regressziós vizsgálatokkal támasztottuk alá, ez alapján az egzekutív funkciót reprezentáló fonémikus fluencia teljesítmény az N2 hossz növekedésével szignifikánsan, a REM alvás hosszának rövidülésével pedig közel szignifikánsan csökkent. Ez az eredmény megerősíteni látszik a REM-alvásszerepét az egzekutív tartalmak rögzülésében, mely a korai PK kognitív profiljának meghatározója. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a hosszabb REM alvás javítja az egzekutív funkciót (224), valamint a REM alvás csökkenésével gyorsabb kognitív hanyatlást igazoltak idős személyeken elvégzett követéses vizsgálatok alkalmával (Trail Making B teszt és módosított MMS alapján) (225). További állatkísérletek és humánvizsgálatok is igazolták a REM alvás alapvető szerepét számos memóriafolyamatban, mint pl. a procedurális, a szemantikus és epizodikus memóriában, valamint az emóciók feldolgozásában (163–165,171,226–231). A REM-alvás romlása PK-ban az alvászavarok korai és szembetűnő jelének tekinthető. Alvászavarban szenvedő Parkinson betegek központi idegrendszeri boncolása megerősítette az alpha-synuclein lerakódását azon agytörzsi magvakban (190), melyek a REM és NREM alvási hálózatok kulcsfontosságú központjai, hasonlóan, mint RBD-ben (232–235). Az RBD egy paraszomnia, melynek jellemzői az élénk álmok megélése, alvás alatti akár komplex mozgássorok, kiabálás, valamint a REM-hez társult izomatónia hiánya (192). Az RBD, amellett, hogy számos más betegséghez társulhat, megjelenhet idiopátiás RBD formájában (iRBD), mely esetben a neurodegeneratív betegséggé (többségében alpha-synucleinopátiává) konvertálódási ráta nagyon magas (~90%). Emiatt az iRBD a Parkinson-kór prodromális fázisának tekinthető (27,191,194). Egy friss metaanalízis eredményei szerint az RBD megléte negatív hatással bírhat a Parkinson betegek kognitív teljesítményére (196). Mintánkban 10 esetben igazoltuk a RBD jelenlétét, mely betegek esetében szignifikánsan rövidebb mélyalvás időtartamot mértünk, de nem láttunk különbséget a kognitív teljesítmény összehasonlítása során. A

diszkrepancia magyarázható az alacsony esetszámunkkal, illetve azzal, hogy betegeink még korai, MaKD-et nem mutató fázisban voltak ellentétben a metaanalízisbe beválasztott betegpopulációval, melyek esetében a betegség fennállási ideje hosszabb volt. Az RBD szerepét vizsgálva a PK progressziójában és a MaKD korai megjelenésében nemcsak az RBD megléte, hanem az elsődleges észlelés időpontja is nagy jelentőséggel bírhat. Egy, a fentiekben részletezett eset-kontroll tanulmány alátámasztotta, hogy az általuk vélt „body-first” típusú PK esetében az RBD kialakulása a motoros tüneteket megelőzi, melyben a korai MaKD kialakulása is valószínűbb, mint a „brain-first” indulású esetekben, ahol az RBD a motoros tünetek megjelenését követi (73). A szerzők a két típust nem azonosították a klinikailag ismert TD és AR Parkinson altípussal, habár logikus lenne a „body first” indulású AR PK megjelölés, mely altípusban az RBD megjelenése a motoros tünetek kezdete előtti időszakra tehető, s jellemző a kiterjedt patológiai terjedés, valamint a progresszív tüneti kép, szemben a TD formával, mely inkább a „brain first” indulású típussal hozható párhuzamba (21,41–44). Vizsgálatunkban a két altípus alvásparamétereit és kognitív teljesítménye között nem találtunk markáns különbséget, bár az AR típusban észlelt REM csökkenési tendencia megerősítheti a fenti felvetést, mely a REM generátorok korai érintettségére utal, megalapozva ezzel egy esetleges későbbi progresszívabb romlást. Ezen összefüggések vizsgálatára mintaszámunk nem elégséges, további, nagyobb esetszámú elemzések elvégzése ajánlott lehet.

Az eddigi eredményeink mellett felmerült, hogy amennyiben a mélyalvás időtartama nem is, de annak minősége, vagyis az alvási orsózás aktivitása befolyásolhatja-e a kognitív teljesítményt MaKD-ben nem szenvedő Parkinson betegek esetében. PK-ban eddig kevés tanulmány vizsgálta a NREM alvásban megjelenő alvási orsók részletes paramétereit. Többségükben vizuális detektálási módszert alkalmaztak, az orsó típusokat nem különböztették meg, a kognitív funkcióban betöltött szerepüket nem elemezték (199–206). (2. táblázat) Vizsgálatunkban 2-3-szor nagyobb lassú- és gyors orsósűrűséget mértünk a PK és EK csoportban is, korábban közölt nagy esetszámú vizsgálatok eredményeivel ellentétben, melynek háttérében metodológiai különbséget feltételezünk (134,236,237). Az általunk talált nagyobb orsósűrűség valószínűleg az automatizált IAM orsódetektálási módszer alkalmazásával is összefügg, melyben az orsók detektálása az egyéni amplitúdó és frekvenciatartományok alapján történik, mely

érzékenyebbé teszi az automatikus orsó detektálást (212,213). Christensen és mtsai szintén automatizált detektálási módszert alkalmaztak az egyik tanulmányuk során, melyben az eredményeinkhez hasonló orsósűrűség értékeket találtak (199). Munkánk további módszertani sajátága, hogy a két orsótípust eltérő kérgi areák felett külön vizsgáltuk. A korábbi PK-ban végzett vizsgálatok alacsonyabb orsósűrűséget találtak (203,206), melyet analízisünk során nem tudtunk megerősíteni, ezzel ellentétben PK csoportunkban hasonló lassú és gyors orsósűrűséget detektáltunk, mint kontrolljaink esetében. Az eltérő eredményeinket szintén a fenti metodológiai különbségekkel magyarázhatjuk. Ellentétben Christensen és mtsai eredményeivel (206) vizsgálatunk során szintén nem találtunk szignifikáns eltérést a Parkinson betegek lassú és gyors orsóinak hosszát és oszcillációs frekvencia tartományát illetően a kontrollokéval összehasonlítva. Az orsó amplitúdó vizsgálata során szignifikánsan alacsonyabb amplitúdó értékeket mértünk a Parkinson betegek gyors orsói esetében, mely ellentétben áll azzal, hogy korábban Christensen és mtsai nagyobb csúcsok közötti amplitúdókat találtak (206). A diszkrepancia hátterében szintén módszertani különbségeket feltételezünk. Vizsgálatunkban ugyanis automatizált, egyedileg illesztett orsódetektáló módszert használtunk szemben a korábbi vizsgálatban alkalmazott vizuális detektálási módszerrel. Összességében ezek alapján úgy gondoljuk, hogy a gyors alvási orsó amplitúdójának csökkenése egy új biomarker lehet a PK betegség korai stádiumában.

A NREM alvás során megjelenő alvási orsók, amellet, hogy stabilizálják a NREM alvást, vélhetően központi szerepet játszanak az emlékek feldolgozásában az aktív rendszerek konszolidációs folyamatának részeként (97,143–148). Ezt az aktív szerepet megerősítheti, hogy kontroll csoportunkban a gyors orsósűrűség csökkenésével a retrograd memóriateljesítmény romlását figyeltük meg mind a mélyalvás, mind az N2 alvásban vizsgálva. Több vizsgálat is megerősítette az alvás stabilizáló hatását a gyenge memória tartalmakra, melynek hátterében a NREM alvás alatti nagyobb orsó sűrűséget valószínűsítik (238,239). Ezen túlmenően részletesebb elemzéseink a PK csoportban egyértelmű pozitív korrelációt igazoltak a gyors orsó amplitúdó nagysága és a globális kognitív funkció, a memória, a felidézés és a késleltetett felidézés részfeladatok során nyújtott teljesítmény között. Ez összhangban áll azon korábbi követéses vizsgálat eredményeivel, mely szerint a kisebb orsó amplitúdó összefüggésbe hozható a későbbi kognitív hanyatlással PK-ban. Ennek alapja, hogy a kiindulási mérések során

szignifikánsan kisebb orsó amplitúdót mértek azon PK betegek esetében, akik később MaKD jeleit mutatták ellentétben azokkal, akiknél később a deficit nem alakult ki (203). Eredményeink alapján feltételezzük a gyors orsók szerepét az alvásfüggő memória konszolidációban, valamint PK-ban a gyors orsó amplitúdócsökkenésének szerepét a betegség későbbi stádiumában kialakuló jelentős kognitív hanyatlásban, különös tekintettel a deklaratív memória érintettségére. Ezen elméletet egy 22 vizsgálatot feldolgozó nagy metaanalízis is megerősíti, mely robusztus összefüggést igazolt az orsó amplitúdó nagysága és az általános kognitív képességek között (240).

Bár a lassú orsók szerepe az információk feldolgozásában egyelőre kevésbé tisztázott, az EK csoportban az orsósűrűség és orsóhossz növekedésével észlelt globális kognitív teljesítményromlás, valamint az orsóhossz növekedésével megfigyelt további romlás a késleltetett felidőzésben valószínűsítheti a lassú orsók szerepét a memóriefolyamatokban. A lassú orsó sűrűségváltozásának hatása a globális kognitív teljesítményváltozásra egyelőre nem világos, de az orsóhossz esetében talált összefüggések összhangban állnak egy korábbi átfogó metaanalízis eredményeivel, mely feltételezi lassú orsóhossz és a kognitív teljesítmény közötti összefüggéseket (240).

Fontos, hogy a lassú orsó paramétereinek megváltozása és kognitív funkció közötti összefüggéseket vizsgálatunkban csak az N2 alvásban megjelenő orsók esetében tudtuk igazolni, a LHA-ban ez az eredmény nem volt szignifikáns. Emellett a gyors orsó amplitúdóváltozásai és kognitív teljesítmény közötti összefüggések mind az N2 alvásban, mind a LHA-ban megjelenő orsók esetében is szignifikánsnak bizonyultak. Az N2 alvás memória konszolidációban betöltött szerepe napjainkig is kérdéses, az erre irányuló célzott vizsgálatok száma alacsony, bár az N2 alatti orsózási aktivitást összefüggésbe hozták az asszociatív tanulási feladatok teljesítményével (175), de nem a deklaratív memóriatartalmak feldolgozásával (174). Eredményeink megerősíthetik az N2 szerepét a memória konszolidációs folyamatokban, feltételezzük, hogy a gyors orsóamplitúdó nagysága pozitívan, a lassú orsózási aktivitás negatívan befolyásolja a globális kognitív teljesítményt.

Irodalmi adatok szólnak amellet, hogy az orsó amplitúdóváltozása pozitívan korrelál az agykéreg megfogyatkozásának mértékével (241). Feltételezhető, hogy az orsó amplitúdó csökkenése MaKD-et nem mutató Parkinson betegek esetében a kérgi vastagság változásából származhat. Mindkét orsó típus aktivitását kimutatták a bal

insularis és elülső cingularis kéreg felett. Míg a gyors orsó emellett kiterjedt agykérgi területek aktivitásával korrelál, mint a senso-motoros kéreg, a supplementer motoros area valamint a motoros cingularis kéreg egy része, a lassú orsó főként a frontális kéreg aktivitásával mutatott összefüggéseket (131,135,136). A korai stádiumban lévő PK-ban többek között a bal insularis és cingularis kéreg egy részének kérgi vastagságcsökkenését mutatták ki (242), mely magyarázatot adhat az általunk észlelt gyors orsó amplitúdócsökkenésére. Eredményeink tehát arra utalnak, hogy nem csak a kérgi vastagság csökkenése, hanem a gyors orsó amplitúdóváltozása is a motoros tünetek előtti stádium vagy a korai PK biomarkere lehet.

Az alvászavarok kulcsfontosságú szerepet játszhatnak a neurodegeneratív folyamatok előrehaladásában is. PK-ban a megváltozott alvásszerkezet és a RBD mellett az óragének megváltozott expressziója is a circadian ritmus diszregulációját eredményezheti(243). Következésképpen számos tényező megzavarhatja az alvás természetes működését, mely a mélyalvás során aktív glimfatikus rendszer működészavarát eredményezheti, csökkentve ezzel a neurotoxikus fehérjék központi idegrendszerből való eliminációját, növelve ezzel a neurodegeneráció mértékét (179,181–183,217). Az eddigi kutatások meggyőző bizonyítékot találtak arra, hogy a béta-amyloid fehérjék a glimfatikus rendszeren keresztül távoznak a központi idegrendszerből Alzheimer-kór esetében (180), mely felfedezés ígéretes lehet a PK-ra nézve is. A PK-ban ismert a LHA alvás csökkenése, mely a fentiek szerint fontos szerepet kap az alpha-synuclein aggregátumok eltávolításában. Ezt alátámasztja, hogy egyes Parkinson betegek esetében megfigyelték az alvás utáni motoros javulást, bár az alvássalőny és a glimfatikus rendszer működése közötti közvetlen kapcsolatot PK-ban nem igazolták (244,245). Az alvászavarok és a betegség progressziójára utalnak azok a vizsgálatok is, melyek azt mutatják, hogy a LHA hossza fordítottan arányos a PK motoros progressziójával, és hogy a rosszabb alvásminőség gyorsabb járásromlást jelezhet (246,247).

A gyógyszerek az alvásra gyakorolt hatásának megfigyelése nem volt vizsgálatunk elsődleges célja, ugyanakkor Parkinson betegek vizsgálata gyógyszereik elhagyásával nem etikus. Mind az alvásparaméterek, mind az alvási orsók vizsgálata alkalmával a csoport összehasonlítások során a gyógyszeres terápiát (levodopa, ropinirol és benzodiazepin esetében), mint súlyozó tényezőt alkalmaztuk. A levodopa alvás befolyásoló hatását tekintve korábbi tanulmányok alapján számos, egymásnak

ellentmondó eredmény született (248–250). Egy metaanalízis eredménye alapján nagyobb levodopa napi dózis mellett hosszabb alvás utáni ébrenlétet, REM latenciát valamint csökkent alvási időt regisztráltak (197). Ez nem feltétlen a gyógyszer alvásra gyakorolt hatását tükrözi, hiszen előrehaladott Parkinson betegségben a betegek vélhetően nagyobb levodopa dózist szednek, melytől függetlenül, az alapfolyamatok előrehaladtával az alvás progresszív romlását is látjuk. Vizsgálatunkban az alvás paraméterek összehasonlító vizsgálata esetében egyik gyógyszernek sem volt szignifikáns hatása az eredmények alakulására. A levodopa napi dózisének emelésével a PK csoportban jobb teljesítmény figyeltünk meg az egzekutív funkciót felmérő alfeladatok során. Az alvási orsók esetében több irodalmi adat szól amellett, hogy a dopaminerg terápia befolyásolja az orsók megjelenését. Egy korábbi vizsgálat eredményei alapján az 1-2 hónapos levodopa szubsztitúciós (3-4 g/nap) kezelést követően magasabb orsó indexet (a teljes orsó hossz és N2 szakasz közti arány) detektáltak parkinsonismusban szenvedő betegek esetében. Ebben a vizsgálatban azonban a parkinsonismust nem definiálták, továbbá kontrollokkal nem történt összehasonlítás (205). Egy nemrégiben megjelent tanulmány során egészségesekben orsóamplitúdó emelkedést figyeltek meg levopoda szedése mellett (251). Elemzéseink során nem találtunk arra utaló eredményt, hogy a levodopa vagy ropinirol használat befolyásolná a lassú, illetve gyors orsók paramétereit. Benzodiazepin használata mellett a mélyalvásban nagyobb gyors orsósűrűséget mértünk. Legjobb tudomásunk szerint további vizsgálatot nem ismerünk, mely az alvási orsó paramétereit és a dopaminerg szerek közötti összefüggéseket bemutatta volna. Összességében úgy gondoljuk, hogy eredményeinket a betegek gyógyszerzedése döntően nem befolyásolta.

Az alvásproblémák, a korai kognitív érintettség, a későbbi kognitív progresszió jól ismertek PK-ban, de a köztük lévő kapcsolat nem egyértelműen bizonyított. Eredményeink arra utalnak, hogy a korai PK-ban a REM-alvás csökkenés és az egzekutív diszfunkció között ok-okozati kapcsolat feltételezhető, mely eddig még nem került leírásra. PK-ban emellett a NREM alvás alatt gyors orsó amplitúdócsökkenése várható, mely összefüggést mutat a globális kognitív teljesítménnyel, memória funkciókkal, s egyben a deklaratív memória későbbi romlását is előre jelezheti. Eredményeink megerősítik általánosságban is a gyors alvási orsók memóriakonzolidációban betöltött szerepét, nem csak a mélyalvás, hanem az N2 alvás során megjelenő orsók esetében is.

A lassú alvási orsó szerepe továbbra is kérdéses, de feltételezzük, hogy az orsóparaméterek a gyors orsóhoz viszonyítva ellentétes irányban változhatnak. Összességében úgy gondoljuk, az alvás makrostruktúrájának vizsgálata különösen a REM-alvás és alvási orsók megváltozásának felismerése döntő fontosságú lehet a korai Parkinson betegségben, ami segíthet a mielőbbi diagnosztikában, valamint lehetőséget biztosíthat a kognitív romlás enyhítésére irányuló terápiás beavatkozásokra, és a bekövetkező neurodegeneráció esetleges mérséklésére.

Kutatásunk limitációi

Nagyobb esetszám alkalmazásával egyes elemzésünk esetében szignifikánsabb eredményeket kaphattunk volna, ugyanakkor a szakirodalomban PK-ban talált legtöbb, polysomnographiát (PSG) alkalmazó alvásvizsgálat átlagos esetszáma 15-25 körüli volt, így vizsgálatunkban a PK és EK csoportjaink mintamérete is megfelelőnek tekinthető. A korábbi alvásvizsgálatok emellett 2-4 EEG elektródával elvégzett PSG-t alkalmaztak, míg vizsgálatunkban 24 órás, 18 csatornás EEG felvételeket elemeztünk. Az orsóanalízis esetében, bár kisebb esetszámmal dolgoztunk, a nagymennyiségű adatainak feldolgozása, tekintettel az érdemi irodalmi adatok hiányára, szintén megfelelőnek tekinthető. A betegpopuláció esetében a vizsgálat elvégzését az elektródák viseléséből adódó problémák is nehezítették, az értékelhetetlen EEG-felvételek szintén csökkentették a mintaméretet. Bár statisztikai elemzésünkben az anti-parkinson gyógyszerek szedését súlyozó tényezőként vettük figyelembe, s eredményeinket ezektől ily módon függetlenítettük, e gyógyszereknek az alvásra és a kognitív teljesítményre gyakorolt esetleges komplex hatásai bonyolíthatják a vizsgálati eredmények magyarázatát. A gyógyszerek abbahagyása az alvásvizsgálat idejére azonban nem kivitelezhető ebben a betegpopulációban.

6. Következtetések

- Az alvászavarok gyakorisága és az alvás szerkezetének megváltozása PK-ban szükségessé teszi az alvás makrostruktúrájának elemzését, melyre a 24 órás Holter-EEG poligráfias vizsgálat alkalmas.
- Az alvásszerkezet megváltozása fontos szerepet játszhat a kognitív mintázat kialakulásában korai PK esetén és a későbbi MaKD megjelenésében.
- A korai lerövidült REM-alvás hossz hatással lehet az egzekutív funkció, ezen belül is a fonémikus fluencia területén nyújtott teljesítményre, mely a korai PK jellemző tünete.
- Az alvás struktúra mellett a gyors orsók paraméterei is megváltoznak PK-ban, mely korai biomarkerként segíthet a betegség mielőbbi diagnosztizálásában.
- Orsódetektálásra PK-ban az IAM automatizált módszer jól használható.
- A NREM alvásban szerepet játszó gyors alvási orsó amplitúdó csökkenése a deklaratív memória teljesítmény romlásának hátterében állhat, mely előre jelezheti a későbbi major kognitív deficit kialakulását PK-ban.
- Az EK csoportban kapott eredményeink arra utalnak, hogy a lassú orsó paraméterek (különösen az N2 alvásban) a gyors orsókéval ellentétes változása szerepet játszhat a memória folyamatokban.
- Eredményeink hozzájárulhatnak az N2 alvás memória konszolidációban betöltött szerepének megerősítéséhez.
- Az így igazoltmegváltozott alvásstruktúra javítására irányuló esetleges terápiás beavatkozásnak hatása lehet a későbbi kognitív hanyatlás megelőzésében PK-ban.

Új eredmények:

- A korai PK-ban jellemző kognitív mintázat, az egzekutív funkciózavar hátterében a REM-alvás csökkenése oki tényező lehet, mely összefüggés PK-ban még nem került leírásra.
- A PK-ban igazolható gyors alvási orsó amplitúdó csökkenés biomarker szerepet tölthet be a betegség korai diagnosztikájában.

7. Összefoglalás

A Parkinson-kór (PK) az egyik leggyakoribb neurodegeneratív betegség, melynek oki terápiája nem ismert. Az alvászavar megjelenése az egyik legjellemzőbb, a klinikai diagnózishoz releváns motoros tüneteket megelőző nem-motoros tünet. A korai stádiumot az egzekutív diszfunkció jellemzi, azonban a betegség progressziójával a major kognitív deficit kialakulása gyakori. Az alvás memóriafolyamatokban betöltött szerepét régóta feltételezik és vizsgálják, emiatt ennek célzott vizsgálata Parkinson betegek esetében is hasznos lehet. Vizsgálatunk során teljeskörű klinikai kivizsgáláson átesett 25 Parkinson beteg és 20 egészséges, korban illő kontroll személy 8 órás éjszakai electroencephalográfiás (EEG) felvételeit és kognitív teljesítményét elemeztük. Elsőként vizuális alvás-EEG elemzés kapcsán az alvás makrostrukturális változásait, és ezeknek a kognitív teljesítménnyel való összefüggéseit elemeztük. Vizsgálatunkat ezután automatizált orsódetektlási módszert használva az alvási orsók paramétereinek részletesebb analízisével folytattuk, majd a kapott értékekkel az alvási orsók memóriafolyamatokban való esetleges szerepét elemeztük. Eredményeinkkel megerősítettük, hogy PK-ban szignifikánsan csökken a mélyalvás és a gyors szemmozgással járó (REM) alvás hossza, nő a felületes alvás időtartama, emellett csökken a NREM alvásban megjelenő gyors alvási orsók közép amplitúdója. A kognitív teljesítménnyel való összefüggések vizsgálata során mind a REM alváshossz és fonémikus fluencia között, mind a gyors orsó amplitúdó nagysága és a megjegyző memóriafunkciók között pozitív korrelációt igazoltunk. A kontroll csoportban az N2 alvásban vizsgált lassú orsósűrűség és orsóhossz növekedés fordítottan arányos volt a globális kognitív teljesítmény alakulásával.

A PK klinikai diagnózisa jelenleg a motoros tünetek meglétén alapul, amikor a patológiai folyamatok már kiterjedtek. Az alvás makrostrukturális elemzése már a korai stádiumban markáns eltéréseket mutat, mely biomarkerként funkcionálhat, valamint szerepet játszhat a PK-ban zajló patológiai folyamatok további romlásában. Emellett összefüggésben állhat a kognitív teljesítménnyel, illetve előre jelezheti annak későbbi romlását. Az alvászavarok esetében alkalmazott terápiás intervenció egy új lehetőséget nyújthat a későbbi kognitív progresszió csökkentésére. Eredményeink összességében megerősítik az alvás-EEG vizsgálatok fontosságát PK-ban, mely hozzájárulhat a háttérben zajló neurodegeneratív folyamatok jobb megértéséhez.

8. Summary

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases, which is still untreatable. The disturbances of sleep are prominent non-motor symptoms preceding the typical motor signs. The early stage is characterised by executive dysfunction, while with disease progression symptoms of major cognitive impairment might develop. As the role of sleep in memory consolidation has long been hypothesised and investigated, sleep-studies may also be useful in PD patients. We analysed 8-hour long nocturnal polygraphic electroencephalographic (EEG) recordings and cognitive performance of 25 Parkinson's patients and 20 age-matched healthy controls after clinical examinations. First, we observed the change of sleep macrostructure using visual sleep staging and analysed their association with cognitive performance. Then we used an automated spindle detection method to perform a more detailed analysis of sleep spindle parameters, and using these results we analysed the possible role of sleep spindles in memory processes.

Our results confirmed the decrease of slow-wave sleep and rapid eye-movement (REM) sleep duration and increase of light sleep amount in PD; in addition, the middle amplitude of fast sleep spindles in non-REM sleep is significantly lower in patients. Examining the associations with cognitive performance, a marked positive correlation was found between REM sleep duration and phonemic fluency, and between the middle amplitude of fast spindles in non-REM sleep and memory function. In the control group we found, that the density and duration of slow sleep spindles also correlated with changes in global cognitive performance particularly during N2 sleep.

The clinical diagnosis of PD is currently based on the presence of motor symptoms, although, pathological processes are already extended at this stage. The sleep macrostructural analysis in early stages has revealed marked abnormalities, which might be either biomarkers of neurodegenerative processes in PD or predictors and promoters of cognitive decline. Nevertheless, therapeutic intervention in sleep disorders may offer a new opportunity to reduce later cognitive progression.

Overall, our results confirm the importance of sleep EEG studies in PD, which may contribute to a better understanding of the underlying neurodegenerative processes.

9. Irodalomjegyzék

1. Garcia RP. Prehistoria de la enfermedad de Parkinson [Prehistory of Parkinson's Disease]. *Neurologia*. 2004;19(10):735–737.
2. Lanska DJ. Chapter 33 The history of movement disorders. *Handb Clin Neurol*. 2009 Jan 1;95(C):501–546.
3. Koehler PJ, Keyser A. Tremor in latin texts of dutch physicians: 16th-18th centuries. *Mov Disord*. 1997;12(5):798–806. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.870120531>
4. Parkinson J. NEUROPSYCHIATRY CLASSICS An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-36
5. Lees AJ. Unresolved issues relating to the Shaking Palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. *Mov Disord*. 2007;22(17):S327–334. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.21684>
6. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(3):S497–508. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.22028>
7. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839–840. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9278044/>
8. Guridi J, Lozano AM. A brief history of pallidotomy. *Neurosurgery*. 1997;41(5):1169–1183. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9361073/>
9. Browder J. Section of the fibers of the anterior limb of the internal capsule in parkinsonism. *Am J Surg*. 1948;75(1):264–268. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18918436/>
10. Horsley V. Remarks on the Surgery of the Central Nervous System. *Br Med J*. 1890;2(1562):1286–1292. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20753187/>

11. Klemme R. Surgical treatment of dystonia, paralysis agitans and athetosis. *Arch Neurol Psychiatry*. 1940;44:926.
12. Hornykiewicz O. L-DOPA: From a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. *Amin Acids*. 2002;23(1):65–70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00726-001-0111-9>
13. Coffey RJ. Deep Brain Stimulation Devices: A Brief Technical History and Review. *Artif Organs*. 2009;33(3):208–220. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1525-1594.2008.00620.x>
14. Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson’s disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2003;13(6):696–706. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14662371/>
15. Findley LJ, Gresty MA, Halmagyi GM. Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44(6):534. Available from: </pmc/articles/PMC491035/?report=abstract>
16. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427–442. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6067254/>
17. Hunker CJ, Abbs JH. Uniform frequency of parkinsonian resting tremor in the lips, jaw, tongue, and index finger. *Mov Disord*. 1990;5(1):71–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2296262/>
18. Hughes A, Daniel S, Lees A. Clinical manifestations of Parkinson disease. *Adv Neurol*. 1993;(60):595.
19. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*. 2016;86(15):1400–1407.
20. Scott RM, Brody JA, Schwab RS, Cooper IS. Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson’s disease. *Neurology*. 1970;20(7):710–714. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5463541/>
21. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in parkinson

- disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology*. 2009;73(3):206–212. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19620608/>
22. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients. *Neurology*. 1973;23(8):783–790. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4578348/>
 23. Palakurthi B, Burugupally SP. Postural Instability in Parkinson's Disease: A Review. *Brain Sci*. 2019;9(9):239. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540441/>
 24. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368–376. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/79/4/368>
 25. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020–1028. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.20213>
 26. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Hooloway R, Jankovic J, Kulisevcky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129–2170. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19025984/>
 27. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A Review of the Cognitive and Behavioral Sequelae of Parkinson's Disease: Relationship to Frontostriatal Circuitry. *Cogn Behav Neurol*. 2003;16:193–210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665819/>
 28. McDowd J, Hoffman L, Rozek E, Lyons KE, Pahwa R, Burns J, Kemper S.

- Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2011;25(2):210–225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21381827/>
29. Pettit L, Mccarthy M, Davenport R, Abrahams S. Edinburgh Research Explorer Heterogeneity of Letter Fluency Impairment and Executive Dysfunction in Parkinson's Disease Heterogeneity of Letter Fluency Impairment and Executive Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2013;19(9):986–994. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1355617713000829>
 30. El-Nazer R, Adler CH, Beach TG, Belden C, Artz J, Shill HA, Driver-Dunckley E, Mehta SH, Sabbagh MN, Serrano GE, Sue LI, Zamrini E, Benge JF. Regional Neuropathology Distribution and Verbal Fluency Impairments in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019; 65:73-78. Available from: [https://doi:10.1016/j.parkreldis.2019.05.014E](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.014E)
 31. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Vol. 18, *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group; 2017. p. 435–50. Available from: www.nature.com/nrn
 32. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Vol. 8, *The Lancet Neurology*. Elsevier; 2009. p. 464–474.
 33. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837–844. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18307261/>
 34. Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. Vol. 35, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 33–50.
 35. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13(6):895–899. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827612>

36. Oerlemans WGH, de Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Med.* 2002;3(2):147–149.
37. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I, Stern M, Tanner C, Wiener W. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology.* 1990;40(10):1529–1534. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2215943/>
38. Nutt JG. Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? *Mov Disord.* 2016;31(7):957–961. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27226220/>
39. Rajput AH, Sitte HH, Rajput A, Fenton ME, Pifl C, Hornykiewicz O. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: Clinical and brain biochemical correlation. *Neurology.* 2008;70(16 PART 2):1403–1410. Available from: https://n.neurology.org/content/70/16_Part_2/1403
40. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.* 2005;20(2):190–199. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15551331/>
41. Jellinger K. Post mortem studies in Parkinson's disease - Is it possible to detect brain areas for specific symptoms. In: *Journal of Neural Transmission, Supplement.* Springer Wien; 1999. p. 1–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10370901/>
42. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(8):1123–1130. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.20897>
43. Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, Iranzo A. Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2007;8(7–8):779–783. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17904419/>

44. Jozwiak N, Postuma RB, Montplaisir J, Latreille V, Panisset M, Chouinard S, Bourgouin PA, Gagnon JF. REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*. 2017;40(8):zsx101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28645156/>
45. Fereshtehnejad SM, Romenets SR, Anang JBM, Latreille V, Gagnon JF, Postuma RB. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression a prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA Neurol*. 2015;72(8):863–873. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26076039/>
46. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Vol. 5, *Lancet Neurology*. *Lancet Neurol*; 2006. p. 525–535. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16713924/>
47. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583–1590. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24976103/>
48. Chen H, Huang X, Guo X, Mailman RB, Park Y, Kamel F, Umbach DM, Hollenbeck A, Schatzkin A, Blair A. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2010;74(11):878–884. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20220126/>
49. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-Analysis of Early Nonmotor Features and Risk Factors for Parkinson Disease. *Ann Neurol*. 2012;72(6):893. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071076/>
50. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, Hollenbeck AR, Blair A, Chen H. Caffeine Intake, Smoking, and Risk of Parkinson Disease in Men and Women. *Am J Epidemiol*. 2012;175(11):1200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22505763/>
51. Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, Ascherio A. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord*. 2012;27(10):1276–1282. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22927157/>

52. Logroscino G, Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee IM. Physical activity and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(12):1318–1322. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16926235/>
53. Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, Chen H. Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(4):341–348. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660864/>
54. Pang SYY, Ho PWL, Liu HF, Leung CT, Li L, Chang EES, Ramsden DB, Ho SL. The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*. 2019;8(1):23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31428316/>
55. Frigerio R, Sanft KR, Grossardt BR, Peterson BJ, Elbaz A, Bower JH, Ahlskog JE, de Andrade M, Maraganore DM, Rocca WA. Chemical exposures and Parkinson's disease: a population-based case-control study. *Mov Disord*. 2006;21(10):1688–1692. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16773614/>
56. Jiang W, Ju C, Jiang H, Zhang D. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(9):613–619. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24894826/>
57. Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2013;28(9):1222–1229. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23609436/>
58. Kam K, Parekh A, Sharma RA, Andrade A, Lewin M, Castillo B, Bubu OM, Chua NJ, Miller MD, Mullins AE, Glodzik L, Mosconi L, Gosselin N, Prathamesh K, Chen Z, Blennow K, Zetterberg H, Bagchi N, Cavedoni B, Rapoport DM, Ayappa I, de Leon MJ, Petkova E, Varga AW, Osorio RS. Sleep oscillation-specific associations with Alzheimer's disease CSF biomarkers: novel roles for sleep spindles and tau. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791922/>
59. Lv Z, Qi H, Wang L, Fan X, Han F, Wang H, Bi S. Vitamin D status and

- Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2014;35(11):1723–1730. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24847960/>
60. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology.* 2003;60(11):1761–1766. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796527/>
61. Frigerio R, Elbaz A, Sanft KR, Peterson BJ, Bower JH, Ahlskog JE, Grossardt BR, Andrade M, Maragnoe DM, Rocca W. Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology.* 2005;65(10):1575–1583. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16301484/>
62. Marder K, Tang MX, Mejia H, Alfaro B, Côté L, Louis E, Groves J, Mayeux R. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives. *Neurology.* 1996;47(1):155–160. Available from: <https://n.neurology.org/content/47/1/155>
63. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord.* 2013;28(1):14–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23389780/>
64. Day JO, Mullin S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice. *Genes (Basel).* 2021;12(7):1006. Available from: </pmc/articles/PMC8304082/>
65. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology.* 2007;27(5):494–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18018486/>
66. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12498954/>
67. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the

- development of Parkinson's disease-related pathology. Vol. 318, *Cell and Tissue Research*. Springer; 2004. p. 121–134. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-004-0956-9>
68. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. Vol. 16, *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier; 2010. p. 79–84.
69. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. Vol. 8, *Nature Reviews Neurology*. 2012. p. 329–339.
70. Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of α -synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*. 2008;115(4):399–407. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-008-0346-6>
71. Jellinger KA. Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? [Internet]. Vol. 126, *Journal of Neural Transmission*. Springer-Verlag Wien; 2019. p. 423–431. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29943229/>
72. Beach TG, Adler CH, Lue LF, Sue LI, Bachalakuri J, Henry-Watson J, SAsse J, Boyer S, Shirohi S, Brooks R, Eschbacher J, White CL 3rd, Akiyama H, Caviness J, Shill HA, Connor DJ, SAbbagh MN, Walker DG, Arizona Parkinson's Disease Consortium. Unified staging system for Lewy body disorders: Correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol*. 2009;117(6):613–634. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19399512/>
73. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, Skjærbæk C, Fedorova TD, Okkels N, Schaeffer E, Bonkat SK, Geday J, Otto M, Sommerauer M, Danielsen EH, Bech E, Kraft J, Munk OL, HAnsen SD, Pavese N, Göder R, Brooks DJ, Berg D, Broghammer P. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*. 2020;143(10):3077–3088. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/143/10/3077/5896254>
74. Fix JD. Basal Ganglia and the Striatal Motor System. In: *Neuranatomy (Board Review Series)*. 4th ed. Baltimore: Wulters Kluwer & Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 274–281.

75. Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, Vaadia E. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci.* 1998;21(1):32–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9464684/>
76. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Mov Disord.* 2012;27(1):8–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.23795>
77. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol.* 2014;14(5):310–322. Available from: <https://pn.bmj.com/content/14/5/310>
78. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26474316/>
79. Stoessl AJ, Martin WRW, McKeown MJ, Sossi V. Advances in imaging in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):987–1001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22014434/>
80. Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(1):5–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20019219/>
81. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, Van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2008;(2): CD006564. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425954/>
82. Miyawaki E, Lyons K, Pahwa R, Tröster AI, Hubble J, Smith D, Busenbark K, McGuire D, Micahlek D, Koller WC. Motor complications of chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20(6):523–530. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9403226/>

83. Kieburtz K. Therapeutic strategies to prevent motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2008;255(4):42–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18821085/>
84. Gray R, Patel S, Ives N, Rick C, Woolley R, Muzerengi S, Gray A, Jenkinson C, McIntosh E, Wheatley K, Williams A, Clarke CE, PD MED Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): A large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014;384(9949):1196–1205. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673614606838/fulltext>
85. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, Fabbri M, Adjei P, Akassi J, Bonetti A, Pezzoli G. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014;137(10):2731–2742. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034897/>
86. de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):452–461. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442220300363/fulltext>
87. National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. In: National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. London; 2017.
88. Schapira AHV, McDermott MP, Barone P, Comella CL, Albrecht S, Hsu HH, Massey DH, Mizuno Y, Poewe W, Rascol O, Marek K. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):747–755. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726851/>
89. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, Coelho M, Sampaio C. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of

- Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(8):1248–1266. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.27372>
90. Schneider RB, Lu X, Biglan K, McDermott MP. Earlier Dopaminergic Treatment in Parkinson's Disease Is Not Associated With Improved Outcomes. *Mov Disord Clin Pract.* 2019;6(3):222. Available from: [/pmc/articles/PMC6417760/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)
 91. Asimakopoulos P, Caslake R, Harris CE, Gordon JC, Taylor KSM, Counsell C. Changes in quality of life in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):716–718. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18223017/>
 92. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, van Laar T, Tissingh G, Munts AG, Deuschl G, Lang AE, Dijkgraaf MGW, de Haan RJ, de Bie RMA. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(4):315–324. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809983>
 93. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Duriff F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2509–2518. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15590953/>
 94. Kovács N, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Nagy F, Janszky J, Dóczi T, Komoly S. Mély agyi stimuláció: új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. *Lege Artis Med.* 2009 Feb 20; Available from: <http://real.mtak.hu/24154/>
 95. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology and scoring system for sleep stages of human subjects. Rechtschaffen A, Kales A, editors. National Institutes of Health, Washington, DC: 204, United States Government Printing Office; 1968.
 96. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, Ribbs ML, DelRosso L, Harding SM, Mao MM, Plante DT, Pressman MR, Troester MM, Vaughn BV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep; 2020.

97. Rasch B, Born J. About Sleep's Role in Memory. *Physiol Rev.* 2013;93:681–766. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589831/>
98. Aeschbach D, Borbély AA. All-night dynamics of the human sleep EEG. *J Sleep Res.* 1993;2(2):70–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10607074/>
99. Steriade M, McCormick D, Sejnowski T. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science.* 1993;262(5134):679–685. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/262/5134/679>
100. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and Human Aging HHS Public Access. *Neuron.* 2017;94(1):19–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5810920/pdf/nihms890081.pdf>
101. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. Vol. 27, *Sleep*. American Academy of Sleep Medicine; 2004. p. 1255–1273.
102. Halász P, Bódizs R. Az alvás és álmodás idegéletana. *Hippocrates.* 2001;3(3):169–174. Available from: https://www.academia.edu/3650158/Halász_P_Bódizs_R_Az_alvás_és_álmodás_idegéletana_Hippocrates_3_3_169_174_2001_
103. Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic Nucleus: Cell Autonomy and Network Properties. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:551–577. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-physiol-021909-135919>
104. Pfeffer M, Korf HW, Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen Comp Endocrinol.* 2018;258:215–221.
105. Borbély AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D. Sleep deprivation: Effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981;51(5):483–493.
106. Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and mechanisms of sleep.

- AIMS Neurosci. 2016;3(1):67–104. Available from: </pmc/articles/PMC5390528/>
107. Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*. 1999;14(6):559–570. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10643753/>
 108. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949;1(1–4):455–473. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0013469449902199>
 109. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms*. 2006;21(6):482–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17107938/>
 110. McGinty D, Szymusiak R. Brain structures and mechanisms involved in the generation of NREM sleep: Focus on the preoptic hypothalamus. Vol. 5, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2001. p. 323–342.
 111. Gaus SE, Strecker RE, Tate BA, Parker RA, Saper CB. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience*. 2002;115(1):285–294.
 112. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*. 1996;271(5246):216–219.
 113. Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci*. 1998;18(12):4705–4721.
 114. Steininger TL, Gong H, McGinty D, Szymusiak R. Subregional organization of preoptic area/anterior hypothalamic projections to arousal-related monoaminergic cell groups. *J Comp Neurol*. 2001;429(4):638–653.
 115. Gong H, McGinty D, Guzman-Marin R, Chew KT, Stewart D, Szymusiak R. Activation of c-fos in GABAergic neurones in the preoptic area during sleep and in response to sleep deprivation. *J Physiol*. 2004;556(3):935–946.
 116. Uschakov A, Gong H, McGinty D, Szymusiak R. Efferent projections from the

- median preoptic nucleus to sleep- and arousal-regulatory nuclei in the rat brain. *Neuroscience*. 2007;150(1):104–120.
117. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, Williams SM. *Thalamocortical Interactions*. In: *Neuroscience*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11000/>
 118. Park SH, Weber F. Neural and Homeostatic Regulation of REM Sleep. *Front Psychol*. 2020;11:1662. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793050/>
 119. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*. 2006;441(7093):589–594. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16688184/>
 120. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24(12):726–731.
 121. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*. 1935;81(2111):597–598. Available from: /record/1935-04543-001
 122. Loomis AL, Harvey EN, Garret A. Hobart I. DIstribution of disturbance-patterns in the human electroencephalogram, with special reference to sleep. *J Neurophysiol*. 1938;1(5):413–430. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.1938.1.5.413>
 123. Bonjean M, Baker T, Lemieux M, Timofeev I, Sejnowski T, Bazhenov M. Corticothalamic Feedback Controls Sleep Spindle Duration In Vivo. *J Neurosci*. 2011;31(25):9124–9134. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/31/25/9124>
 124. Contreras D, Destexhe A, Sejnowski TJ, Steriade M. Spatiotemporal Patterns of Spindle Oscillations in Cortex and Thalamus. *J Neurosci*. 1997;17(3):1179–1196. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/17/3/1179>
 125. Purpura DP. Role of synaptic inhibition in synchronization of thalamocortical activity. *Prog Brain Res*. 1968;22(C):107–122. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5651160/>

126. Steriade M, Domich L, Oakson G, Deschênes M. The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *J Neurophysiol.* 1987;57(1):260–273. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3559675/>
127. Pinault D. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res Rev.* 2004;46(1):1–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15297152/>
128. Cox R, Schapiro AC, Manoach DS, Stickgold R. Individual differences in frequency and topography of slow and fast sleep spindles. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:433.
129. Gibbs F, Gibbs E. *Atlas of Electroencephalography, Vol. 1. Methodology and Controls.* Cambridge, MA: Addison-Wesley Press; 1950.
130. Mölle M, Bergmann TO, Marshall L, Born J. Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep.* 2011;34(10):1411–1421. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21966073/>
131. Fernandez LMJ, Lüthi A. Sleep spindles: Mechanisms and functions. *Physiol Rev.* 2020;100(2):805–868. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2018>
132. Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G, Balteau E, Boly M, Carrier J, Darsaud A, Degueldre C, Desseilles M, Gais S, Philips C, Rauchs G, Schnakers C, Sterpenich V, Vandewalle G, Luxen A, Maquet P. Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(32):13164–13169. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17670944/>
133. Andrade KC, Spoormaker VI, Dresler M, Wehrle R, Holsboer F, Sämann PG, Czisch M. Sleep spindles and hippocampal functional connectivity in human NREM sleep. *J Neurosci.* 2011;31(28):10331–10339. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21753010/>

134. Purcell SM, Manoach DS, Demanuele C, Cade BE, Mariani S, Cox R, Panagiotaropoulou G, Saxena R, Pan JQ, Smoller JW, Redline S, Stickgold R. Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nat Commun.* 2017;8:15930. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649997/>
135. Farokhian F, Yang C, Beheshti I, Matsuda H, Wu S. Age-related gray and white matter changes in normal adult brains. *Aging Dis.* 2017;8(6):899–909.
136. Liu H, Yang Y, Xia Y, Zhu W, Leak RK, Wei Z, Wang J, Hu X. Aging of cerebral white matter. *Ageing Res Rev.* 2017;34:64–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865980/>
137. Kim A, Latchoumane C, Lee S, Kim GB, Cheong E, Augustine GJ, Shin HS. Optogenetically induced sleep spindle rhythms alter sleep architectures in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(50):20673–20678. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169668/>
138. Ni KM, Hou XJ, Yang CH, Dong P, Li Y, Zhang Y, Jiang P, Berg DK, Duan S, Li XM. Selectively driving cholinergic fibers optically in the thalamic reticular nucleus promotes sleep. *Elife.* 2016;5:10382. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26880556/>
139. Jenkins JG, Dallenbach KM. Obliviscence during Sleep and Waking. *Am J Psychol.* 1924;35(4):605. Available from: /record/1926-08168-001
140. Ellenbogen JM, Payne JD, Stickgold R. The role of sleep in declarative memory consolidation: passive, permissive, active or none? *Curr Opin Neurobiol*; 2006. p. 716–722. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085038/>
141. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. Vol. 11, *Nature Reviews Neuroscience.* 2010. p. 114–126.
142. Wang G, Grone B, Colas D, Appelbaum L, Mourrain P. Synaptic plasticity in sleep: learning, homeostasis and disease. *Trends Neurosci.* 2011;34(9):452–463. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223611001093>
143. Staresina BP, Bergmann TO, Bonnefond M, Van Der Meij R, Jensen O, Deuker L,

- Elger CE, Axmacher N, Fell J. Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nat Neurosci.* 2015;18(11):1679–1686. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26389842/>
144. Clemens Z, Mölle M, Eross L, Barsi P, Halász P, Born J. Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain.* 2007;130(11):2868–2878. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17615093/>
145. Sirota A, Csicsvari J, Buhl D, Buzsáki G. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(4):2065–2069. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576550/>
146. Sullivan D, Mizuseki K, Sorgi A, Buzsáki G. Comparison of Sleep Spindles and Theta Oscillations in the Hippocampus. *J Neurosci.* 2014;34(2):662–674. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/34/2/662>
147. Fogel SM, Smith CT. The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(5):1154–1165. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763410002046>
148. Rosanova M, Ulrich D. Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci.* 2005;25(41):9398–9405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16221848/>
149. Cross ZR, Helfrich RF, Kohler MJ, Corcoran AW, Coussens S, Zou-Williams L, Schlesewsky M, Gaskell MG, Knight RT, Bornkessel-Schlesewsky I. Slow wave-spindle coupling during sleep predicts language learning and associated oscillatory activity. *bioRxiv.* 2020;2020.02.13.948539. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.13.948539v1>
150. Klinzing JG, Niethard N, Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci.* 2019;22:1598–1610. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0467-3>

151. Latchoumane CF V., Ngo HV V., Born J, Shin HS. Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron*. 2017;95(2):424-435.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689981/>
152. Mikutta C, Feige B, Maier JG, Hertenstein E, Holz J, Riemann D, Nissen C. Phase-amplitude coupling of sleep slow oscillatory and spindle activity correlates with overnight memory consolidation. *J Sleep Res*. 2019;28(6):12835. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30848042/>
153. Niknazar M, Krishnan GP, Bazhenov M, Mednick SC. Coupling of Thalamocortical Sleep Oscillations Are Important for Memory Consolidation in Humans. *PLoS One*. 2015;10(12):0144720. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26671283/>
154. Cowan E, Liu A, Henin S, Kothare S, Devinsky O, Davachi XL. Sleep Spindles Promote the Restructuring of Memory Representations in Ventromedial Prefrontal Cortex through Enhanced Hippocampal–Cortical Functional Connectivity. *J Neurosci*. 2020;40(9):1909–1919. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/40/9/1909>
155. Cox R, Mylonas DS, Manoach DS, Stickgold R. Large-scale structure and individual fingerprints of locally coupled sleep oscillations. *Sleep*. 2018;41(12):zsy175. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30184179/>
156. Cox R, Van Driel J, De Boer M, Talamini LM. Slow Oscillations during Sleep Coordinate Interregional Communication in Cortical Networks. *J Neurosci*. 2014;34(50):16890–16901. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/34/50/16890>
157. Helfrich RF, Mander BA, Jagust WJ, Knight RT, Walker MP. Old Brains Come Uncoupled in Sleep: Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron*. 2018;97(1):221-230.e4.
158. Klinzing JG, Mölle M, Weber F, Supp G, Hipp JF, Engel AK, Born J. Spindle activity phase-locked to sleep slow oscillations. *Neuroimage*. 2016;134:607–616. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103135/>

159. Schabus M, Hödlmoser K, Gruber G, Sauter C, Anderer P, Klösch G, Parapatics S, SAletu B, Klimesch W, Zeitlhofer J. Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur J Neurosci.* 2006;23(7):1738–1746. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1460-9568.2006.04694.x>
160. Bódizs R, Kis T, Lázár AS, Havrán L, Rigó P, Clemens Z, Halász P. Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *J Sleep Res.* 2005;14(3):285–292. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2869.2005.00472.x>
161. Ujma PP, Bódizs R, Dresler M. Sleep and intelligence: critical review and future directions. *Curr Opin Behav Sci.* 2020;33:109–117. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352154620300097>
162. Smith C. Sleep states and memory processing in rodents: A review. Vol. 6, *Sleep Medicine Clinics.* Elsevier; 2011. p. 59–70. Available from: <http://www.sleep.theclinics.com/article/S1556407X10001189/fulltext>
163. Smith C. Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. *Behav Brain Res.* 1996;78(1):49–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8793037/>
164. Tilley AJ, Empson JAC. REM sleep and memory consolidation. *Biol Psychol.* 1978;6(4):293–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/213132/>
165. Verschoor GJ, Holdstock T. REM Bursts and REM Sleep following Visual and Auditory Learning. *South African J Psychol.* 1984;14(3):69–74. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/008124638401400301>
166. Barrett TR, Ekstrand BR. Effect of sleep on memory: III. Controlling for time-of-day effects. *J Exp Psychol.* 1972;96(2):321–327. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4345763/>
167. Fowler MJ, Sullivan MJ, Ekstrand BR. Sleep and memory. *Science.* 1973;179(4070):302–304. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/179/4070/302>
168. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, Philips C,

- Degueldre C, Del Fiore G, Aerts J, Luxen A, Maquet P. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*. 2004;44(3):535–545. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15504332>
169. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*. 1997;9(4):534–547. Available from: <https://direct.mit.edu/jocn/article/9/4/534-547/3263>
170. Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F. The relationships between memory systems and sleep stages [Internet]. Vol. 14, *Journal of Sleep Research*. John Wiley & Sons, Ltd; 2005. p. 123–140. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2869.2005.00450.x>
171. Smith C. Sleep states and memory processes in humans: Procedural versus declarative memory systems. Vol. 5, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2001. p. 491–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12531156/>
172. Yaroush R, Sullivan MJ, Ekstrand BR. Effect of sleep on memory: II. Differential effect of the first and second half of the night. *J Exp Psychol*. 1971;88(3):361–366. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4326302/>
173. Ackermann S, Rasch B. Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(2):430. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24395522/>
174. Cox R, Hofman WF, Talamini LM. Involvement of spindles in memory consolidation is slow wave sleep-specific. *Learn Mem*. 2012;19(7):264–267. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22700468/>
175. Ruch S, Markes O, Duss SB, Oppliger D, Reber TP, Koenig T, Mathis J, Roth C, Henke K. Sleep stage II contributes to the consolidation of declarative memories. *Neuropsychologia*. 2012;50(10):2389–2396. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22750121/>
176. Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Zucconi GG, Vescia S. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res*. 1995;69(1–2):157–166. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7546307/>

177. Cross ZR, Kohler MJ, Schlesewsky M, Gaskell MG, Bornkessel-Schlesewsky I. Sleep-dependent memory consolidation and incremental sentence comprehension: Computational dependencies during language learning as revealed by neuronal oscillations. *Front Hum Neurosci.* 2018;12:31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29445333/>
178. Bruder JC, Schmelzeisen C, Lachner-Piza D, Reinacher P, Schulze-Bonhage A, Jacobs J. Physiological Ripples Associated With Sleep Spindles Can Be Identified in Patients With Refractory Epilepsy Beyond Mesio-Temporal Structures. *Front Neurol.* 2021;12:48.
179. Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? 2013;44(6):S93-95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23709744/>
180. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, Axel L, Rusinek H, Nicholson C, Zlokovic BV, Frangione B, Blennow K, Ménard J, Zetterberg H, Wisniewski T, de Leon MJ. Clearance systems in the brain--implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(4):248. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27020556>
181. Verheggen ICM, Van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, Jansen JFA, Backes WH. Interaction between blood-brain barrier and glymphatic system in solute clearance. Vol. 90, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* Elsevier Ltd; 2018. p. 26–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29608988/>
182. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science.* 2013;342(6156):373-377. Available from: www.sciencemag.org/content/342/6156/373/suppl/DC1
183. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, Stickgold RA, Rosen BR, Polimeni JR, Lewis LD. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science.* 2019;366(6465):628–631. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672896/>

184. Mondragón-Rezola E, Arratíbel-Echarren I, Ruiz-Martínez J, Martí-Massó JF. [Sleep disorders in Parkinson's disease: insomnia and sleep fragmentation, daytime hypersomnia, alterations to the circadian rhythm and sleep apnea syndrome]. *Rev Neurol*. 2010;508(2):S21-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20205138>
185. Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Olanow CW. Sleepiness in Parkinson's disease: A controlled study. *Mov Disord*. 2003;18(6):668–672. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.10429>
186. Högl B, Seppi K, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Niedermüller U, Wenning G, Poewe W. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: A questionnaire survey. *Mov Disord*. 2003;18(3):319–323. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.10365>
187. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. Vol. 16, *Movement Disorders*. *Mov Disord*; 2001. p. 622–630. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11481685/>
188. Gama RL, Távora DG, Bomfim RC, Silva CE, de Bruin VM, de Bruin PFC. Sleep disturbances and brain MRI morphometry in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy – a comparative study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(4):275–279. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802010000209>
189. Crosta F, Desideri G, Marini C. Obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease and other parkinsonisms. *Funct Neurol*. 2017;32(3):137. Available from: </pmc/articles/PMC5726349/>
190. Kalaitzakis ME, Gentleman SM, Pearce RKB. Disturbed sleep in Parkinson's disease: anatomical and pathological correlates. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013;39(6):644–653. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/nan.12024>
191. Zahed H, Zuzuarregui JRP, Gilron R, Denison T, Starr PA, Little S. The Neurophysiology of Sleep in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2021;36(7):1526–1542. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.28562>

192. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59(4):585–589. Available from: <https://n.neurology.org/content/59/4/585>
193. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184:15–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20146689/>
194. Galbiati A, Verga L, Giora E, Zucconi M, Ferini-Strambi L. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Vol. 43, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2019. p. 37–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503716>
195. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, Shi J, Vitiello MV, Lu L. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Vol. 40, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 4–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890168/>
196. Mao J, Huang X, Yu J, Chen L, Huang Y, Tang B, Guo J. Association Between REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Vol. 11, *Front Neurol*. 2020;11:577874. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33240202/>
197. Zhang Y, Ren R, Sanford LD, Yang L, Zhou J, Tan L, Li T, Zhang J, Wing YK, Shi J, Lu L, Tang X. Sleep in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Sleep Med Rev*. 2020;51:101281. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32135452>
198. Doppler CEJ, Smit JAM, Hommelsen M, Seger A, Horsager J, Kinnerup MB, Hansen AK, Fedorova TD, Knudsen K, Otto M, Nahimi A, Birghammer P, Sommerauer M. Microsleep disturbances are associated with noradrenergic dysfunction in Parkinson's disease. *Sleep*. 2021;44(8):zsab040. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/44/8/zsab040/6145123>

199. Christensen JAE, Kempfner J, Zoetmulder M, Leonthin HL, Arvastson L, Christensen SR, Sorensen HBD, Jennum P. Decreased sleep spindle density in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder and patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(3):512–519. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24125856>
200. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol.* 1993;34(5):710–714. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.410340514>
201. Emsler W, Brenner M, Stober T, Schimrigk K. Changes in nocturnal sleep in Huntington's and Parkinson's disease. *J Neurol.* 1988;235(3):177–179. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2966851/>
202. Happe S, Anderer P, Pirker W, Klösch G, Gruber G, Saletu B, Zeitlhofer J. Sleep microstructure and neurodegeneration as measured by [123I]beta-CIT SPECT in treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2004;251(12):1465–1471. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645345/>
203. Latreille V, Carrier J, Lafortune M, Postuma RB, Bertrand J-A, Panisset M, Chouinard S, Gagnon JF. Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiol Aging.* 2015;36(2):1083–1090. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25442116>
204. Myslobodsky M, Mintz M, Ben-Mayor V, Radwan H. Unilateral dopamine deficit and lateral EEG asymmetry: Sleep abnormalities in hemi-parkinson's patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982;54(2):227–231. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/6179747>
205. Puca FM, Bricolo A, Turella G. Effect of l-DOPA or amantadine therapy on sleep spindles in Parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1973;35(3):327–330. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4126184/>
206. Christensen JAE, Nikolic M, Warby SC, Koch H, Zoetmulder M, Frandsen R, Moghadam KK, Sorensen HBD, Mignot E, Jennum PJ. Sleep spindle alterations in patients with Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci.* 2015; Available from:

- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2015.00233/full>
207. Stacho L, Dudas R, Ivady R, Kothencz G, Janka Z. Addenbrooke's Kognitív Vizsgálat: a magyar változat kifejlesztése. *Psychiatr Hungarica*. 2003;18(4):226–240.
 208. Kaszás B, Fekete J. Validation of the Hungarian Version of Addenbrooke's Cognitive Examination for Detecting Major and Mild Neurocognitive Disorders. *Int Neuropsychiatr Dis J*. 2020;INDJ(4):79–88. Available from: <https://www.journalindj.com/index.php/INDJ/article/view/30140>
 209. Kaszás B, Kovács N, Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, KOMoly S, Nagy F, Janszky J, Lucza T, Karádi K. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(5):553–556. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405839>
 210. Kopp M. Kérdőívek, Becslőskálák a klinikai pszichológiában. Perczel-Forintos D, Ajtay G, Barna C, Kiss Z, Komlosi S. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2007. 44–45 p.
 211. Lapin B, Bena JF, Walia HK, Moul DE. The Epworth Sleepiness Scale: Validation of One-Dimensional Factor Structure in a Large Clinical Sample. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(8):1293–1301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30092893/>
 212. Ujma PP, Gombos F, Genzel L, Konrad BN, Simor P, Steiger A, Dresler M, Bódizs R. A comparison of two sleep spindle detection methods based on all night averages: Individually adjusted vs. fixed frequencies. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741264/>
 213. Bódizs R, Körmendi J, Rigó P, Lázár AS. The individual adjustment method of sleep spindle analysis: Methodological improvements and roots in the fingerprint paradigm. *J Neurosci Methods*. 2009;178(1):205–213. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19061915/>

214. Papp A, Horváth A, Virág M, Tóth Z, Borbély C, Gombos F, Szűcs A, Kamondi A. Sleep alterations are related to cognitive symptoms in Parkinson's disease: A 24-hour ambulatory polygraphic EEG study. *Int J Psychophysiol.* 2022;173:93–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35077760/>
215. Iranzo A. Sleep in Neurodegenerative Diseases. Vol. 11, *Sleep Medicine Clinics*. W.B. Saunders; 2016. p. 1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972029/>
216. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, Brown RG, Naidu Y, Clayton L, Abe K, Tsuboi Y, MaxMahon D, Barone P, Rabey M, Bonucelli U, FOrbes A, Breen K, Tluk S, Olanow CW, Thomas S, Rye D, Hand A, Williams AJ, Ondo W, Chaudhuri KR. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; Study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord.* 2007;22(11):1623–1629. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.21586>
217. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, Axel L, Rusinek H, Nicholson C, Zlokovic BV, Frangione B, Blennov K, Ménard J, Zetterberg H, Wisniewski T, de LEon MJ. Clearance systems in the brain - Implications for Alzheimer disease. Vol. 11, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 457–470. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26195256/>
218. Adrian ED. Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs. *J Physiol.* 1941;100(2):151-191. Available from: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.1941.sp003932>
219. Pushpanathan ME, Loftus AM, Thomas MG, Gasson N, Bucks RS. The relationship between sleep and cognition in Parkinson's disease: A meta-analysis. Vol. 26, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2014. p. 21–32. Available from: <https://research-repository.uwa.edu.au/en/publications/the-relationship-between-sleep-and-cognition-in-parkinsons-diseas>
220. Peigneux P, Laureys S, Delbeuck X, Maquet P. Sleeping brain, learning brain. the role of sleep for memory systems. Vol. 12, *NeuroReport*. Neuroreport; 2001. p.

- A111–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742260/>
221. Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. Vol. 437, *Nature*. Nature Publishing Group; 2005. p. 1272–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature04286>
 222. Scullin MK, Trotti LM, Wilson AG, Greer SA, Bliwise DL. Nocturnal sleep enhances working memory training in Parkinson’s disease but not Lewy body dementia. *Brain*. 2012;135(9):2789–2797. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907117/>
 223. Terpening Z, Naismith S, Melehan K, Gittins C, Bolitho S, Lewis SJG. The contribution of nocturnal sleep to the consolidation of motor skill learning in healthy ageing and Parkinson’s disease. *J Sleep Res*. 2013;22(4):398–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23398021/>
 224. della Monica C, Johnsen S, Atzori G, Groeger JA, Dijk D-J. Rapid Eye Movement Sleep, Sleep Continuity and Slow Wave Sleep as Predictors of Cognition, Mood, and Subjective Sleep Quality in Healthy Men and Women, Aged 20–84 Years. *Front Psychiatry*. 2018;9:255. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2018.00255/full>
 225. Song Y, Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Stone KL. Relationships Between Sleep Stages and Changes in Cognitive Function in Older Men: The MrOS Sleep Study. *Sleep*. 2015;1;38(3):411–421. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25325465/>
 226. De Koninck J, Christ G, Hébert G, Rinfret N. Language learning efficiency, dreams and REM sleep. *Psychiatr J Univ Ott*. 1990;15(2):91–92. Available from: <http://europepmc.org/article/MED/2374794>
 227. De Koninck J, Lorrain D, Christ G, Proulx G, Coulombe D. Intensive language learning and increases in rapid eye movement sleep: evidence of a performance factor. *Int J Psychophysiol*. 1989;8(1):43–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2584082/>
 228. Mandai O, Guerrien A, Sockeel P, Dujardin K, Leconte P. REM sleep

- modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiol Behav.* 1989;46(4):639–642. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2602488/>
229. Poe GR, Nitz DA, McNaughton BL, Barnes CA. Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res.* 2000;855(1):176–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10650147/>
230. Wagner U, Gais S, Born J. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem.* 2001;8(2):112–9. Available from: www.learnmem.org/cgi/doi/10.1101/lm.36801.
231. Wagner U, Fischer S, Born J. Changes in emotional responses to aversive pictures across periods rich in slow-wave sleep versus rapid eye movement sleep. *Psychosom Med.* 2002;64(4):627–634. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12140353/>
232. Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ, Shepard JW, Silber MH, Ferman TJ, Ahlskog JE, Benarroch EE. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med.* 2007;8(1):60–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17157062/>
233. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Machowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain.* 2007;2770–2788. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/130/11/2770/326439>
234. Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, DelleDonne A, Josephs KA, Frigerio R, Burnett M, Parisi JE, Klos KJ, Ahlskog JE. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Park Relat Disord.* 2009;15(3):S1-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20082965/>
235. Harris CD. Neurophysiology of sleep and wakefulness [Internet]. Vol. 11, *Respiratory Care Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2005. p. 567–586. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16303589/>

236. Andrillon T, Nir Y, Staba RJ, Ferrarelli F, Cirelli C, Tononi G, Fried I. Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings. *J Neurosci.* 2011;31(49):17821–17834. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270580/pdf/nihms-347943.pdf>
237. Nicolas A, Petit D, Rompré S, Montplaisir J. Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(3):521–527. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/11222974>
238. Denis D, Mylonas D, Poskanzer C, Bursal V, Payne JD, Stickgold R. Sleep Spindles Preferentially Consolidate Weakly Encoded Memories. *J Neurosci.* 2021;41(18):4088–4099. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/41/18/4088>
239. Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci.* 2002;22(15):6830–6834. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12151563/>
240. Ujma PP. Sleep spindles and general cognitive ability – A meta-analysis. *Sleep Spindl Cortical Up States.* 2018;2(1):1–17. Available from: <https://akjournals.com/view/journals/2053/2/1/article-p1.xml>
241. Guazzelli M, Feinberg I, Aminoff M, Fein G, Floyd TC, Maggini C. Sleep spindles in normal elderly: comparison with young adult patterns and relation to nocturnal awakening, cognitive function and brain atrophy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;63(6):526–539. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2422002/>
242. Gao Y, Nie K, Mei M, Guo M, Huang Z, Wang L, Zhao J, Huang B, Zhang Y, Wang L. Changes in cortical thickness in patients with early Parkinson’s disease at different Hoehn and Yahr stages. *Front Hum Neurosci.* 2018;12:469. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30542273/>
243. Sundaram S, Hughes RL, Peterson E, Müller-Oehring EM, Brontë-Stewart HM, Poston KL, Faerman A, Bhowmick C, Schulte T. Establishing a framework for neuropathological correlates and glymphatic system functioning in Parkinson’s disease. Vol. 103, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* Elsevier Ltd; 2019.

p. 305–315.

244. Currie LJ, Bennett JP, Harrison MB, Trugman JM, Wooten GF. Clinical correlates of sleep benefit in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;48(4):1115–1117. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9109914/>
245. Högl BE, Gómez-Arévalo G, García S, Scipioni O, Rubio M, Blanco M, Gershanik OS. A clinical, pharmacologic, and polysomnographic study of sleep benefit in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(5):1332–1339. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9595983/>
246. O'Dowd S, Galna B, Morris R, Lawson RA, McDonald C, Yarnall AJ, Burn DJ, Rochester L, Anderson KN. Poor Sleep Quality and Progression of Gait Impairment in an Incident Parkinson's Disease Cohort. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(3):465–470. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671141/>
247. Schreiner SJ, Imbach LL, Werth E, Poryazova R, Baumann-Vogel H, Valko PO, Murer T, Noain D, Baumann CR. Slow-wave sleep and motor progression in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2019;85(5):765–770. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887557/>
248. Antczak JM, Rakowicz MJ, Banach M, Derejko M, Sienkiewicz J, Zalewska U, Więclawska M, Jakubczyk T, Jernajczyk W. Negative influence of L-dopa on subjectively assessed sleep but not on nocturnal polysomnography in Parkinson's disease. *Pharmacol Reports*. 2013;65(3):614–623. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23950583/>
249. Diederich NJ, Paolini V, Vaillant M. Slow wave sleep and dopaminergic treatment in Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Acta Neurol Scand*. 2009;120(5):308–313. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.2009.01167.x>
250. Ferreira T, Prabhakar S, Kharbanda P. Sleep disturbances in drug naïve Parkinson's disease (PD) patients and effect of levodopa on sleep. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(4):416. Available from: <http://www.annalsofian.org/text.asp?2014/17/4/416/144016>

251. Isotalus HK, Carr WJ, Averill GG, Radtke O, Selwood J, Williams R, Ford E, McCullagh L, McErlane J, O'Donnell C, Durant C, Bartsch U, Jones MW, Neira CM, Wearn AR, Grogan JP, Coulthard EJ. Dopamine-gated memory selection during slow wave sleep. *bioRxiv*. 2020;2020.05.23.112375. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.23.112375v1>

10. Saját közlemények jegyzéke*10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények jegyzéke*

Papp, A., Horváth, A., Virág, M., Tóth, Z., Borbély, C., Gombos, F., Szűcs, A., Kamondi, A., 2022. Sleep alterations are related to cognitive symptoms in Parkinson's disease: A 24-hour ambulatory polygraphic EEG study. *Int. J. Psychophysiol.* 173, 93–103. <https://doi.org/10.1016/J.IJPSYCHO.2022.01.010>

Papp, A., Horváth A., Gombos F., Bódizs R., Kamondi A., Szűcs A. 2022. Analysis of slow and fast sleep spindle properties in Parkinson's disease – a comparative EEG study. *Int. J. Psychophysiol.* 182, 220-230. <https://doi:10.1016/J.IJPSYCHO.2022.11.001>

10.2. A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények jegyzéke

Szűcs, A., Mutti, C., Papp, A., Halász, P., Parrino, L., 2022. REM sleep, REM parasomnias, REM sleep behaviour disorder. *Ideggyogy. Sz.* 75, 171–182. <https://doi.org/10.18071/ISZ.75.0171>

Orbán-Szigeti, Papp, A.; Kamondi, A.; Szekeres, GY.T.: A meningitis carcinomatosa komplex megjelenése *ORVOSI HETILAP* 162 : 43 pp. 1744-1748. 5 p. (2021) PMID: 34689135 DOI: [10.1556/650.2021.32175](https://doi.org/10.1556/650.2021.32175)

Horvath, A.A., Papp, A., Zsuffa, J., Szucs, A., Luckl, J., Radai, F., Nagy, F., Hidas, Z., Csukly, G., Barcs, G., Kamondi, A., 2021. Subclinical epileptiform activity accelerates the progression of Alzheimer's disease: A long-term EEG study. *Clin. Neurophysiol.* 132, 1982–1989. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2021.03.050>

Horváth, A., Papp, A., Szűcs, A., 2016. Progress in elucidating the pathophysiological basis of nonrapid eye movement parasomnias: not yet informing therapeutic strategies. <https://doi.org/10.2147/NSS.S71513>

A. Papp, A. Horváth, D. Fabó, GG. Kovács, A. Kamondi, A. Szűcs N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Masking Creutzfeldt-Jakob Disease. *EC*

Neurology 10.8 (2018): 653-657. (<https://www.econicon.com/ecne/pdf/ECNE-10-00365.pdf>)

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm az elmúlt évek során nyújtott segítséget és támogatást kollégámnak, témavezetőmnek, dr. Szűcs Anna főorvos asszonynak.

Kiemelt hálával tartozom dr. Kamondi Anita professzor asszonynak, aki munkám során mindvégig mellettem állt, támogatott, segített, klinikai pályafutásom kezdete óta mentorom, tanácsadóm. Köszönöm neki az értékes kritikákat és a dicsérő szavakat!

Hálásan köszönöm Dr. Virág Mártának azt a megfizethetetlen, önzetlen segítséget, mellyel az alvás EEG elemzés rejtelseibe beavatott.

Hálával tartozom mindazoknak, akik a munkám során segítettek, támogattak, mellettem álltak:

Dr. Horváth András kollégámnak, akitől számos segítséget, metodikai, kritikai tanácsot kaptam, s nem utolsósorban bevezetett a statisztikai elemzésekbe. Az OMIII neuropszichológusainak, Tóth Zsuzsannának és Borbély Csabának. Az OMIII Epilepszia Monitorozó szakdolgozóinak. Dr. Gombos Ferencnek, aki az alvás-, és orsóelemzésben nyújtott mérhetetlen segítséget. Dr. Bódizs Róbertnek és Dr. Csukly Gábornak a segítségéért és tanácsáért.

Megkülönböztetett köszönet munkatársaimnak, az OMIII Neurológiai osztályán dolgozóknak, kiemelten Dr. Futó Claudia kolléganőmnek, barátnőmnek a lelki támogatásért, hogy lehetővé tették a tudományos tevékenységem klinikai munkám melletti lebonyolítását, hogy velem izgultak, s örültek a sikereimnek.

Hálával tartozom Dr. Barcs Gábor főorvos úrnak, barátomnak, pártfogómnak, aki mindig mellettem állt, támogatott, a nehéz percekben velem sírt, a boldog percekben velem nevetett.

Nincs arra szó, mivel kifejezhetném hálámat szüleimnek, Máriának és Lászlónak, akik mindent megadva, a legnehezebb időkben is szeretetükkel, odaadásukkal támogatták, hogy azzá váljak, aki ma vagyok. Köszönöm az értékrendet, amit tanítottak, hogy jó emberként elérhessem mindazt, amire hivatott vagyok. Kiemelt hálával tartozom társamnak, aki a mindennapok küzdelmében segít, támogat, hasonló értékrendjével igyekszik a jó úton tartani.