

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

Doktori tézisek

Kovács Istvánné dr. Rónai Katalin Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Novák Márta, PhD., egyetemi docens
Hivatalos bírálók: Dr. Csabai Márta, PhD., tanszékvezető egyetemi tanár
Dr. Csukly Gábor, PhD., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bereczki Dániel, DSc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Szakács Zoltán, PhD., osztályvezető főorvos
Dr. Unoka Zsolt, PhD., egyetemi docens

Budapest
2017

1. BEVEZETÉS

1.1. Krónikus vesebetegség, vesetranszplantáció

A krónikus vesebetegségben (*chronic kidney disease: CKD*) szenvedő betegek száma társadalmunkban igen számottevő, amelynek oka egyrészt az életfenntartó kezelési lehetőségek (a dialízis és a transzplantáció) elérhetősége, másrészt a CKD-hez vezető alapbetegségek (magasvérnyomás, cukorbetegség) növekvő előfordulása, illetve az ezen alapbetegségekben szenvedő egyének javuló életkilátásai.

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

A vesepótló kezeléseknek jelenleg két modalitása ismert: a dialízis és a vesetranszplantáció. E két módszer fejlődése és széleskörű elérhetősége az utóbbi több, mint fél évszázadban lehetővé tette, hogy az ESKD kialakulása után a vesebetegek még hosszú évtizedeket éljenek.

Összességében a vesetranszplantált páciensek életkilátásai, morbiditása és életminősége is jobb dializált betegtársaikénál. Mindezek miatt jelenleg a legkedvezőbb vesepótló kezelésnek a vesetranszplantációt tartjuk. Ismert azonban, hogy a transzplantált betegek életkilátásai és életminősége is rosszabb az átlagpopulációnál. Az előbbi feltehetőleg a kardiovaszkuláris betegségek, fertőzések és tumorok magasabb előfordulásával magyarázható. Az utóbbi pedig abból is adódik, hogy az ESKD kezelése - akár dialízisről, akár transzplantációról beszélünk - igen invazív, ezért a kezelés életminőségre kifejtett hatása is jelentős mértékű.

A CKD speciális lefolyásából következik, hogy a szokásos klinikai és laboratóriumi markerekkel a betegek állapota csak részlegesen írható le, s a különböző kezelési modalitások összehasonlítása során igen nagy szerep jut a betegek szubjektív állapot-percepcióját is megjelenítő egészséggel kapcsolatos életminőségnek. Ismert, hogy ESKD-ben a szomatikus tényezők (magas életkor, diabétesz és egyéb társbetegségek) mellett számos pszicho-szociális faktor (depresszió, szorongás, alvászavarok, szociális támogatás hiánya és a páciens saját egészségi állapotáról alkotott szubjektív véleménye) is összefüggésben áll az életminőséggel és a halálozással.

1.2. Az alvás jelentősége, valamint az alvásszerkezet inszomniában és depresszióban

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

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

A korábbi évtizedek során számos tanulmányban leírták, hogy az inszomniában és a depresszióban szenvedő betegek alvási szerkezete különbözik az egészséges alvásszerkezettől. Az alvásszerkezet megismerése segítséget nyújtott például ezen kórképek egyes alcsoportjainak megkülönböztetésében, valamint mélyítette ismereteinket a központi idegrendszerben zajló folyamatokról, továbbá elősegítette a megfelelőbb terápiák kifejlesztését és hatásosságuk ellenőrzését.

Az inszomnia klinikai kivizsgálásakor a diagnózist a szubjektív panaszok és tünetek alapján az alvásinterjú során is felállíthatjuk, ehhez tehát nem szükséges az éjszakai poliszomnográfias (PSG) vizsgálat. Az inszomnia kutatásakor azonban a panaszokban megfogalmazott rossz alvásminőséget gyakran PSG vizsgálattal is elemzik, az alvásszerkezetet a különböző paraméterek szerint számszerűsítik. Az alvási makrostruktúra paraméterek inszomniás betegek és egészséges, jól alvó személyek összehasonlító vizsgálatai alapján a következő módon alakulnak: nő az alvási latencia és az elalvás utáni ébrenlét idő, csökken a teljes alvásidő és csökken a lassú hullámú alvás aránya. Emellett az alvási mikrostruktúra analízisével felmérhető a központi idegrendszeri túlaktíváltságra utaló, magas frekvenciájú, ébrenlétre jellemző béta aktivitás az alvás alatt, amelynek megnövekedését szintén kimutatták inszomniás betegekben.

Jelenleg az inszomnia betegség pathomechanizmusának egyik legszéleskörűbben elfogadott és vizsgálatokkal is alátámasztott modellje az ún. hiperarousal (túlaktíválás) elmélet. Ezen túl azonban az alvási mikrostruktúra elemzésével más frekvenciatartományok aktivitását is felmérhetjük, így például a homeosztatiszikus alvásfolyamatra utaló delta aktivitás

szintjét, amely néhány vizsgálatban szintén különbözött a jól alvó alanyok és az inszomniás betegek között.

A depressziós kórképben is megkülönböztetett jelentősége van az alvásnak. Egyrészt azért, mert a depresszióra jellemző tünetek között a szubjektív inszomniás panaszok is gyakran előfordulnak - ezek a diagnosztikus kritériumok között is szerepelnek. Nem meglepő tehát, hogy a depresszióra jellemző alvásszerkezet vizsgálatakor is gyakran találunk az inszomniának megfelelő makrostrukturális alvási eltéréseket. Mindezeket túl depressziós betegekben szintén gyakori jellemző a lassú hullámú alvás arányának és a REM (*rapid-eye movement*) latenciának csökkenése és a megnövekedett mennyiségű REM alvás. Ismert, hogy depressziós betegek mintegy 50-70 %-ában jelen van valamilyen REM alvással kapcsolatos elváltozás. A REM alvás eltérései nagyon gyakran a depressziós panaszok remissziója után is fennmaradnak, és megnövelik a relapszus esélyét, emellett összefüggésben állnak a terápia válaszképességgel.

1.3. Az alvásszerkezet, az inszomnia és a depresszió jelentősége vesetranszplantált betegekben

Munkacsoportunk korábbi vizsgálataiból ismert, hogy mind az inszomniás, mind a depressziós panaszok igen gyakoriak vesetranszplantált betegek körében. Ennek ellenére sajnos ebben a betegcsoportban nem fordítanak kellő figyelmet ezek fennállására, habár kezelhető kórképekről van szó.

Ismert továbbá, hogy az alvás jelentősége az utóbbi években – az inszomniás és a depressziós kórképeken túl - a szomatikus betegségekben is felértékelődött. Több vizsgálat talált kapcsolatot az alvás hossza és számos krónikus megbetegedés, valamint a halálozás között. Az elmúlt időszakban az alvás különböző zavarainak (obstruktív alvási apnoe, periodikus lábmozgászavar, inszomnia) magas előfordulásáról is számos tanulmány számolt be krónikus vesebetegségben.

Mindezek ellenére az objektív alvási szerkezetről vesetranszplantált betegek körében igen keveset tudunk. Ennek oka főleg az, hogy ebben a betegcsoportban (saját vizsgálatunkon kívül) mindössze három olyan tanulmányt végeztek, amelyben PSG-vel vizsgálták az alvást. Továbbá ezek a vizsgálatok mind az obstruktív alvási apnoéra fókuszáltak, igen kis elemszámúak voltak ($n_1= 9$; $n_2= 18$; $n_3= 34$) és az alvási szerkezet adatait gyakran hiányosan közölték.

Legjobb tudomásunk szerint ezidáig egyetlen vizsgálatot végeztek PSG-vel, amelyben az alvási makrostruktúra paramétereit hasonlították össze a CKD korai stádiumaiban. Ebben a vizsgálatban a csökkenő vesefunkció (*estimated glomerular filtrate rate: eGFR*) rosszabb alvásminőséggel járt együtt az egyváltozós elemzésben.

2. CÉLKITŰZÉS

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

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

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

Az inszomniás panaszok súlyossága összefüggésben áll az alvási makrostruktúra paramétereivel (megnövekedett alvási latencia és elalvás utáni ébrenlét idő, csökkent alvásidő és lassú hullámú alvás).

A súlyosabb inszomniás panaszok összefüggésben állnak az alvási mikrostruktúrában a magasabb béta aktivitással és az alacsonyabb delta aktivitással.

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

A depressziós panaszok súlyossága összefüggésben áll az alvási makrostruktúra paramétereivel (kevesebb lassú hullámú alvás, megnövekedett REM alvás és megrövidült REM latencia).

A súlyosabb depressziós panaszok összefüggésben állnak az alvási mikrostruktúrában a magasabb béta aktivitással és az alacsonyabb delta aktivitással.

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

A rosszabb vesefunkció összefüggésben áll a rövidebb alvásidővel, a kevesebb lassú hullámú alvással és a kevesebb REM alvással.

3. Módszerek

3.1. A betegcsoport kiválasztása és az adatgyűjtés

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

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

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

Az alvásvizsgálat előtt a résztvevők egy validált kérdőívekből álló csomagot töltöttek ki, amely többek között tartalmazta az *AIS*-t (Athén Inszomnia Skála) és a *CES-D* (Center for Epidemiologic Studies - Depression) skálát. Ha egy betegnek szüksége volt segítségre a kérdőív kitöltéséhez (írás vagy olvasási nehézségek, szövegértési problémák), egy képzett asszisztens állt rendelkezésére.

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

3.2. Az inszomniás és a depressziós panaszok felmérése

Az inszomniás tünetek fennállását az *AIS*-sel vizsgáltuk, melynek pontszáma 0-tól 24-ig terjed, magasabb pontszám súlyosabb inszomniás panaszokra utal. A skála nyolc elemből áll, amelyből az első öt az inszomnia éjszakai tüneteivel kapcsolatos (elalvási nehézség, átalvási nehézség, korai felébredés), a további három elem a nyugtalan alvás nappali következményeire

kérdez rá (közérzet, napi teendők ellátásnak képessége és nappali álmoság). A vizsgálatban résztvevőket arra kértük, hogy, amennyiben egy adott panasz legalább hetente háromszor jelentkezett az elmúlt hónapban, értékeljék ezen panasz súlyosságát (nincs, enyhe, súlyos, igen súlyos). A klinikailag szignifikáns inszomnia gyakoriságának megállapításához a nemzetközi ajánlás szerinti 10 pontos határértéket használtuk.

A depresszióra utaló tünetek fennállását a CES-D skálával vizsgáltuk, amely 20 elemet tartalmaz, a pontszáma 0-60-ig terjed. Magasabb pontszám súlyosabb depressziós tünetekre utal. A vizsgálatban résztvevőket arra kértük, hogy ítélik meg, hogy az adott panasz milyen gyakorisággal jelentkezett, és milyen hosszan tartott az elmúlt hét során (ritkán, 1-2 napig, 3-4 napig, 5-7 napig). A klinikailag szignifikáns depresszió gyakoriságának megállapításához a krónikus vesebetegek körében javasolt 18 pontos határértéket használtuk.

3.3. Poliszomnográfias vizsgálat

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

A PSG vizsgálat során a következő elvezetéseket regisztráltuk: 5 EEG csatorna (A1, A2, C3, C4, Cz), EOG, EMG (m. mentalis és m. tibialis anterior), EKG, légáramlás, mellkasi és hasi kitérések, pulzoximetria, horkolás és test pozíció. A földelő elektródát az Fpz pozícióban, a közös referencia elektródát a Cz pozícióban helyeztük el. Az EEG mintavétel 128 Hz frekvenciával, 0,2 Hz-es felül, illetve 35 Hz-es aluláteresztő szűrők alkalmazásával történt. Minden vizsgálatot hétköznapokon végeztünk, a vizsgálatok többnyire 22:00 óra és 6:00 óra között zajlottak.

A felvételeket két alvásmedicinában jártas szakember értékelte ki. Az alvásstádiumok értékelését 30 másodperces epochonként végeztük a Rechtschaffen and Kales kézikönyv alapján. Az alvási makrostruktúrát a következő paraméterekkel jellemeztük: alvási latencia (villanyoltástól az első 2. stádium epoch-ig eltelt idő), alvásidő, elalvás utáni ébrenlét idő (elalvástól számított ébrenlét ideje a vizsgálat befejeztéig), alváshatékonysági index (az alvásidő és az ágyban töltött idő hányadosa), alvásstádiumok százaléka: 1. stádium, 2. stádium és lassú hullámú alvás (3. és 4. stádium összevonva), REM alvás és REM latencia (elalvástól az első REM epochig eltelt idő). A légzési eseményeket és a periodikus lábmozgásokat standard kritériumrendszer szerint értékeltük.

3.4. Az alvási EEG teljesítmény spektrum analízise

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

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

3.5. Klinikai adatok

A vizsgálatok során a kezelőorvosok kitöltötték a módosított Charlson Komorbiditási Indexet. Más társbetegségek jelenlétéről a kórlapokból gyűjtöttünk információt (koszorúér betegség, diabétesz, magasvérnyomás). Ezen felül a PSG vizsgálat során is történt vérnyomásmérés, emellett rögzítettük az antropometriai paramétereket, és rákérdeztünk a dohányzási szokásokra is.

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

3.6. Alkalmazott statisztikai módszerek

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

Fischer exact teszttel. A korrelációk vizsgálatát Pearson, illetve Spearman módszer segítségével végeztük.

Az alvásszerkezeti paraméterekkel önálló kapcsolatot mutató tényezők vizsgálatára többváltozós lineáris regressziós modellt alkalmaztunk. A változókat az egyváltozós elemzések, illetve elméleti megfontolások alapján építettük a többváltozós modellekbe. Mivel a függő változó eloszlása néhány esetben eltért a normál eloszlástól, ezért a nem-normál eloszlású alvásparamétereket transzformáltuk.

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

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

4. Eredmények

4.1. A betegminta általános jellemzése

A vizsgált vesetranszplantált mintában („kTx PSG minta”) a betegek átlagéletkora 51 ± 13 év, a férfiak aránya 57 %, a testtömeg index 27 ± 5 kg/m² pedig volt. Az eGFR értéke a teljes populációban 54 ± 19 ml/min/1,73m² volt, ami 3. stádiumú CKD-re jellemző eGFR értéknek felel meg. A betegek közül 19 % cukorbeteg volt, 92 %-uknak volt magasvérnyomás betegsége, a Charlson Komorbiditás Index 2;1 volt a vizsgált mintában. A szérum albumin szintje 40 ± 3 g/L volt a mintában. A betegek 85 %-a szedett szteroidot, 43 %-uk ciklosporin A-t, 71 %-uk mikofenolát mofetilt, 46 %-uk takrolimuszt, 12 %-uk sziirolimuszt és 5 %-uk azatioprint. Az ESKD a betegcsoportban 101;91 hónapja állt fent, ebből dialízisen a betegek 18;32 hónapot töltöttek, a vesetranszplantáció óta eltelt idő tartama 66;83 hónap volt a betegek körében.

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

A CES-D pontszám 9;11 volt a betegek körében. A betegek egyötödének CES-D pontszáma 18-as vagy afölötti volt, amely a klinikailag szignifikáns depresszió jelenlétét valószínűsítette az esetükben. Annak ellenére, hogy a vizsgált mintában a depresszió előfordulása igen gyakori volt, a 100 betegből mindössze 2 fő részesült antidepresszáns gyógyszeres kezelésben. Az antidepresszáns gyógyszert szedő páciensek a továbbiakban a depressziós panaszokkal kapcsolatos elemzésekből kizárásra kerültek.

4.2. Az alvási makrostruktúra felmérése

A teljes vizsgált betegcsoportban az alvási latencia értéke 15;17 perc volt, az alvási hatékonyság 80;13 %. A betegek $6\pm 1,3$ órát töltöttek alvással az alváslaborban. Az elalvás utáni ébrenlét idő értéke 61;47 perc volt, a lassú hullámú alvás aránya pedig 12 ± 8 % volt. A súlyos fokú obstruktív alvási apnoe gyakorisága az apnoe-hipopnoe index alapján 14 %, míg a súlyos fokú periodikus lábmozgás zavar gyakorisága a periodikus lábmozgás index alapján 16 % volt a „kTx PSG mintá”-ban.

4.3. Az inszomniás panaszok kapcsolata az alvási makrostruktúrával

Korrelációs elemzésben az alvási makrostruktúra paraméterei nem álltak szignifikáns összefüggésben az inszomniás panaszok súlyosságával, azonban az alvási hatékonyság és az inszomniás panaszok súlyossága között trendszerű összefüggést találtunk ($r = -0,179$; $p = 0,075$).

Emellett az inszomniás és a depressziós panaszok súlyossága pozitív, szignifikáns összefüggésben volt egymással a vizsgált mintában ($r= 0,493$; $p < 0,001$).

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

4.4. Az inszomniás panaszok kapcsolata az alvási mikrostruktúrával

Korrelációs elemzésben az inszomniás panaszok szignifikáns kapcsolatot mutattak a szigma sáv teljesítményével REM alvás alatt ($r= 0,287$; $p= 0,032$). Emellett trendszerű, pozitív összefüggést találtunk az inszomniás panaszok súlyossága és a NREM alvás alatti alfa frekvenciasáv teljesítménye ($r= 0,244$; $p= 0,070$), illetve a REM alvás alatti béta aktivitás ($r= 0,257$; $p= 0,055$) között. A NREM béta, a NREM és REM delta aktivitás az inszomniás panaszokkal nem mutatott összefüggést az egyváltozós elemzésben.

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

A modelleket a korábbiakhoz hasonlóan két lépcsőben építettük fel. Az első lépcsőben (Modell 1) az inszomniás panaszok összefüggésben álltak a NREM alfa ($\beta: 0,279$; CI: $0,016 - 0,541$; $p= 0,038$) és a REM szigma ($\beta: 0,345$; CI: $0,075 - 0,614$; $p= 0,013$) aktivitással, de ezek az összefüggések a további korrekció után nem bizonyultak szignifikánsnak. A modellépítés első lépcsőjében (Modell 1) és a teljesen korrigált modellben (Modell 2) is az inszomniás

panaszok független, szignifikáns összefüggésben álltak a REM alvás alatti béta sáv teljesítményével (β : 0,452; CI: 0,200 – 0,705; $p= 0,001$ és β : 0,323; CI: 0,041 – 0,606; $p= 0,026$). A NREM alvás alatti béta, illetve a NREM és REM delta frekvenciasáv teljesítménye nem állt szignifikáns kapcsolatban az inszomniás panaszok súlyosságával.

4.5. A depressziós panaszok kapcsolata az alvási makrostruktúrával

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

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

4.6. A depressziós panaszok kapcsolata az alvási mikrostruktúrával

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

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

A többváltozós elemzés első lépésében (Modell 1) a kor, nem, eGFR társváltozókra való korrekció után a depressziós panaszok súlyossága független összefüggést mutatott a NREM (β :

0,261; CI: 0,017 – 0,505; p= 0,037) és a REM (β : 0,329; CI: 0,079 – 0,579; p= 0,011) alatti béta aktivitással. Ezek az összefüggések a további korrekcióra (Modell 2) azonban eltűntek. Mind a Modell 1-ben, mind a Modell 2-ben a depressziós panaszok súlyossága független összefüggésben állt a NREM alvás alatti szigma aktivitással (β : 0,278; CI: 0,069 – 0,488; p= 0,010 és β : 0,252; CI: 0,023 – 0,480; p= 0,032). A CES-D pontszám más vizsgált frekvenciatartománnyal nem volt összefüggésben a teljesen korigált modellben.

4.7. A vesefunkció kapcsolata az alvási makrostruktúrával

A vesefunkció a korrelációs elemzésekben nem állt szignifikáns kapcsolatban az alvási makrostruktúra paramétereivel. Azonban az alvásidővel ($r = -0,185$; p= 0,071) és a REM alvással ($r = -0,190$; p= 0,058) gyenge, közel szignifikáns, fordított irányú összefüggéseket találtunk.

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

5. Következtetések

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

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

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

Adataink arra utalnak, hogy inszomniás és depressziós panaszok fennállása esetén vesetranszplantált betegek körében a panaszok más jellegű alvásszerkezeti eltérésekkel állnak összefüggésben, mint a CKD-vel nem komorbid inszomniás, illetve depressziós kórképek fennállásakor. Eredményeink segítséget nyújthatnak abban, hogy az alvással vagy a hangulattal kapcsolatos panaszokra szomatikus társbetegség esetén is nagyobb figyelem irányuljon, és a betegek megfelelő terápiában részesüljenek. Emellett eredményeink újabb kérdéseket vetnek fel az ebben a betegcsoportban megfigyelt kevés REM alvás, valamint a vesefunkció és az

alvásidő/REM alvás közötti fordított irányú kapcsolat jelentőségéről. Mindezek klinikai jelentőségének megértéséhez további vizsgálatok szükségesek.

6. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezésben felhasznált közlemények:

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

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

Egyéb eredeti közlemények:

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

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

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

Veber O, Lendvai Z, Ronai KZ, Dunai A, Zoller R, Lindner AV, Turanyi CZ, Szocs JL, Keresztes K, Tabak AG, Novak M, Molnar MZ, Mucsi I. (2014) *Obstructive sleep apnea and heart rate variability in male patients with metabolic syndrome: cross-sectional study.* METABOLIC SYNDROME AND RELATED DISORDERS 12: 117-24. **IF: 1,976**

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

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

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

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