

A Parkinson-kórban szenvedő betegek megváltozott életminősége, alvászvizsgálataik

Doktori értekezés

Seres Terézia

Semmelweis Egyetem

Patológia Tudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Domján Gyula, CSc., egyetemi tanár
Hivatalos bírálók: Dr. Fazekas Gábor, Ph.D., osztályvezető
főorvos
Dr. Barna István, Ph.D., egyetemi docens
Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Forgács Iván, CSc., professzor emeritus
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Erdős Erika Ph.D., főiskolai docens
Dr. Pálfi Erzsébet Ph.D., főiskolai docens

Budapest

2017

Tartalom

Rövidítések jegyzéke	6
1. Bevezetés	9
1.1. Egészség és életminőség	9
1.1.1. Az egészséget meghatározó tényezők	11
1.1.2. Népegészségügyi programok, és stratégiák az egészség szolgálatában	11
1.1.3. Az életminőség fogalma, kutatási irányai	14
1.2. A Parkinson-kór	15
1.2.1. Epidemiológiai adatok	15
1.2.2. A Parkinson-kór patológiája és etiológiája	19
1.2.3. A Parkinson-szindrómák újabb klinikai felosztása	21
1.2.4. A Parkinson-kór klinikai tünetei	23
1.2.5. Juvenilis Parkinson-kór	25
1.2.6. Parkinson-kór és a mentális problémák	25
1.2.7. A Parkinson-kór stádiumbeosztása	26
1.2.8. A Parkinson-kór kezelése	27
1.2.8.1. Gyógyszeres terápia lehetőségei	27
1.2.8.2. Idegsebészeti lehetőségek	30
1.2.8.3. Génterápiás lehetőségek	30
1.2.8.4. Kiegészítő kezelési lehetőségek és nemkonvencionális eljárások	31
1.3. Alvásmedicina, alvászvizsgálatok	32
1.3.1. A fizioológias alvás elektrofiziológiai és poliszomnográfias jellemzői	33
1.3.2. Jellegzetes hullámformák	34
1.3.3. Elektrookulográfia (EOG)	35
1.3.4. Elektromiográfia (EMG)	36
1.3.5. Poliszomnográfias vizsgálat (PSG)	36
1.3.6. A NREM és a REM alvás	37
1.3.6.1. A NREM alvás	37
1.3.6.2. A REM alvás	38
1.3.7. Az alvás mintázata és az alvásszerkezet	39
1.3.8. Az alvás-ébredés szabályozás homeosztatis, cirkadián és ultradián komponensei	40
1.3.9. Az alvásreguláló metabolitok szerepe	41

1.3.10. Az alvás kognitív és emocionális modulálása.....	41
1.3.11. Az izomtónus szabályozása alvásban.....	41
1.3.12. Az alvás és a légzés-keringés szabályozás kapcsolata.....	41
1.4. Alvászavarok jelentősége Parkinson-kórban	43
1.4.1. Alvástünetek Parkinson-kórban	43
1.4.2. A motoros tünetekből fakadó alvászavarok	43
1.4.3. Nappali aluszékonyosság Parkinson kórban.....	44
1.4.4. REM magatartás zavar (REM behaviour disorder, RBD).....	44
1.4.5. Nokturnális hallucinózis.....	44
2. Célkitűzések.....	45
2.1 Hipotézisek	46
2.2 Kutatásaim helyszíne	46
3. Módszerek és anyagok.....	48
3.1. Stukturált klinikai kérdőíves felmérés.....	48
3.1.1. Résztvevők	48
3.1.2. A vizsgálati minta leíró jellemzése	48
3.1.3. A betegek életminőség vizsgálatai	49
3.1.4. Alvásvizsgálati kérdőívek	50
3.1.5. Adatok elemzése	51
3.2. A REM alvás atonia nélkül (REM Sleep without atonia=RWA) szubjektív és objektív mérőeszközös vizsgálata.....	52
3.2.1. Alvásvizsgálati kérdőívek: Parkinson's Disease Sleep Scale-PDSS II.	52
3.2.2. Mérőeszközök: ALICE 3, ALICE 5, EOG, EMG, Videó kamera.	52
3.2.3. Résztvevők	52
3.2.4. Betegvizsgálat	53
3.2.5. Betegvizsgálat kivitelezése	53
3.2.6. Adatok elemzése	55
3.3. Parkinson-kórban szenvedő betegek, a jogosítványért folyamodók OSAS(Obstruktív Alvási Apnoe) szűrése.	56
3.3.1. Alvás vizsgálati kérdőívek: Parkinson's Disease Sleep Scale-PDSS II.	56
3.3.2. Mérőeszközök:	56
3.3.3. Résztvevők	56
3.3.4. Betegvizsgálat	57

3.3.5. Adatok elemzése	58
4. Eredmények.....	59
4.1. Stukturált kilnikai kérdőíves felmérés eredményei.....	59
4.1.1. Életminőség vizsgálat eredményei	59
4.1.2. Alvásvizsgálati kérdőívek eredményei.....	64
4.1.3. Korrelációs vizsgálatok	66
4.2. A REM alvás atonia nélkül (REM Sleep without atonia=RWA) szubjektív és objektív mérőeszközös felmérés eredményei	69
4.2.1. Az antiparkinson szerek alvásra gyakorolt hatása.....	69
4.2.2. Az alvás mintázat változásai Parkinson-kórban.....	69
4.2.3. Vizsgálati eredmények	70
4.3. Jogosítványért folyamodó Parkinson-kórban szenvedő betegek OSAS (ObstuktívAlvási Apnoe) szűrésének eredményei.....	75
4.3.1. Alvászavar prevalenciájának és mintázatánk eredményei	75
4.3.2. A horkolás és az OSAS eredményei	76
5. Megbeszélés	78
5.1. Stukturált kilnikai kérdőíves felmérés eredményeinek megbeszélése	78
5.2. REM alvás atonia nélkül (REM Sleep without atonia=RWA) Szubjektív és objektív vizsgálati eredményeink megbeszélése.....	84
5.3. Jogosítványért folyamodó Parkinson-kórban szenvedő betegek OSAS (Obstruktív Alvási Apnoe) szűrési eredményeinek megbeszélése.....	88
5.3.1. Az alvási apnoe szindróma definíciója.....	90
5.3.2. Alvási apnoe szindróma és a gépjárművezetés gyakorlati kérdései.....	90
5.3.3. Parkinson-kór, alvási apnoe, gépjárművezetés összefüggéseinek vizsgálata	91
6. Következtetések.....	95
6.1. A Disszertáció új eredményei	97
7. Összefoglalás.....	100
7.1. Summary	101
8. Irodalomjegyzék.....	102
9. Publikációs jegyzék.....	126
9.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények	126
10. Köszönetnyilvánítás.....	127

11. Mellékletek	128
------------------------------	------------

Rövidítések jegyzéke

	American Academy of Sleep Medicine/ Amerikai Alvásmedicina
AASM	Társaság
AHI	apnoe-hypopnoe index
BRAC	Basic Rest Activity Cycle /alap nyugalmi-aktivitási ritmus
CBD	kortikobazális degeneráció
CBF	Cerebral Blood Flow/agyi vérátáramlás
CDNF	cerebral dopamine neurotrophic factor
DA	dopamin
DBS	mély agyi stimulációs műtét
DLB	diffúz kortikális Lewy-test-betegség
EDS	túlzott nappali aluszékonyság
EEG	elektroencefalográfia
EKG	elektrokardiográfia
EMG	elektromiográfia
EOG	elektrokulográfia
	European Parkinsons Disease Association /Európai Parkinson-betegek
EPDA	Szervezete
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions / általános életminőség (5 dimenziós) skála
ESS	Epworth Sleepiness Scale / Epworth Skála
GABA	gamma-aminovajsav
GAD	glutamát-dehidrogenáz

H&Y	Margaret Hoehn, és Melvin –Yahr stádiumbeosztása
	International Classification of Sleep Disorders/ Alvászavarok Nemzetközi
ICSD	Osztályozása
LCIG	levodopa/carbidopa intesztinális gél
MSA	multiszisztémás atrófia
	Non Rapid Eye Movement /szemmozgásokkal kevésbé, illetve nem járó
NREM	alvásfázis
NSF	National Sleep Foundation/ Nemzeti Alvás Alapítvány
OSAS	Obstruktív Alvási Apnoe Szindróma
paO₂	parciális oxigén
Parkinson's	
UK	Brit Parkinson-kóros betegeket támogató és kutató jótékonyági szervezet
PD	Parkinson-kór
	Parkinson's Disease Questionnaire / Parkinson-kórra specifikus
PDQ-39	életminőséget felmérő (39 kérdésből álló) skála
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale/ Parkinson-kórra specifikus alvási skála
PEG/PEJ	perkután endoszkópos gasztrosztóma és jejunális szonda
PG	poligráfia
PLMS	alvás-közbeni periodikus láb (végtag) mozgás
PSG	poliszomnográfia
PSP	progresszív szupranukleáris bénulás
PTT	Pulzus Transit Time / pulzus tranzit idő
RBD	REM Behaviour Disorder /, REM magatartási zavar
REM	Rapid Eye Movement / szemmozgásokkal járó alvásfázis

RLS	Restless Legs Syndroma/ Nyugtalan láb szindróma
RWA	REM alvás atonia nélkül
SMC	Multidisciplinary Sleep Medicine Centre / Multidisziplináris Alvás Medicina Centrum
SN	szubsztancia nigra
TST	Total Sleeping Time /teljes alvásidő
WHO	World Health Organization / Egészségügyi Világszervezet
WSF	World Sleep Federation /Alvás Világszövetség

1. Bevezetés

Az Európai Unió demográfiai jellemzői alátámasztják, hogy az idősödő korosztályt érintő megbetegedések kedvezőtlenül befolyásolják a nemzetgazdasági mutatókat. Értekezésem tárgyának az idősödő korosztályt érintő neurodegeneratív kórképek közül az életminőséget negatív irányba befolyásoló (1) Parkinson-betegséget választottam.

Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja 2010-2020 közötti akcióprogramjának (2) az aktív idősödést célzó beavatkozásokat segítő folyamatait megismerve került a Parkinson-kórban szenvedő betegek életminősége kutatásom fókuszába.

Az életminőséget befolyásoló tényezők közül külön kiemelten vizsgáltam az alvást, az aktivitást, továbbá a gépjárművezetés lehetőségét Parkinson-kórban szenvedő betegek körében, akiknél társbetegségként jelentkezik az Obstruktív Alvási Apnoe Szindróma (OSAS).

1.1. Egészség és életminőség

A World Health Organization (WHO) az egészségügyi világszervezet 1946-ban, elfogadott alkotmányának első paragrafusa szerint „az egészség nem a betegségek hiánya, hanem a testi, lelki, és szociális jól-lét állapota”(3). Az egészségi állapot dimenzióit (1. sz. ábra) 1986-ban Torrance írta le, amelyben a fizikális, érzelmi, szenzoros funkciók, valamint a fájdalom és a kognitív-készség tényezői szerepelnek.



1. sz. ábra

Torrance (1986)

Az egészségi állapot dimenziói (Torrance, 1986)(4)

A WHO megfogalmazásából nyilvánvalóvá válik, hogy az egészség dimenziója a testi egészség, azaz a test betegségektől mentes állapota, a lelki egészség, így pl. az intelligencia, jó memóriaműködés, általános „jól-lét”, önmagunk elfogadásának képessége. Mindezek megvalósulásának feltétele az érzelmi stabilitás, a nyitottság, a kreativitás, a nap-mint nap felmerülő problémák eredményes megoldása, életkornak megfelelő érettség, személyiség és azonosság tudat, a társas, szociális, társadalmi egészség (5).

Az 1950-es évekig az egészségfogalom meghatározása a különböző iskolákon belül is elsődlegesen a betegségekből, vagy a betegség okozta elváltozásoknak az emberre (és az egészségre) gyakorolt hatásaiból indult ki. Ezek a szemléletek az egészséget különböző aspektusból írták le, dominánsan biológiai alapokon nyugvó módon. A pszichoszomatikus szemlélet képviselői kezdték el a lelki egészség és a szomatikus egészség kölcsönhatásait is vizsgálni. A későbbiekben ezekből az iskolákból indult ki az a komplex szemlélet, amely lassan felváltotta a korábbi, „egytényezős” elméleteket. A WHO definíciójában deklarálta az egészség többtényezős megközelítését, és bár ez a meghatározás számos vitára adott lehetőséget, kétségtelen, hogy a szervezet egészségértelmezése az egészséget az egyén testi-lelki „jól-létén” túl egy újabb, szociális dimenzióba is elhelyezi. Az 1986-os ottawai karta (6) újabb mérföldkövet jelentett az egészségfogalom értelmezésében, amelyet követően egyértelművé vált, hogy az egészséget pontosan definiálni csak annak dimenzióival együttesen lehetséges. Ezeknek a dimenzióknak a feltárása és leírása jelenleg is folyamatban van, hiszen az egyén egészségének összetevői a természetes és a mesterséges környezettel, a társadalmi, gazdasági környezettel együttesen értelmezhetőek. Az egészség-fogalom fejlődése, különböző aspektusból történő megközelítése törvényszerű, hiszen mind az egyes emberre, mind az emberiség egészére igaz, hogy dinamikus kölcsönhatásban van az őt körülvevő, tág értelemben vett környezettel.

A magyar egészségügy fontos mérföldköve volt az egészségügyről szóló 1999. évi CLIV. törvény (7) megalkotása, amely többek között az egészség fogalmát is meghatározta, jogszabályba foglalta annak kiemelt szerepét és fontosságát. A törvény normaszövege szerint „az egészség az egyén életminőségének, és önmegvalósításának alapvető feltétele, amely döntő hatással van a családra, a munkára, és ezáltal a nemzetre”.

1.1.1. Az egészséget meghatározó tényezők

Az egészséget meghatározó tényezők adják azt a keretet, amelyben az egészség, mint fogalom, komplex módon értelmezhető. Az egyénből fakadó meghatározó tényezők mellett a fizikai és a társadalmi környezetnek az emberre gyakorolt kölcsönhatása elvitathatatlan, ugyanakkor szükséges és fontos figyelembe venni a jelenlévő és a kutatás-fejlesztési fázisban lévő egészségügyi technológiákat, az azokhoz, valamint az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés lehetőségeit és akadályait, valamint mindazokat az egészségpolitikai tényezőket, amelyek befolyással bírnak valamely egészség-tényezőre.

1.1.2. Népegészségügyi programok, és stratégiák az egészség szolgálatában

Az egészségfogalom definiálását és meghatározó tényezőinek rövid bemutatását követően fontos szót ejteni arról is, hogy az egészség megőrzése, megtartása érdekében milyen, kormányzati intézkedések születtek. Ezen intézkedések célja az egészséget támogató társadalmi környezet kialakítása, az egészségkárosító szokások leküzdése, az elkerülhető halálozások, megbetegedések és fogyatékoságok megelőzése, valamint az egészségügyi és a népegészségügyi inézményrendszer fejlesztése.

A Kormány a 1534/2016.(X.13.) számú határozatában rendelte el a „Nemzeti Népegészségügyi Stratégia 2017-2026” kidolgozásához és végrehajtásához szükséges intézkedéseket (8), amely alapján az egészségügyért felelős miniszter irányításával kell kidolgozni a 2017-2026. évekre vonatkozó „Nemzeti Népegészségügyi Stratégia 2017-2026” című nemzeti középtávú stratégiát. A Stratégia 2017-2026” kiindulási alapjaként, az Egészséges, Nemzetért Népegészségügyi Program és az „Egészséges Magyarország 2014-2020” Egészségügyi Ágazati Stratégia dokumentumok szolgálnak (9).

A 2001 végén, elindított, „Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 2001-2010” az alapelvek szintjén az Egészségügyi Világszervezet „Egészség 21” Regionális Stratégiájában megfogalmazott három alapvető érték, az egészség, mint alapvető emberi jog elismerése; a szolidaritás eszmeisége mentén az egészségi állapot egyenlőtlenségeiben is megjelenő társadalmi egyenlőtlenségek csökkentése; az egyének, csoportok, közösségek és szakmai intézmények összehangolt részvétele és felelőssége az egészség fejlesztésében elveinek elfogadásával került kimunkálásra (10).

Az Egészségügyi Ágazati Stratégia célkitűzései a következők voltak:

- a születéskor várható, egészségben eltöltött életek növelése 2 évvel 2020-ra (EU-átlag elérése 2022-re),
- születéskor várható élettartam emelése nők esetében 78,3 évről 80 évre, férfiak esetében 70,3 évről 72 évre,
- 10%-al csökkenteni a standardizált halálozási arány (per 100 000 lakos) mértékét,
- a fizikai és mentális egészség egyéni és társadalmi értékének növelése, egészségtudatos magatartás elősegítése, egyéni felelősségvállalás érvényesítése, a területi egészség-egyenlőtlenségek, illetve a születéskor várható élettartamban mutatkozó különbségek csökkentése.

A lakosság egészségi állapotának javításához a hatékony ágazatközi koordináció elengedhetetlen, különös tekintettel az egészség egyenlőtlenségek csökkentése szempontjából. Ugyancsak fontos a hazai fejlesztéspolitikai irányvonalak összehangolása az egészségügyi-népegészségügyi prioritásokkal is.

A lakosság javítandó egészségi állapotát jól jelzi, hogy 2014-ben Magyarországon a születéskor várható élettartam 76,0 év volt, szemben az EU-28 országokban megfigyelt 80,9 évvel (11).

Az 1.sz. táblázatból látható, hogy a születéskor várható átlagos élettartam Magyarországon 2000-től 2014-ig 4,1 évvel emelkedett. Ez az emelkedés az európai országokat hasonlóképpen jellemzi, ugyanakkor megállapítható az is, hogy a korábbi, politikai-társadalmi-gazdasági berendezkedésből eredő hátrányainkat csak hosszútávon, átgondolt és konzekvens egészség-gazdaság-és társadalompolitikai intézkedések mellett tudjuk leküzdeni.

Ahogy látható, a poszt-socialista államok többsége hasonló problémákkal küzd, ugyanakkor megállapítható az is, hogy Szlovénia már az EU átlag felett, Csehország pedig annak közelében van.

1. sz. táblázat

Születéskor várható átlagos élettartam 2010-2014 között KSH adatbázis alapján saját szerkesztés (11)

Születéskor várható átlagos élettartam – 2000-2014															
Ország	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Ausztria	78,3	78,8	78,9	78,8	79,3	79,5	80,1	80,4	80,6	80,5	80,8	81,2	81,1	81,3	81,7
Belgium	77,9	78,1	78,2	78,3	78,9	79,1	79,5	79,9	79,8	80,1	80,3	80,7	80,5	80,7	81,4
Bulgária	71,6	71,9	72,1	72,3	72,3	72,5	72,7	73,0	73,3	73,7	73,8	74,2	74,4	74,9	74,5
Ciprus	77,7	79,0	78,7	79,0	79,1	78,7	80,1	79,8	80,6	81,0	81,5	81,2	81,1	82,5	82,8
Csehország	75,1	75,4	75,4	75,3	75,9	76,1	76,8	77,0	77,3	77,4	77,7	78,0	78,1	78,3	78,9
Dánia	76,9	77,0	77,1	77,4	77,8	78,3	78,4	78,4	78,8	79,0	79,3	79,9	80,2	80,4	80,7
Egyesült Királyság	78,0	78,2	78,3	78,4	79,0	79,2	79,5	79,7	79,8	80,4	80,6	81,0	81,0	81,1	81,4
Észtország	71,1	70,9	71,4	71,9	72,4	73,0	73,2	73,2	74,4	75,3	76,0	76,6	76,7	77,5	77,4
Finnország	77,8	78,2	78,3	78,6	79,0	79,1	79,6	79,6	79,9	80,1	80,2	80,6	80,7	81,1	81,3
Franciaország	79,2	79,3	79,4	79,3	80,4	80,4	81,0	81,3	81,4	81,6	81,9	82,3	82,1
Görögország	78,2	78,8	79,0	79,1	79,3	79,5	79,8	79,7	80,2	80,4	80,6	80,8	80,7	81,4	81,5
Hollandia	78,2	78,4	78,5	78,7	79,3	79,6	80,0	80,4	80,5	80,9	81,0	81,3	81,2	81,4	81,8
Horvátország	..	74,6	74,7	74,6	75,4	75,3	75,9	75,8	76,0	76,3	76,7	77,2	77,3	77,8	77,9
Írország	76,6	77,2	77,7	78,2	78,6	79,0	79,3	79,7	80,2	80,2	80,8	80,9	80,9	81,1	81,4
Lengyelország	73,8	74,2	74,5	74,7	74,9	75,0	75,3	75,4	75,6	75,9	76,4	76,8	76,9	77,1	77,8
Lettország	70,2	70,6	70,9	70,6	70,6	70,8	72,1	72,8	73,1	73,9	74,1	74,3	74,5
Litvánia	72,1	71,6	71,8	72,0	72,0	71,2	71,0	70,7	71,7	72,9	73,3	73,7	74,1	74,1	74,7
Luxemburg	78,0	78,0	78,1	77,9	79,2	79,6	79,4	79,5	80,7	80,8	80,8	81,1	81,5	81,9	82,3
Magyarország	71,9	72,5	72,6	72,6	73,0	73,0	73,5	73,6	74,2	74,4	74,7	75,1	75,3	75,8	76,0
Málta	78,4	78,9	78,8	78,7	79,4	79,4	79,5	79,9	79,7	80,4	81,5	80,9	80,9	81,9	82,1
Németország	78,3	78,6	78,6	78,6	79,3	79,4	79,9	80,1	80,2	80,3	80,5	80,8	81,0	80,9	81,2
Olaszország	79,9	80,3	80,4	80,1	80,9	80,9	81,4	81,6	81,7	81,8	82,2	82,4	82,4	82,9	83,2
Portugália	76,8	77,2	77,4	77,5	78,4	78,2	79,0	79,3	79,5	79,7	80,1	80,7	80,6	80,9	81,3
Románia	71,2	71,1	70,9	71,0	71,4	71,9	72,5	73,1	73,5	73,7	73,7	74,4	74,4	75,2	75,0
Spanyolország	79,3	79,8	79,8	79,7	80,4	80,3	81,1	81,1	81,5	81,9	82,4	82,6	82,5	83,2	83,3
Svédország	79,8	79,9	80,0	80,3	80,7	80,7	81,0	81,1	81,3	81,5	81,6	81,9	81,8	82,0	82,3
Szlovákia	73,3	73,6	73,8	73,8	74,2	74,1	74,5	74,6	74,9	75,3	75,6	76,1	76,3	76,6	77,0
Szlovénia	76,2	76,4	76,6	76,4	77,2	77,5	78,3	78,4	79,1	79,4	79,8	80,1	80,3	80,5	81,2
Európai Unió–28	77,7	77,8	78,4	78,5	78,9	79,1	79,4	79,6	79,9	80,3	80,3	80,6	80,9

1.1.3. Az életminőség fogalma, kutatási irányai

Értekezésem a Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségét vizsgálja, ezért az életminőség definiálása, összetevőinek vizsgálata kiemelten fontos. A WHO meghatározása alapján "az életminőség az egyén észlelete az életben elfoglalt helyzetéről, ahogyan az életterének kultúrája, értékrendszerei, valamint saját céljai, elvárásai, mintái és kapcsolatai befolyásolják. Szélesen értelmezett fogalom, amely bonyolult módon magában foglalja az egyén fizikai egészségét, pszichés állapotát, függetlenségének fokát, társadalmi kapcsolatait, személyes hitét, valamint a környezet lényeges jelenségeihez fűződő viszonyát" (3,12). Általános megközelítésben elmondható, hogy az egyén (vagy népesség, népesség csoport) „jól-lét” érzésének fokmérője a különböző számukra fontos testi és lelki aspektusok mentén figyelembe veszi az életminőség objektív és szubjektív vetületeit is. A hagyományos görög filozófiai iskolák, illetve az antikvitás ember és életeszménye a mai napig egyetemleges, ezért nem meglepő, hogy a mai pszichológiai életminőség meghatározás alapjait Arisztotelésznek köszönhetjük. Arisztotelész elmélete közel áll Maslow szükséglet hierarchia modelljéhez, Erikson pszichoszociális elméletéhez, vagy Allportnek a személyiség érettségének elméletéhez (13-14). Ezekben az elméletekben közös, hogy fókuszba helyezik az érett személyiséget, az önmegvalósítást, a szükségletek hierarchiájában a legmagasabb rendű szükségletek pedig túlmutatnak az egyénen. Ez alapján pedig kimondható, hogy az egyének életminősége visszahat a társadalom egészségére, életminőségére, egészségi állapotára, ebből következően pedig demográfiai, gazdasági jellemzőire is.

Az életminőség alapvető szociológiai kutatásait hazánkban Hankiss Elemér és Manchin Róbert folytatták, elsősorban az értékek és az életminőség összefüggéseit vizsgálták, vizsgálják (15). Andorka Rudolf (16) kutatásait tovább folytatta a Közgazdasági Egyetem Szociológiai Intézetében, ahol napjainkban is folynak szociológiai-életminőségi kutatások (17-18). Az életminőség pszichológiai vizsgálatainak háttere az úgynevezett pozitív pszichológiai irányzatok, melynek megalapozói, Martin Seligman (19), Csíkszentmihályi Mihály (20), Ed Diener (21). A pszichológiai életminőség-koncepció alapjainak tekinti az Arisztotelész-féle boldogság koncepciót (13). Sirgy (22)

könyve az életminőség, pszichológiájának kognitív és érzelmi jellemzőit mutatóit, szintjeit tekinti át.

1.2. A Parkinson-kór

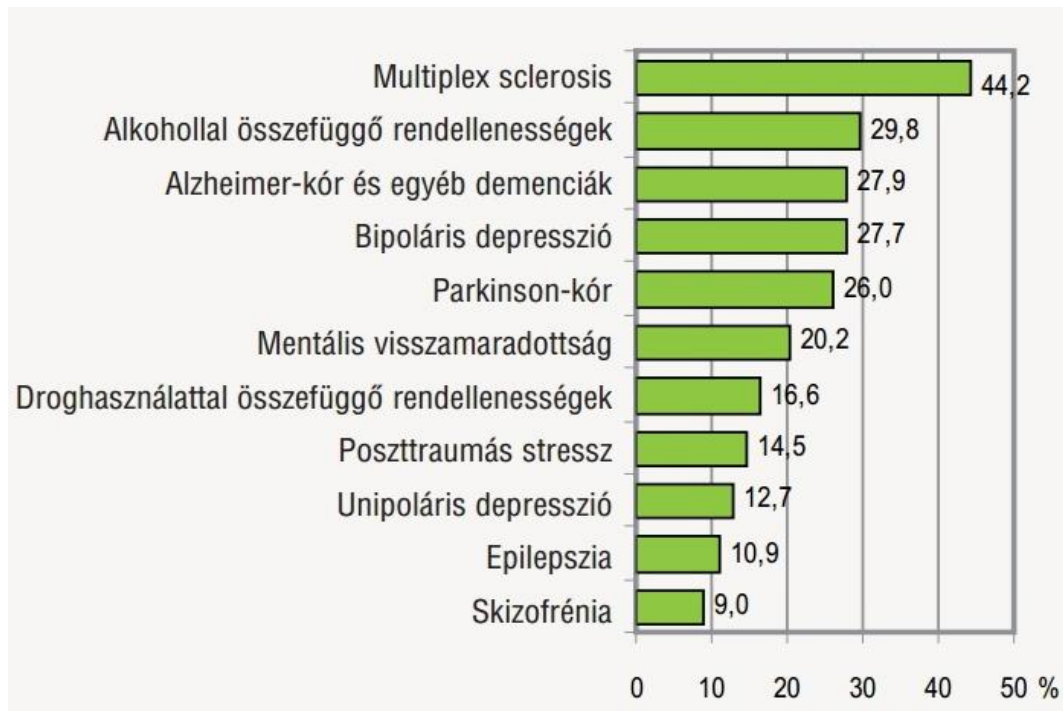
Már az ókorban Galenosz írt olyan betegségről, amelynek hasonló tünetei voltak. A későbbiekben 1690-ben Pápai Pariz Ferenc írta le részletesen (23) a Parkinson-kórra jellemző tüneteket (rigor, bradykinezis-akinezis, tremor, tartási instabilitás), a betegséget mégis James Parkinson-ról nevezték el. James Parkinson 1817-ben publikálta az „An Essay on the Shaking Palsy” (Egy tanulmány a remegő bénulásról) című művét (24), melyben remegve bénulás, reszkető („Paralysis agitans”), rázó bénulásként írta le a kórképet. Később, a francia, Jean-Martin Charcot a betegséget Parkinson-kórnak nevezte el (25). Már Charcot klinikáján próbálkoztak a betegség kezelésével, az első hatékony gyógyszerek az anticholinerg szerek voltak. Az igazi áttörést Carlsson felfedezését (26) követően a levodopa alkalmazása jelentette, melyben kezdetben, Hornykiewicz és Birkmayer (27), majd Cotzias (28) játszott jelentős szerepet. Később a kisebb, hatékony dózisok alkalmazása Barbeau (29) és munkacsoportja nevéhez fűződik.

1.2.1. Epidemiológiai adatok

A betegség prevalenciája 100-200/100 ezer fő. A prevalencia az életkor előrehaladtával növekszik, 80 éves kor körül közel négyszeresére emelkedik. Ez a felmérés a kaukázusi rasszra vonatkozik (30). Az adatok alapján hazánkban a betegek száma 18-20 ezerre becsülhető. A betegség incidenciája 12-20/100 ezer fő/év (31). Baker vizsgálatai szerint (32) a férfiak kockázata a Parkinson-kór kialakulására másfélszer több mint a nőké. A Parkinsonos-betegek várható élettartama amennyiben betegségük 1950-előtt kezdődött, álagosan 18 év volt (33). Egy másik tanulmány szerint (L-dopa bevezetése előtt) a Parkinson-szindrómás betegek 28%-a 5 évvel a betegség kezdete után meghalt, vagy mozgásában súlyosan korlátozottá vált, 5-9 év után 61%-ra, 10-14 év után 83%-ra emelkedett, 15 év elteltével a 90%-ot elérte (34). A korszpecifikus csúcscincidenciája 69-70 év, betegek átlagéletkora 77-78 év, átlagos betegségtartam 8-9 év, Az átlagéletkor magasabb, a betegség tartam hosszabb a tremor domináns típusban (35). A kutatások

szerint a prevalencia értékek eltérései a különböző földrajzi területeken a környezeti szennyeződés mértékével függnek össze. Barbeau (36) munkacsoportja arra a véleményre jutott, hogy a Parkinsonos tünetek kialakulásában genetikai prediszpozíciónak, és a környezeti ártalmaknak együttesen van szerepe.

Az 2. sz. ábrán látható, hogy az ideg-és elmebetegségekből eredő halálozásokon belül a Parkinson-kór az ötödik legjelentősebb, arányaiban pedig megközelíti a második-negyedik helyezett betegségeket.



2. sz. ábra

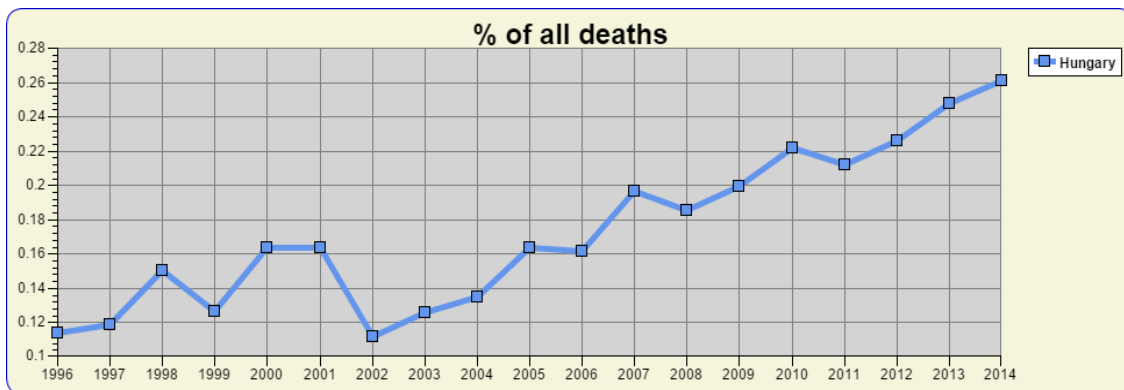
Ideg- és elmebetegségekből eredő halálozások Európa és a világ teljes halálozásának százalékában (37)

2. sz. táblázat

Parkinson-kórban elhunytak száma és statisztikai jellemzői-saját szerkesztés
(38)

Ország	Év	Kor standardizált halálozás /100 000	Nyers halálozási ráta /100 000	Halálozások száma	Százalékos megoszlása a halálozásokon belül
Finnország	2014	6,27487	13,00007	710	1,35
Málta	2014	5,35932	9,35845	40	1,22
Luxemburg	2014	4,51374	6,83061	38	1,03
Ausztria	2014	4,28187	9,22292	788	1,01
Németország	2014	4,40166	10,74059	8698	1
Norvégia	2014	4,49942	7,88332	405	1
Spanyolország	2014	3,43183	7,97759	3706	0,93
Portugália	2014	3,20084	7,21984	755	0,72
Svédország	2014	3,04391	6,4562	626	0,7
Horvátország	2014	3,39215	6,67707	283	0,56
Szerbia	2014	3,1923	5,98728	427	0,42
Bosznia-H.	2014	2,62112	3,73627	143	0,4
Észtország	2014	2,4013	4,71646	62	0,4
Litvánia	2014	1,8514	3,92175	115	0,29
Magyarország	2014	1,9262	3,34466	330	0,26
Csehország	2014	1,46886	2,46086	259	0,25
Lengyelország	2014	1,38166	2,19175	833	0,22
Szlovákia	2014	1,52266	2,06694	112	0,22
Románia	2014	1,51523	2,40362	536	0,21
Lettország	2014	0,98639	2,00624	40	0,14

A WHO részletes halálozási adatbázisából (38) nyert legutolsó, 2014-es adatok alapján látható (2. sz. táblázat), hogy Magyarország az alsó kvadránsban található, azonban, ha megtekintjük az 3. sz. ábrát, abban megmutatkozik, hogy a betegségből eredő az összes halálokon belüli halálozás trendje emelkedik.



3. sz. ábra

Parkinson kórban elhunytak számának százalékos megoszlása és trendje az összes halálzáson belül 1996-2014 között, saját szerkesztés (38)

A nemzetközi adatok alapján (39-40), a Parkinson-kórban szenvedő betegek száma Európában több mint egymillió.

A statisztikák a 2000-2008-as időszakot ölelik fel, a különböző országokban végzett, vizsgálatok alapján. Ezen adatok tudományos szempontból (az eltérő életkori paraméterek miatt) nem hasonlíthatók össze teljes mértékben, de rálátást biztosítanak, hogy hányan szenvednek Parkinson-kórban a különböző országokban. Jelen esetben a „prevalancia” azt a becsül népességszámot mutatja, amely egy adott időszakban a Parkinson-kórban szenvedő betegek számát jelenti.

Finnországban az 55-59, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84-es korcsoportig növekvő, a 85 éves korosztálynál csökkenő tendenciát mutat (41). Franciaországban a 70-74, 75-79, 80-84, 85-89-es, korcsoportig fokozatos, a 90-es korcsoporttól ugrásszerű emelkedést mutat (42). Olaszországban a 0-34, 35-44-es, korosztály enyhén emelkedik, 45-54, 55-64, 65-74, 75-84, 85 éves korosztálytól fokozatosan emelkedik, a 85 év feletti korosztály a legérintettebb (43). Litvániában az 50-59, 60-69-es, korcsoport fokozatosan emelkedő tendenciát mutat, a 70-79-es, korcsoportnál növekvő, a 80-89, éves korosztály csökkenő tendenciát mutat (44). Hollandiában 55-64, 65-74, 74-84, éves korcsoportig emelkedő tendenciát mutat (44). Hollandiában 55-64, 65-74, 74-84, éves korcsoportig emelkedő tendenciát, 84-94, éves korcsoport kissé emelkedő, a 95 éves korcsoporttól hirtelen növekvő tendenciát mutat (45). Portugáliában a 0-24 éves életkorban nem regisztráltak megbetegedést, a 35-44, éves korosztálynál sem, a 45-54, 55-64, 65-74, éves

korcsoportig fokozatosan emelkedő tendenciát, 74 éves korcsoporttól emelkedő tendenciát mutat (46). Spanyolországban a 0-39, 40-49, éves korosztályig stagnál, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, éves korcsoportig fokozatosan emelkedő tendenciát, 90 éves korcsoporttól csökkenő tendenciát mutat (47). Az Egyesült Királyságban a 0-29, 30-39, 40-49, éves korcsoport stagnál, 50-59, 60-69, éves korosztályig fokozatos emelkedés, 70-79, 80 éves korcsoportnál egyre növekvő tendenciát mutat (48). Magyarországon körülbelül 20 000-re tehető a Parkinson- kórban, és rokon szindrómákban szenvedő betegek száma (49).

A betegek számának várható alakulása világviszonylatban

Az USA Népszámlálási Hivatalának 2005. évi, nemzetközi adatbázisa (50) alapján. Nyugat-Európa öt legnépesebb országát (Németország, Franciaország, Egyesült Királyság, Olaszország, Spanyolország) valamint a világ tíz legnépesebb országát, (Kína, India, USA, Indonézia, Brazília, Pakisztán, Banglades, Oroszország, Nigéria, Japán) választották ki, és ezen országokra kiszámították az 50 évesnél idősebb Parkinson betegek becsült számát 2005-ben és várható számát 2030-ra.

A becsült eredmények alapján, Nyugat-Európa 5, és a világ 10 legnépesebb országában, 2030-ra több mint a duplájára nő, összességében 8,7-9,3 milliót is megközelítheti az 50 évesnél idősebb Parkinson-kórban szenvedő betegek száma (51).

1.2.2. A Parkinson-kór patológiája és etiológiája

A Parkinson-kór kórszövettani képe jellegzetes, a substantia nigra (SN) pusztulása és a Lewy-testek jelenléte miatt. Lewy-testek a locus coeruleus, a nucleus basalis Meynert, a raphe magok, a nucleus dorsalis nervus vagi idegsejtjeiben, továbbá a thalamusban, és az agykéregben található. Az alfa-synuclein alkotja főként a Lewy-test fibrilláris részét (52-53). Ennél fogva a Parkinson-kór az alfa-synucleinopathiákhoz sorolható konformációs betegség, a diffúz Lewy-test-betegséghez (DLB) és a multisystemás atrophiához (MSA) hasonlóan.

A betegség biokémiai alapja a dopaminerg ingerületátvitel zavara, illetve a striátrum dopamin hiánya, amely a substantia nigra degenerációjából adódóan jön létre. A károsodás az első klinikai tünetek megjelenéséig akár 70-80% -os is lehet (54). Ez nem csak dopamin (DA) csökkenésével jár, ezzel együtt csökken a noradrenalin mennyisége

is a locus coeruleus károsodása következtében, valamint a szerotonin mennyisége is, a raphe magok sérülése miatt. A striatum biokémiai egyensúlya felborul a gátló hatású DA hiánya miatt, a striatumban megnő az acetil-colin relatív mennyisége. A sejtpusztulás eredménye, a nigrostriatalis pálya degenerációja.

Arra, hogy mi okozza a Parkinson-kórt, még ma sincs egységes és megfelelő tudományos magyarázat. Eredete ismeretlen, az eddigi adatok szerint multifaktorális megbetegedésről van szó. A betegség kialakulásában részt vehetnek genetikai tényezők (55-56) (több gént azonosítottak, mint kiváltó okot, de a genetikai eredetű Parkinson-kór csak a betegek pár %-ban igazolható), mitochondriális elváltozások, oxydatív stressz szerepe a neurondegeneráció kialakulásában, illetve környezeti tényezők egyaránt (toxinek, immunfolyamatokat beindító vírusok, baktériumok által okozott infekciók, traumák, pszichés tényezők, stb.)

Etiológiailag három nagy csoport különböztethető meg. Ha ismeretlen a kiváltó ok, akkor primer, vagy idiopátiás Parkinson-kórról, ha pedig ismert, akkor Parkinson Plusz Szindrómákról, és Ismert eredetű (szimptómás) Parkinson szindrómákról beszélünk (4. ábra).



4. sz. ábra

A Parkinson kór klinikai felosztása, saját szerkesztés

1.2.3. A Parkinson-szindrómák újabb klinikai felosztása

1. A Parkinson-kór primer vagy idiopathiás kórkép, kóroka pontosan nem ismert, de azt tudjuk, hogy a klinikai tünetekért genetikai és környezeti toxikus tényezők egyaránt felelősek, és családi halmozódás is igazolható az esetek 5-10 % - ban (57-58). Jellemzően, az idősebb korosztály betegsége, azonban nem ritka harminc-negyvenéves korban sem.
2. „Parkinson plusz” szindrómák néven tartjuk számon mindazokat a neurodegeneratív kórfolyamatokat, amelyek bár a parkinsonos mozgászavar tüneteit mutatják, mégis megkülönböztethetők a Parkinson-kórtól az egyéb jellegzetes tünetek alapján. Ide tartoznak:
 - 2.1. Multiszisztémás atrophíák (MSA): Parkinson típus (MSA-P), Cerebellaris típus (MSA-C).
 - 2.2. Lewy-testes demencia.
 - 2.3. Progresszív supranukleáris bénulás (PSP): Richardson szindróma, PSP-Parkinsonizmus (PSP-P), Tiszta akinézia (PSP-PAGF).
 - 2.4. Corticobasalis degeneratio (CBD) (59).
3. Az ismert eredetű, vagy szimptomás Parkinson-szindrómák közé tartoznak azok a nem neurodegeneratív betegségek, amelyek parkinsonszerű állapotokat idéznek elő:
 - 3.1. Gyógyszerindukált a vér-agy gáton átjutni képes antipszichotikumok, antiemetikumok (metoclopramid, thiethylperazine), Lítium, kalcium-antagonisták (cinnarizin, flunaricin), valproát (Convulex).
 - 3.2. Toxikus (MPTP- modell, CO, mangán) (60).
 - 3.3. Postencephalitis (encephalitis letargica, vírus, AIDS, gomba).
 - 3.4. Prion-betegség (a központi idegrendszer progresszív, degeneratív elváltozásával járó halálos kimenetelű betegségek gyűjtőneve).
 - 3.5. Hydrocephalus - demencia+járászavar+incontinentia.
 - 3.6. Vascularis (pl. stroke).
 - 3.7. Poszttraumás (pl. bokszolók többszörös commotiója).
 - 3.8. Metabolikus (pl. Wilson kór).

Bár a Parkinson-kór etiológiáját a mai napig nem tudjuk pontosan definiálni, számos kutatás bizonyítja, hogy nem csupán egy mozgászavarral, hanem az idegrendszer

csaknem egészét érintő progresszív, neurodegeneratív betegséggel állunk szemben (61). Egyelőre neuropatológiai, biokémiai és tünettani szempontból tudjuk jellemezni. A klasszikus értelmezés szerint a Parkinson-kór patológiai hátterében a kóros fehérjeképződés következtében a középagyban található fekete mag (substantia nigra) dopamin ingerületátvivő anyagot termelő sejtjeinek egyre fokozódó pusztulása, továbbá Lewy-testek (zárványok) megjelenése áll, ami a bazális ganglionok neurotranszmitter rendszerének felborulásához vezet (62). A degeneratív betegségek körében az alfa-synucleinopathiák közé soroljuk. A dopamin egyik fontos feladata a corpus striatumban elhelyezkedő GABAerg neuronok gátlása, az egyre csökkenő dopamintermelődés következtében azonban fokozódik a corpus striatum cholinerg (acetilkolin) transzmissziója, ezáltal cholinerg túlsúly alakul ki. A dopamin továbbá gátolja a glutamát felszabadulását is, a dopaminszintézis-csökkenés miatt, viszont nő a glutamát felszabadulása és az NMDA (N-metil-D-aszpartát) receptorokon keresztül nő az intracelluláris Ca^{2+} szint, ezáltal fokozódik a glutamaterg neuronok aktivitása, amely tovább súlyosbítja a parkinsonizmus tüneteit. Ezen kívül a noradrenerg neurotranszmitter rendszer is felborul, ugyanis a locus coeruleus károsodása miatt csökken a noradrenalin mennyisége, és a raphe magok sérülése következtében a szerotonin mennyisége is. Mindezek alapján látható, hogy a Parkinson-kór legjellemzőbb biokémiai alapja a dopamin-acetilkinin egyensúly felborulása, de sérül a glutamaterg és a noradrenerg rendszer is. A Braak-féle neuropatológiai értelmezés szerint (63) a központi idegrendszer egyre kiterjedtebb működészavaráról van szó, melyben a substantia nigra degenerációját megelőzi a nem motoros tünetekért felelős idegsejtek - a nyúltvelői raphe magvak, pontin reticularis magvak, nucleus coeruleus-károsodása, sőt valószínű, hogy e struktúrák károsodása párhuzamosan halad előre, és a motoros tünetek csak azért „késnek”, mert a striatum 70-80%-os dopaminhiányt képes kompenzálni. Ennek tulajdonítható az a több évtizedes preklinikus állapot, amely megelőzi a betegséget (64).

1.2.4. A Parkinson-kór klinikai tünetei

Motoros tünetek

- **rigiditás:** Az agonista és az antagonisták izomcsoportok egyidejű tónusfokozódása miatt jön létre (65), amennyiben a rigorra a poszturális tremorral szinkron tónusbelövellések rakódnak rá, akkor létrejön a főként csukló flexió-extenziókor érezhető fogaskeréktünet. A fogaskeréktünetet a vizsgáló a mozgás közben akadozónak éli meg. A kóros tónusfokozódás nagy fájdalommal járhat, ízületi és degeneratív elváltozásokat okozhat.

- **bradykinézis→akinézis:** A betegségre jellemző (66) a spontán, kifejező és akaratlagos mozgások lassúsága, a mozgások összmenyiségének csökkenése, mely az idő előrehaladtával, akinézisbe mehet át, ami tényleges bénulás nélküli mozgásképtelenséget jelent. A mozgások nem csak lelassulnak, hanem a mozgások elindítása, annak lefékezése is gátolttá válik. A tünet előrehaladtával a betegek részben, vagy teljesen ágyhoz kötötté, önellátásra alkalmatlanokká, válhatnak. A beteg tartásra jellemző lesz a görnyedség, melyet a tartási instabilitás a bradykinézis és a rigor együttesen hoz létre. A felső végtag együttmozgásai (szinkinézis) csökkennek, majd kiesnek. A járást ez is nagyon megnehezíti. A járás csoszogóvá, apró léptűvé válik, a rigoros izomzat miatt, a késői stádiumban, lábujjhegyen járás alakul ki. A felső végtag szinkinézise csökken, majd kiesik. Jellemző még az indulási, felállási nehézség után felgyorsult járás, amit a beteg nem tud megállítani. Felléphetnek, járás közben az un. letapadási jelenségek. Különösen igaz ez forduláskor (freezing), vagy szűk helyen történő áthaladáskor. A hossz tengely körüli mozgás nehézkes, illetve kivitelezhetetlen. A mozgás tervezése gátolttá, nehézkesé válik, mivel az ezért felelős szupplementer szenzomotoros cortex működése károsodik. Az írás mikrográffá válik, a beszéd elkenet, szintelen, halk, hadaró. A mimika elszegényedik, ezt nevezzük hypomimiának.

- **tremor:** A Parkinson-szindrómás beteget a nyugalmi tremor jellemzi. Jelentkezhet a remegéssel együtt a sztereotip jellegű pillulasordó és a pénzszámoló mozgás. Főként a kezekben, ajkakon, nyelven jelenik meg. Általában nem jelentkezik az egész testen. A progresszió jeleként értékelhető, ha a beteg nyugalmi tremora célmozgásra fokozódik (67).

- **tartási instabilitás:** Parkinson-kórban már a betegség megjelenésekor károsodnak azok a reflexek, amelyek biztosítják a biztonságos testhelyzet felvételét, annak megtartását, az egyensúlyi helyzet kialakítását. A betegség elején a reflexek működésének csökkent hatékonyságát, előrehaladott stádiumban azok akár teljes mértékű kiesését is láthatjuk (68).

A betegség fő motoros tünetei alapján a következő altípusok különíthetők el.

- tremor domináns (T)
- akinetikus rigid (AR)
- kevert (RAT)

Nem-motoros tünetek

A nem-motoros tünetek már a betegség diagnózisa előtt jelentkezhetnek, mivel a diagnózist a főbb motoros tünetek alapján állítjuk fel. Ezeket a tüneteket premotoros tüneteknek nevezzük. Később a betegség előre haladtával a nem-motoros tünetek száma és súlyossága is nő. Több vizsgálat kimutatta, hogy a betegek életminőségét a nem-motoros tünetek jobban befolyásolják, mint a motoros tünetek (34). A nem-motoros tüneteket háromcsoportba sorolhatók.

- Autonóm tünetek:

- gasztrointesztinális: fokozott nyáleválasztás, nyelészavar, lassult gyomorürülés, teltségérzés, puffadás, székrekedés, seborrhoea
- kardiovaszkuláris: ortosztatis hipotenzio, arckipirulás/sápadtság, szédülés, frekvencia kompenzáció
- urogenitális: vizeletürítési zavarok, szexuális zavarok
- thermoregulatio / hiperhidrózis

- Szenzoros tünetek:

- szaglászavar (69-71) látászavar, hallászavar, par- és dyaesthesiák fájdalom, nehézlégzés (nem légzőszervi eredet), belső remegés érzése, izomfeszülés érzése

- Pszichés tünetek:

- alvászavarok, depresszió / hypománia, szorongás/ pánik roham, apátia, fáradékonyság, neurokognitív zavar, hallucináció, pszichózis, alvászavarok, impulzus kontroll zavar

1.2.5. Juvenilis Parkinson-kór

Abban az esetben beszélünk fiatalkori Parkinson- kórrol, ha a beteg életkora 40 és 50 év között van. Egyes tünetek ebben a korban másképpen jelentkezhetnek, mint az 50 év felettiéknél. A 40 év alatti betegek esetében a kutatások bebizonyították, hogy az öröklődés fontos tényező, a betegség létrejöttében. A Parkinson-kór lefolyásában, neuropatológiájában, eltérés nem tapasztalható. Ennek ellenére juvenilis formában szenvedő betegek helyzete sokkal nehezebb, hiszen fiatalabb korban jelentkezik a betegség, ezáltal hosszabb ideig tart. Továbbá elmondható, hogy enyhébb lefolyású, hiszen ők kevésbé szenvednek egyidőben más betegségekben. A betegséghez társuló problémák, mint például: memóriazavar, egyensúlyzavar, zavartság, ritkábban észlelhető. Az akarattól független mozgászavar viszont ezt a korosztály jobban sújtja. Ezen tünetek megjelenése az esetek túlnyomó többségében összefüggésbe hozható a gyógyszereléssel.

1.2.6. Parkinson-kór és a mentális problémák

A szakirodalom széles körűen foglalkozik a PD-ben jelen lévő ingerlékeny magatartással, az érdektelenséggel, a depresszióval, a gondolkodás károsodásával, és a szellemi leépüléssel (72-73).

A Parkinson-kórban szenvedő betegeknél kialakuló depresszió biokémiai folyamatokhoz (legtöbbször a szerotonerg neuronok hiányához) vezethető (74), de nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a tényt, hogy az orvostudomány jelenlegi állása szerint egy gyógyíthatatlan progresszíven romló, betegséggel kell megküzdeniük. Maga ez a tudat könnyen válthat ki hangulatingadozást, zavart, lelki betegséget. Kutatások alátámasztják azt a tényt, hogy a Parkinson-kórban szenvedő betegeknél, már a betegség korai fázisaiban 61% - ban kimutatható a depresszió (75).

A depresszió kezelése már a korai stádiumban nagyon fontos, hiszen a depressziós betegeknek rosszabb a klinikai általános állapotuk, motoros tüneteik súlyosabbak, mint

a nem depressziós betegeké. Yamanishi és társai szerint (76) a depresszió kívül a félelem, a szorongás (amely a későbbiekben, fóbiákban, pánikrohamokban nyilvánul meg) és az életúnság, érdektelenség szintén negatív hatást gyakorol az életminőségre, és ennek következtében súlyosbítja a motoros tüneteket is.

1.2.7. A Parkinson-kór stádiumbeosztása

Két amerikai neurológus, Margaret Hoehn, és Melvin Yahr, 1967-ben kifejlesztettek egy értékelő skálát, amely egyszerű, leíró, stádium besoroló skála (34). Ezáltal jól meghatározhatóvá válik, a Parkinson-kór súlyossága, a fogyatékossgot és a károsodás jeleit egymás mellett vizsgálja.

A HY módosított skálával, a betegség előre haladását, illetve, a terápia hatákonyságát mérhetjük (77-78).

3. sz. táblázat

Margaret Hoehn és Melvin Yahr stádiumbeosztása látható (34).

Margaret Hoehn, és Melvin Yahr stádiumbeosztása
I. Féloldali, enyhe fokú tremor és rigor
II. Kétoldali és/vagy axiális tünetek (pl. a fordulás nehéz) tartási instabilitás nélkül
III. Kezdődő tartási instabilitás. A betegek aktivitása korlátozott, de foglalkozástól függően még munkaképesek, mindennapi tevékenységükben önállóak
IV. Kifejlődött kórkép súlyos, korlátozó tünetekkel. A betegek , még, önállóan járnak, de bizonyos tevékenységhez (pl.öltözködés, tisztálkodás) segítséget igényelnek, Segítség nélkül ágyhoz vagy karosszékhez kötött állapot.
V. Ebben a stádiumban a beteg ágyhoz, kerekesszékhez kötött, teljes ellátásra szorul.

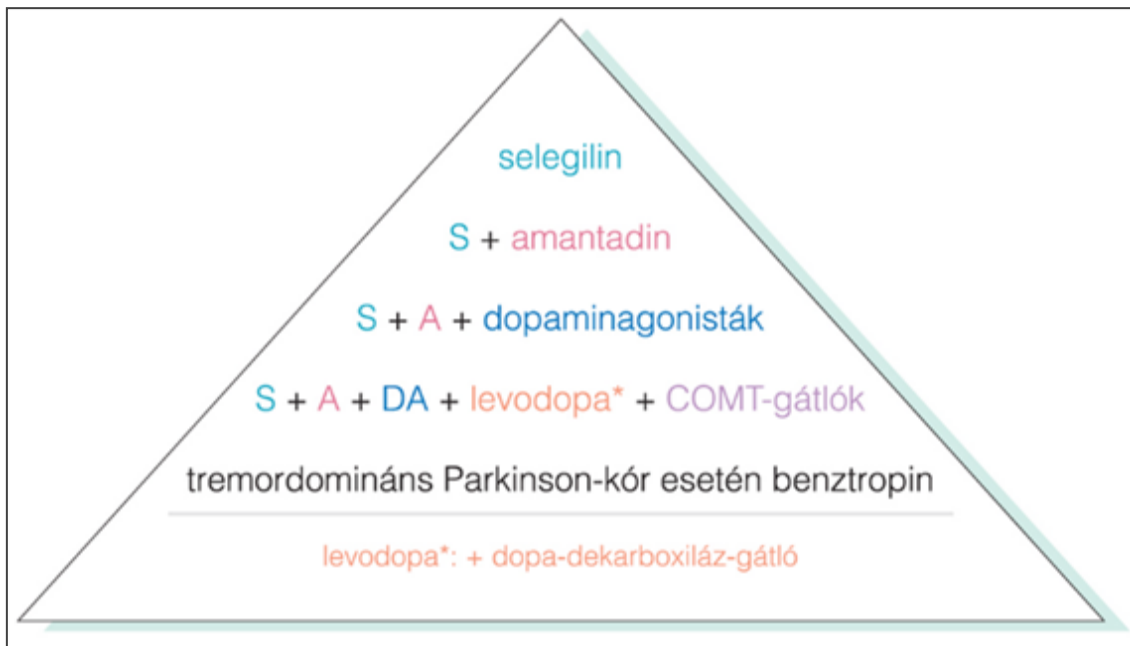
1.2.8. A Parkinson-kór kezelése

1.2.8.1. Gyógyszeres terápiás lehetőségek

Hornykiewicz az, 1960-as évek elején mutatta ki a striatum dopaminhiányát a betegségben, a levodopát (l-dopa) először Birkmayer alkalmazta 1967-ben. Nagy adagokkal (4-8 g) a Parkinson-betegek, állapotának jelentős javulását érték el (79).

A levodopa/carbidopa intestinalis gél (LCIG)-terápiát hazánkban elsőként a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján és a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján kezdték el alkalmazni (80), előrehaladott Parkinson-betegek kezelésében. A percutan endoszkópos gasztrosztóma és jejunalis szonda (PEG/PEJ) segítségével folyamatos levodopa/carbidopa gél adagolása biztosítható közvetlenül a felszívódás helyére, a vékonybél felső szakaszába (81). A programozható pumparendszer állandó és egyenletes dopaminerg stimulációt, valamint individuális kezelést biztosíthat az arra alkalmas betegek számára (82). A folyamatos fiziológiás dopaminerg stimuláció nemzetközi adatok szerint egyenletesebbé teszi a betegek mozgásteljesítményét (83-85). Nagy Helga és munkacsoportja egy 2011. június- 2014. január közötti, intervallumban, végzett LCIG-kezelés tapasztalatairól számoltak be az Ideggyógyászati Szemle 2014-es számában (80). 2015-ben Berlinben mutatták be a transzdermális rotigotin tapasszal végzett kutatást (86). A tapasztalatok azt mutatták, hogy enyhe funkciókárosodás esetén vagy funkciókárosodással még nem rendelkező betegeknél a korai rotigotinkezelés hosszabb távú előnyökkel jár (87). Az Orvostovábbképző Szemle (OTSZ) 2015-ben adta hírül a pimavanserin (88) nevű kísérleti gyógyszer eredményeit. A gyógyszer a kutatók szerint jelentősen csökkentette a Parkinson-kóros betegek hallucinációit és téveszméit (89). A Selegilin (deprenyl) magyar kutatók által kifejlesztett gyógyszer. A MAO-B enzim szelektív gátlószere, „sajtreakciót”, nem okoz. Eredeti magyar gyógyszer, amelyet számos országban törzskönyveztek és gyógyszerként forgalmazznak, többek között az USA-ban is (90).

A parkinsonos betegek gyógyszeres kezelésének hazánkban elfogadott protokollját az 5. sz. ábra szemlélteti.



5. sz. ábra

A Parkinson-kór terápiájának felépítése (az American Academy of Neurology 2002-es ajánlása szerint) (Rövidítések-S: selegilin; A: amantadin; DA: dopaminagonista; COMT: katekol-O-metiltranszferáz; PD: Parkinson-kór)

4. sz. táblázat

A Parkinson-kór kezelésének összefoglalása

A Parkinson-kór kezelése
Levodopa , a dopamin, termelés előanyaga, az 1960-as évek óta a leghatékonyabb gyógyszer. A perifériás lebomlást gátló DOPA decarboxilase inhibitorokkal kombináltan alkalmazzák (carbidopa, benserazid). A levodopa hosszabb távú alkalmazásakor késői mellékhatások jelenhetnek meg: a gyógyszer hatástartamának rövidülése (wearing off), valamint a jó és rossz mozgásteljesítménnyel járó állapot váltakozása (on-off fluktuáció) alakul ki. Későbbiekben túlmozgások (dyskinesia), illetve lefagyás (freezing) is megjelenhet.
Dopamin-agonista (ropinirol, pramipexol, rotigotin) gyógyszerek a dopamin hatását stimulálják. Anyarozskivonatot már a múlt század 80-as éveiben adtak Parkinson-kórban szenvedő betegeknek (Charcot). Alkalmazásukkal több hét alatt érhető el javulás, viszont csökkenteni lehet a késői levodopa mellékhatásokat, kezdetben gyakran okoznak hányingert, vérnyomáscsökkenést, ritkábban aluszékonyságot, és impulzuskontroll zavart (fokozott szexuális aktivitást, játékszenvedélyt, vásárlási kényszer) is kiválthatnak.
COMT (katechol-O-metil-transzferáz)- gátló gyógyszerek (entecapon, tolcapon) a dopamin lebontó enzimek gátlása által a levodopa késői mellékhatásainak kezelésében játszanak fontos szerepet.
MAO (monoamino-oxidáz)-gátló gyógyszerek (selegilin, rasagilin) a dopamin lebomlását gátolják. Használatuk esetében felmerül, hogy neuroprotektív hatásúak, azaz késleltetik a betegség lefolyását.
Anti-kolinerg gyógyszerek (biperidin, procyclidin) a remegés csökkentésére alkalmasak. Számos mellékhatás (pl. vizeletretenció, szellemi képesség romlásának fokozása, homályos látás, szájszárazság, hallucináció, zavartság) azonban, korlátozza az alkalmazásukat.
NMDA (N-metil-D-aszpartát) receptor antagonistá (amantadin) glutamate antagonistá, a levodopa késői mellékhatásainak kezelésében játszik szerepet, képes enyhíteni a motoros tüneteket. Zavartságot, irritáltságot, alvászavart, szédülést okozhat.
Folyamatos dopaminerg stimuláció módszerei: 1. a mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS), 2. a levodopa/carbidopa intestinalis gél [LCIG (Duodopa®)], és 3. az apomorfinpumpa. .
Az adenozin-receptor gátlók kifejlesztése preklinikai fázisban van, és kipróbálás alatt áll több tudományosan kontrollált összejt beültetés és genetikai terápia .
Agitáltság, zavartság, hallucináció főleg idős korban jellemző a kognitív hanyatlás és a hosszú betegség-tartam miatt, melyre quetiapin, clozapin adható.
Depresszió, alvászavar, szorongás, szexuális problémák kezelése szintén fontos, hiszen kihatnak a családi kapcsolatokra, és az életminőségre. Triciklikus antidepresszánsok szerotonin- (SSRI), illetve szerotonin- és noradrenalinreuptake-gátlók (SNRI) alkalmazása jön szóba.

1.2.8.2. Idegsebészeti lehetőségek

Az első mély agyi stimulációs műtétet (DBS) emberen 1987-ben Grenoble-ban végezték, majd világszerte elterjedt ez az eljárás (91). Napjainkig a mély agyi stimulátorral élő betegek száma jóval meghaladja a 100.000-et. A mély agyi stimuláció során nagy frekvenciájú elektromos árammal gátoljuk a kórosan működő idegrendszeri struktúrákat, a mozgás szabályozásában résztvevő magokat. A DBS műtét nagy előnye a korábbi roncsolásos, ablatív műtéttel szemben, hogy reverzibilisen gátolja az ingerület átadást (92). Razi és munkatársai (93) 2015-ben számoltak be egy transzplantációs eljárásról, melynek lényege, hogy az embrionális substantia nigra szövet striatumba (putamenbe vagy a caudatumba) ültetése a sejtpusztulás miatt létrejött dopamin hiány javítását célozza meg. A műtét erre specializált gyógyintézményekben kivitelezhető.

1.2.8.3. Génterápiás lehetőségek

Kaplitt és munkatársai (94) neurotranszmitterrel próbálkoztak. A GAD gént nem lehet a sejtekbe juttatni, ezért vírusokat alkalmaztak erre a célra. A legmegfelelőbbnek az AAV, egy adenovírus-fajta bizonyult, aminek eltávolították a genetikai állományát, így betegséget nem okozott, azonban alkalmas volt a GAD sejtekbe juttatására. Lindholm és munkatársai (95) egy, az agysejtek által termelt CDFN fehérjemolekuláról számoltak be, amely lelassíthatja a Parkinson-kór tüneteit azáltal, hogy megakadályozza az idegsejtek pusztulását. A betegség kezelésére jelenleg adott gyógyszerek nem képesek meggátolni az idegsejtek pusztulását, így a CDFN fehérjemolekula komoly lehetőségeket jelenthet a gyógyászat terén (96). LeWitt és munkatársai (97) a gamma-aminovajsav (GABA) szintézisében részt vevő glutamát-dehidrogenáz (GAD) enzim génjét infúzióval juttatták a betegek szubtalamikus magjába. Az amerikai kutatók húszéves kutatómunka után érték el, hogy a GAD gén hatására a sejtek GABA-t kezdtek termelni, melynek következtében helyreállt a normális kémiai egyensúly a mozgásszabályozó rendszerben. A vizsgált minta felénél alkalmazott génterápia hatására a betegek 23,1 %-ánál javult a mozgási teljesítmény.

1.2.8.4. Kiegészítő kezelési lehetőségek és nemkonvencionális eljárások

Nagyon sok közlemény szól ezek hatékonyságáról, megalapozottságukról külön nem kívánunk szólni, ezért felsorolás szinten ezeket megemlíjtük csupán a téma teljesebb áttekinthetőségéért, tájékoztató jelleggel. A Parkinson's UK 2013 márciusában tájékoztató füzetet adott ki, amelyben a betegek komplementer terápiás lehetőségeit taglalja, ennek alapjául a szervezet által végzett kutatások szolgáltak (98). A leghatásosabb terápiáknak az Alexander - és Bowen-technikát, a tánc terápiát, zene terápiát, Feldenkrais módszert, a masszázst, a jógát és a Thai Chit ítélték (99-103.). A felsorolt terápiák betegség lelassító, megállító, vagy a kór folyamat visszafordító hatása nem bizonyítható, mindamelllett a betegek többségének életminőségére igen pozitív hatást gyakoroltak.

A Parkinson-kór kezelésének palettája napról-napra bővül, új utak nyílnak meg, a gyógyítás lehetőségei egyre jobbak. Annak ellenére, hogy világszerte végeznek kutatásokat, a tudósok a mai napig nem találták meg a Parkinson-kór megelőzésének, gyógyításának lehetőségét.

1.3. Alvásmedicina, alvászvizsgálatok

Az alvás biológiai célja a biokémiai folyamatok regenerálása, a metabolikus események során az energia visszanyerése, a napi élmények elraktározása illetve feldolgozása, a felejtés, emlékezés mechanizmusának működtetése. Az alvás élettani mechanizmusának vizsgálata, az alvási szokások, nehézségek feltérképezése, az alvás-passzív pihenés és a betegségek kölcsönhatása az utóbbi néhány évtizedben került az érdeklődés fókuszába.

Epidemiológiai adatok szerint a felnőtt lakosság 1/3-a alvási panaszokkal küzd (104), jelentős többségük krónikus alvászavarban szenved, mely negatív irányba befolyásolja életminőségüket. A krónikus alvászavarok társadalmi jelentőségét a növekvő egészségügyi és társadalombiztosítási kiadások adják. Az egyén szintjén a krónikus alvászavar szorongást, depressziót okozhat, teljesítményromlást, vagy kiesést, családi és munkahelyi konfliktus helyzeteket idézhet elő, fokozza a háztartási és közúti balesetek lehetőségét. A World Sleep Federation (WSF) 1988-ban alakult nemzetközi szövetség. Tudományos nonprofit szervezet, amely egybegyűjti az alvásfiziológia és alvásmedicina területén dolgozó kutatókat és klinikusokat (105). A Nemzeti Alvás Alapítvány (National Sleep Foundation-NSF) elkötelezettje az egészségi állapot javításának. Az 1990- ben alakult alapítvány nonprofit szervezet, mely célul tűzte ki az alvásmedicina tudományos kutatását, az egészséges alvási szokások feltérképezését és javítását, és az alvással és az alvászavarokkal kapcsolatos ismeretek egészségügyi szakemberek és betegek számára történő elérését, valamint az egészség fejlesztését a helyes alvási szokások oktatásán keresztül (106). A Magyar Alvás Társaság 1997-ben jött létre (107). Az Amerikai Alvástársaság, illetve az Európai Alvástársaság tagja. A Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Centrum székhelye Budapesten, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központjában található. Vezetője Dr. habil Szakács Zoltán PhD. orvos ezredes, neurológus, szomnológus licenc vizsgával rendelkező osztályvezető főorvos.

Az alvásmedicina tehát interdiszciplinális, az alap kutatásban és a klinikumban egyaránt intenzív kutatási terület, tudományos társaságok létrejötte, különböző szaklapok megjelenése (Journal of Sleep Research, Sleep Reviews, Sleep Medicine), kampányok („Wake Up America”, „Sleep and Health”) jellemzik. Hazánkban az alvásmedicina egyre elismertebb szakterület, amelyet az alváslaborok számának növekedése jellemez. Az alvászavarok nemzetközi osztályozását (International Classification of Sleep

Disordes, ICSD) epidemiológiai és diagnosztikai céllal alkották meg, melyben négy fő kategóriát különböztet meg (108). Jelenleg az, ICSD-3 2015-ös klasszifikációja alapján diagnosztizálnak.

5. sz. táblázat

Az „Alvászavarok Nemzetközi Osztályozásának 1977-es kivonata, néhány példával
(108)

(American Sleep Disorders Association,1977)

Disszomniák: Intrinsic alvászavarok (pl: nyugtalan láb syndroma), extrinsic alvászavarok (pl: alkoholos befolyásoltság), cirkadián ritmus zavarai (pl: éjszakai műszak)

Paraszomniák: ébredési zavarok (pl: rémálmok), alvás ébrenlét átmeneti zavarai (alvás közbeni beszéd), REM- paraszomniák (pl: lidérces álom), egyéb paraszomniák (fogak csikorgatása alvás közben)

Pszichiátriai, neurológiai vagy belgyógyászati betegségekkel együtt járó alvás zavarok: Pszichiátriai betegségek (pl.kedély állapot ingadozás), neurológiai betegségek (pl: Parkinson-kór) más megbetegedések (pl: krónikus obstrukív tüdőbetegség).

Részletesen még nem vizsgált alvás zavarok (pl.alvási hiperhidrósis)

1.3.1. A fizioiógias alvás elektrofiziológiai és poliszomnográfias jellemzői

Az alvó egyén vizsgálatát, az agykérgi elektromos tevékenységének feltérképezését először az EEG tette lehetővé. Az electroencephalográfias (EEG) készülék a koponyafelszín meghatározott pontjairól, több csatornán elvezetett feszültség-idő diagram, ezáltal lehetővé válik számunkra az agykéreg elektromos aktivitásának térben és időben történő ábrázolása. A jeleket standard, szűrési, erősítési eljárások után rögzítjük. A feszültségingadozások az EEG-ben hullámok formájában jelennek meg (110).

Az orvosi műszertechnika fejlődésével lehetőségünk nyílt, az ehhez társuló szemmozgások (EOG) monitorozása, valamint, a musculus mentalis és submentalis

aktivitásának vizsgálata (EMG). Ezáltal, módunkan áll a paraméterek együttes biztonságos követése az alvásfolyamat többé-kevésbé zavartalan monitorozása, az alvás sajátos szerkezetének megismerése, a gyors szemmozgásokkal jellemzett (REM) és a szemmozgásokkal kevésbé, illetve nem járó (NREM) alvófázisok elkülönítését.

A poligráfia (PG), illetve a poliszomnográfia (PSG) bevezetésével új alapokra helyezük az alvas folyamat vizsgálatát. A poligráfia során számos élettani folyamat (légzés, keringés, hőháztartás, anyagcsere) kiemelt jellemzőinek együttes, és tartós megfigyelését végezhetjük. Célkitűzéseink szerint választhatjuk meg, az egyes paramétereket. A PSG esetén e poligráfias paraméterek mellett az említett alvásjellemzőket is regisztráljuk. Ez utóbbi egyes változatainak segítségével az alvás napközbeni hatásait, következményeit is vizsgálhatjuk (111).

1.3.2. Jellegzetes hullámformák

Alfa hullám: Frekvencia 8-13 Hz, amplitúdó 15-20 mikroV, maximális amplitúdóval occipitálisan detektálható csukott szem melletti nyugalmi éber állapotban. Szemnyitásra átmenetileg gátlódik. Ez a jelenség nem regisztrálható az ébrenlét és az alvás átmeneti szakaszában. Szendregésben lassul és a frontális régiók felé terjedve a szemmozgás csatornában is észlelhető. NREM 1 st-ban zaj és hangingerre arouzal jeleként szakaszosan jelenhet meg. REM alvásban lassabb frekvenciái szintén megjelenhetnek. Bizonyos EEG típusokban hiányzik (non alfa EEG).



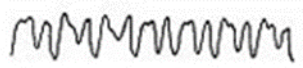

Beta hullám: Frekvencia > 15 Hz. Amplitúdó 10-15 mikroV. Lassú (15-20), közepes (20-30) és gyors (> 30) Hz frekvenciatartományú csoportokat ismerünk.

Theta hullám: Frekvencia 4-7 Hz. Felszínes NREM-alvásban és REM-alvásban is előfordul.

Delta hullám: Frekvencia 0,3-4 Hz, amplitúdó 75-300 mikrov. Alvásban főleg a 0,3-2 Hz közötti lassú frekvenciáit vesszük figyelembe, túlsúllyal a frontális és centrális elvezetésekben az egész koponya felett egyértelmű (nem ritkán a szemmozgás csatornában) jelennek meg. Ez a hullámfajta, hasonlíthat, a K-komplexumhoz, a kettőt összetéveszteni nem tudjuk, mert egy alvástádiumban egyszerre nem fordulhat elő mindkettő. A delta aktivitás minden koponyarégióban azonos fázisban lüktet,

„szinkronizált”. Intenzitásának (Slow Wave Activity) alakulása az alvás során, a mély NREM alvás legmegbízhatóbb kvantitatív markere (111-112).

A részletezett hullám formákat a 6. sz. ábra szemlélteti.

A négy legáltalánosabb EEG mintázat paraméterei			
hullámforma	frekvencia Hz	amplitúdó μV	EEG minta
α -ritmus	7 - 13	15 - 100	
β -ritmus	13 - 30	5 - 50	
δ -ritmus	0.5 - 3	100-200	
θ -ritmus	4 - 7	0.5 - 20	

6.sz. ábra

Az emberi agyhullámok típusai

1.3.3. Elektrookulográfia (EOG)

Négyféle konjugált szemmozgást kell megkülönböztetnünk. Alapvető, hogy a két csatorna mozgása mindig ellentétes fázisú (fázismegfordulást mutat). Ez a tulajdonság fontos azokban az esetekben, amikor a K-komplexumok, vagy lassú delta hullámok jelennek meg az EOG csatornában. Utóbbiak esetében a kitérések azonos fázisban vannak (113).

1. Szakkadikus, gyors, szabálytalan, többirányú mozgások éber állapotban.
2. Pislogás, ritmikus, gyors, meredek felfelé, meneteles lefelé szárral, gyakran alfa blokk, kíséri. Éber állapotban látható.
3. Lassú, hullámzó, „rolling” szemmozgás (Slow Eye Movement =SEM). Nyugalmi éber állapotra és NREM 1. stádiumra jellemző.
4. Paroxizmális, horizontális szemmozgás-vihar. REM karakterisztikum. Az előzőnél gyorsabb ($> 2\text{Hz}$), meredekebb poliritmikus kilengések jellemzik, melyek változatos tartamú csoportokba rendeződnek (0,3 és 0,1 szűrőállások mellett kitérése 20 mikrovolt körüli, tartama 0,5 szekundum, vagy kevesebb). Megjelenési gyakorisága alapján számítjuk a REM fázis sűrűségét.

1.3.4. Elektromiográfia (EMG)

Alvás meghatározásához a musculus mentális és submentális (és más nyelvcsont feletti izmok) együttes tevékenységét (EMG-MS) detektáljuk. Éber, aktív állapotot magas, a mélyülő NREM-alvást fokozatosan csökkenő aktivitás jellemez. Az izomaktivitás megszűnése / minimális mértéke - ami aktív mechanizmus eredménye - karakterisztikus a REM-alvásra. REM karakterisztikumok még az igen alacsony aktivitásból kiemelkedő mioklonusok $<0,2$ szekundum körüli tartammal (114).

Az EMG elvezetésnek-fiziológiás alvás esetén-meghatározó jelentősége van az alábbi esetekben:

1. Az alvás kezdetének megállapításakor.
2. A REM-alvás kezdetének megállapításakor.
3. Az ébredés (arouzal) megállapításakor REM-alvásban.
4. A REM függő magatartászavar diagnosztikájában.

1.3.5. Poliszomnográfias vizsgálat (PSG)

Alvás (és ébrenlét) alatti fiziológiás és patológiás folyamatok rögzítésére alkalmas elektrofiziológiai eljárás, a legösszetettebb alvásvizsgálat, amely a lehető legteljesebb képet nyújtja az alvás alatti rendellenességek és azok lehetséges okainak feltárásához. A poliszomnográfias vizsgálat (PSG) amellelt, hogy megmutatja az alvás minőségét és mennyiségét, lehetővé teszi valamennyi alvás közbeni élettani folyamat megfigyelését

is. Az alapvizsgálattal egyidejűleg kapunk információt a beteg agyi elektromos tevékenységéről (EEG), szemmozgásáról (EOG), izomtónusáról (EMG), szívritmusáról (EKG), véroxigén szintjéről (SPO2), mellkasi és hasi légzéséről, szájon és orron keresztüli légáramlásáról, horkolásáról, alvás közbeni testpozíciójáról, lábmozgásáról, és szükség esetén a légsinterápiás készüléke adatairól (109).

1.3.6. A NREM és a REM alvás

Az alvás két, egymástól és az ébrenléti állapottól eltérő fiziológiai állapotot foglal magába: a paradox, vagy REM-alvást, illetve a lassú hullámú, ortodox, vagy NREM-alvást. (A REM-alvás nevét a mozgásvihar formájában jelentkező gyors szemmozgások angol megfelelőjének - Rapid Eye Movement- rövidítéséből kapta) (115-116).

1.3.6.1. A NREM alvás

Az alvás változékony állapotok során alakul ki. Ez a változékony és összetett átmenet az éber állapot és az alvás között, fiziológiás helyzetben az alvásszükséglet szubjektív megélésével, az álmoságérzettel kezdődik és a szendergés állapotán keresztül vezet az alvásig. A nyitott szemmel fekvő éber állapotot, alacsony, kevert beta és gyors alfa tevékenység, szakkadikus szemmozgások, aktív, magas EMG tevékenység jellemzik. Egyénre jellemző módon szemcsukáskor occipitálisan alfa csoportok jelenhetnek meg. Nyugalomban, csukott szem mellett az alfa aktivitás feszültsége növekszik, szemnyitásra gátlódik („alfa blocking”), amit pislogás jelei kísérhetnek. Szendergésben a hátsó koponyafél felett a nyugalmi éber állapotra jellemző 8-12 Hz-es alfa hullámok átmeneti attenuáció után először lassulnak, a frontális régiók felé terjednek, szemnyitásra bekövetkező jellemző deszinkronizációjuk elmarad (rezisztens alfa) (117). Az ezek után fiziológiás állapotban következő NREM alvásnak négy stádiumát különböztetjük meg (118).

1. Stádium: Az alfa frekvenciák fokozatosan eltűnnek, és a NREM 1. stádium kezdetekor alacsony 4-7 Hz tevékenység váltja fel őket. Hanginger nem ritkán átmenetileg visszahív hosszabb-rövidebb alfa szakaszokat. Az alvás további mélyülésével a centrális régiókban vertex meredek minták tűnnek fel, melyek gyakran provokálhatók külső ingerekkel. Mindezzel párhuzamosan az éber állapotra jellemző

szakkadikus szemmozgások helyében megjelennek a lassú, úszó szemmozgások, és az EMG aktivitás némileg csökken.

2. Stádium: Ezt tartjuk az első valódi alvófázisnak, ebből a stádiumból az alvót az 1-es stádiummal ellentétben már csak erősebb külső, illetve belső ingerek ébresztik fel. A stádiumra jellemző EEG minták, alvási orsók tűnnek fel, majd az alvás felépülésének döntő lépéseire funkcionálisan kapcsolódó, szerkezetükben összetett K-komplexumok jelennek meg. A háttértevékenység tovább lassul és a hullámok amplitúdója növekszik. Szemmozgás nincs, az EMG aktivitás tovább csökken. Az 1. és 2. stádium átmenetkor szintén gyakori a fázisok közötti hullámzás, amit a NREM 2 stádium instabil formájának nevezünk. Ezt a szakaszt különösen a légzés és keringés átállásával járó instabilitás jelei (pl. periodikus légzés) kísérik.

Az eddigi két fázis - melyeket együttesen „felszínes” alvásnak is nevezünk - jól elkülönül a 3. és 4. stádiumot magába foglaló „mély” alvástól. A gyakorlatban ma már e két stádiumot nem különítjük el.

3. Stádium: Az alvási orsók és K-komplexumok mellett túlsúllyal az elülső koponyafél felett mind nagyobb számban jelennek meg a lassú (0,3-2 Hz frekvenciájú és 75 mikroV-nál magasabb amplitúdójú) delta hullámok. Szemmozgás nincs, az izomtónus igen alacsony.

4. Stádium: A háttértevékenység 50%-át eléri, illetve meghaladja a nagyfeszültségű lassú delta hullámok aránya. A K-komplexumok szublimálódnak a lassú tevékenységben. Szemmozgás nincs, az izomtónus igen alacsony, de mérhető. A lassú delta hullámok frontocentrális túlsúlyából adódóan azok a szemmozgás csatornában is megjelenhetnek.

1.3.6.2. A REM alvás

A nagyfeszültségű delta aktivitás, az alvási orsózás és a K-komplexumok hiányoznak. A háttértevékenység amplitúdója alacsony, frekvenciája kevert (theta, alfa), leginkább a szenderegés tevékenységéhez hasonlít. Az alvó ébreszthetősége a NREM-alváshoz viszonyítva rosszabb. Jellemzőit ún. tónusos, illetve fázisos jelenségekre osztjuk. A tónusos jelenségeket a fent leírt EEG háttéraktivitás, a teljesen hiányzó izomtónus, a fázisos jelenségeket a REM a gyors szemmozgások, a miokloniform izomaktivitás

epizódok, a fűrészfog hullámok, illetve a ponto-geniculo-occipitális tüske potenciálok adják. A szemmozgás epizódok intenzitása alapján számítjuk a REM fázis sűrűségét. Egyes megfigyelések szerint amennyiben a REM fázist ébrenlét követi a gyors szemmozgások intenzitása növekszik, amennyiben NREM 2 stádium, ez a változás nem következik be (119).

1.3.7. Az alvás mintázata és az alvásszerkezet

Az alvásfolyamatban az egyes fázisok jellegzetes, program szerinti sorrendbe szerveződnek, kialakítva az alvás ciklusos szerkezetét. Az alvásfolyamat élő, változó, környezeti és belső ingerekre reagáló dinamikus folyamat, számos fázisok közötti oszcillációval. Az egyes alvásstádiumok leírásából is kiderül, hogy azok között nincs borotvaéles határ. Éppen ezért az alvásszerkezet ábrázolásának, amely nem más, mint a háttérben lévő alvásprogram mintázata sokféle típusa létezik. A gyakorlatban az alvás makrostruktúrájával foglalkozunk elsősorban, s ezt a Rechtschaffen és Kales által 1968-ban kidolgozott, majd 2007-ben az Amerikai Alvásmedicina Társaság (AASM) által módosított szabályok (120) szerint tesszük, ami az alvás makrostruktúrájának azonos elveken történő meghatározását jelenti ún. hipnogram formájában. Fiziológias esetben elalvás után mélyülő, majd fokozatosan felszínesebbé váló sorrendben a NREM-alvás stádiumain keresztül jutunk el az első REM fázisig. Így válik teljessé egy alvásciklus. Tartama átlagosan 90 perc és egy éjszakai alvás során 4-6 alkalommal ismétlődik, jellemzően változó összetétellel. Az alvás első harmadában egy cikluson belül a mély NREM-alvás dominál, majd fokozatosan háttérbe szorul, a NREM-alvás a későbbi ciklusokon mind felszínesebb lesz. A REM-alvás ellentétes utat jár be, az alvás második felére e fázis mind tartamban, mind denzitásban növekedést mutat. A naponta alvással töltött idő, illetve az alvás szerkezete az életkorral párhuzamosan jellemző módon változik (118). Az alvás szerkezete igénybevétel és környezeti behatások szerint is változhat, a fizikai és szellemi megterhelésnek megfelelően elsősorban a mély lassú hullámú alvás és a REM-alvás mennyisége növekszik. Ez a képesség az életkor növekedésével fokozatosan csökken.

1.3.8. Az alvás-ébrenlét szabályozás homeosztatis, cirkadián és ultradián komponensei

Az alvás és az ébrenlét váltakozása, az alvás szerkezeti jellemzői, a hozzájuk csatlakozó anyagcsere és hőmérsékletmutatók egyaránt arra utalnak, hogy az alvás kialakulásában több, mind az alkalmazkodást, mind a homeosztázist segítő egymással szoros kapcsolatban működő szabályozó mechanizmus vesz részt.

A homeosztatis komponens a mély NREM-alváshoz kötődik, lényegében szabályozza az ébrenlét aktivitás tartama és az azt követő restoratív mély (lassú delta) NREM-alvás mennyisége közötti, a fiziológiás egyensúlyt fenntartani hivatott (121).

A cirkadián és szemicirkadián komponens eredménye, hogy alvaskészségünk (elalvásunk gyorsasága= alváslatencia) nem egyformán oszlik el a nap során, hanem két kiugró pontot mutat 24 és 04 h, illetve 14 és 17 h között. Ezt a két időszakot elsődleges, illetve másodlagos alváskapunak is nevezik (122). Az alvás-ébrenlét ciklicitás az elülső hypothalamusban található nucleus suprachiasmatis (NSC) működésén alapul, ami számos egyéb fiziológiás paraméter cirkadián ritmusát is vezérli. Az NSC hatását az endokrin hormonok és a vegetatív idegrendszer ritmusai közvetíti a periféria felé. A cirkadián ritmusok endogének, a környezet időhatározó tényezőinek tartós kiiktatása esetében is fennmaradnak. Emberben az endogénalvás -aktivitás ritmus 24,3 óra körül van, ami azt jelenti, hogy a környezet időhatározó („Zeitgeber”) tényezői, elsősorban a fény, étkezés, valamint a fizikai-szellemi aktivitás révén naponta igazodik hozzá a 24 órás ritmushoz. Az alvás-ébrenlét cirkadián szabályozásában a melatonin rendszer is fontos szerepet kap.

Az ultradián komponens, mely éjszaka 90, nappal 120 perces ciklusokat képez, legszembeütőbb módon az alvás szerkezetében, a NREM-REM ciklusos váltakozásában nyilvánul meg. Kleitman nevéhez fűződik (123) e ritmus első megfigyelése csecsemőkben, aki ezt alap nyugalmi-aktivitási ritmusnak (BRAC) nevezte el. Az ultradián, komponens, jellemző, ciklusos váltakozása megjelenik a szívritmusban, a gyomorkontrakció ritmusában, de felfedezhető gondolkodási stílusunk napközbeni alakulásában is. Az ultradián ritmus ébrenlétben a gyermek-és felnőttkor során fokozatosan háttérbe szorul és csak az éjszakai alvás marad fenn. „Az

ultradián ritmus az alvásszabályozásnak az egyén életében legkorábban megjelenő (intruterin élet utolsó harmad, újszülöttkor) formája, ami kezdetben a nap 24 órája során folyamatosan nyilvánul meg, később pedig napközben az ébrenlét nyomja el, bár a vegetatív szabályozásban, féltekei dominanciában-némileg módosulva-ezen idő alatt is észlelhető.” (124)

1.3.9. Az alvásreguláló metabolitok szerepe

Számos szomnogén anyagot ismerünk, ezek közül az adenosin (Ado) a prosztaglandinok, az ATP és a citokininek szerepe bizonyított. Hatásmechanizmusuk és aktivitásfüggő diurnális profiljuk alapján többségüket a homeosztatisz alvásszabályozás jelentős tényezőjeként tartjuk számon (125). Ilyen az Adenozin, a Prosztaglandinok, a Citokinek, és a Glutathion.

1.3.10. Az alvás kognitív és emocionális modulálása

Kognitív és emocionális hatások az alvás folyamatára (pl. hirtelen változás, vagy többműszakos munka esetében) a rendszer adaptációját segítő jellegűek is lehetnek. A homeosztatisz, és a cirkadián alvás-ébrenlét szabályozás súlyos zavarait idézhetik elő a szorongás, stressz, vezethetnek és gátolhatják a megfelelő alkalmazkodást (124).

1.3.11. Az izomtónus szabályozása alvásban

„A harántcsíkolt izmok tónusának változásai és a mozgások jellegzetesek az ébrenlét-alvás átmenetben és az alvás két alapvető állapotában. Pontos észlelésük, monitorozásuk és értelmezésük az alvásmedicina nélkülözhetetlen adatait képezik” (124).

1.3.12. Az alvás és a légzés-keringés szabályozás kapcsolata

Alvás alatt a szervezet homeosztázisának fenntartásáért, a légzés és a keringés felelős, biztosítja, a szervezet számára a megfelelő oxigén-ellátást, mindezt az egyes szervek aktuális működési igényeinek megfelelően is. NREM alvásban a szomatikus és viscerális aktivitásra homeosztatisz integráció jellemző, amíg REM alvásban ez hiányzik.

Kardiovaszkuláris, szabályozás, alvásban

NREM alvásban a kardiovaszkuláris szabályozás viszonylag stabil, ennek következménye a domináló paraszimpatikus tónus. A vérnyomás és a szívfrekvencia 10-15%-kal csökken, a coronáriák telődése, valamint a kardiális output és a perifériás erek rezisztenciája is csökken, így hozzájárul a szívizomzat metaboikus regenerációjához (126).

Agyi, keringés, alvásban

Az agyi vérátáramlás (Cerebral Blood Flow = CBF) az agyi aktivitás metabolikus igényeinek megfelelően, a szisztémás keringéstől függetlenül, az agyi erek rezisztenciájának változása révén alakul jellemző módon az alvás során, az ébrenléthez képest csökken a NREM, jelentősen megnő REM-alvás idején (átlagosan 50%-kal) (127). A NREM- alvás fázisátmeneteit lassú, az ébredést gyors CBF növekedés kíséri.

Légzés, alvásban

Alvás alatt megváltozik a légzésszabályozás mechanizmusa, ősbibb, egyben labilisabb szinten rögzül. A légzési munka intenzitása alacsonyabb szinten áll be, teljesítménye csökken, egyben sérülékenyebb is. Alvás alatt megszűnik a rendkívül összetett és plasztikus kortikális szabályozás, helyét az agytörzsi (elsősorban nyúltvelői) kemoreceptorális és reflexes szabályozás veszi át (128). „A kemoreceptorális szabályozás meghatározó eleme a paCO_2 szint, mely iránti érzékenység jelentősen különbözik éber állapotban és alvásban. A légzési drive jellemző módon eltér a paCO_2 növekedése során” (124).

1.4. Alvászavarok jelentősége Parkinson-kórban

1.4.1. Alvástünetek Parkinson-kórban

Az 1980-as években végeztek először Parkinson-kórban szenvedő betegeken alvásvizsgálatot (129). A vizsgálatok rámutattak arra a tényre, hogy szoros kapcsolat van az alvászavarok és a betegség között, kölcsönhatásai, egyúttal a betegség fokmérőjévé is váltak. Az elmúlt időszakban, években a vizsgálatok már nem pusztán az alvászavarok formáit, hanem a Parkinson-kóros beteg terápia függvényében változó alvásminőségét vizsgálták (130-133). A Parkinson-kórban szenvedő beteg a motoros és non-motoros tünetek következtében számos, az alvást kedvezőtlenül érintő problémában szenved, amelyek közül kiemelendő a fordulási nehézség, a fájdalmas izomgörcsök és az élénk álmotvekenység, amely gyakran az alvás minőségét kedvezőtlenül befolyásoló rémálmokat jelent.

6.sz. táblázat

A Parkinson-kór alvásfüggő megnyilvánulásai (134), saját szerkesztés

Fordulási nehézség	65%
Fájdalmas izomgörcsök	55 %
Élénk álmok, rémálmok	48 %
Végtagi és arcdystonia	34 %
Izomrángások	33 %
Vizuális hallucinációk	18 %
Gyakori éjszakai vizelés	79 %

1.4.2. A motoros tünetekből fakadó alvászavarok

A betegeknél kialakuló nyugalmi tremor rosszabb az ébrenlét során és gyakran csökken vagy akár teljesen meg is szűnik az alvás során. A tremor gyakran szendergő állapotban szűnik meg, még az 1-es, vagy 2-es alvás stádium előtt, alfa aktivitásban. A tremor ritka a 3-as alvás stádiumban. Alváshoz kötött motoros megnyilvánulások lehetnek a repetitív

pislogások az alvás kezdetén, blepharospasmus a REM alvás kezdetén, prolongált tónusos kontrakciók a végtag flexor, extensor izmokban NREM alvás során. A rigiditás miatt a betegek nehezen változtatnak testpozíciót az alvás során. A kora reggeli akinézia és fájdalmas dystoniák komoly problémát jelentenek a betegeknek (135).

1.4.3. Nappali aluszékonyság Parkinson kórban

Excesszív mértékű nappali aluszékonyság (EDS) a Parkinson kór mellett jelen levő OSAS miatt, illetve más gyógyszerek mellékhatásaként jól ismert jelenség. A legújabb tanulmányok szerint a Parkinson kór terápiájaként alkalmazott gyógyszerek fokozhatják az EDS-t, de mögöttes folyamatok a leggyakoribb okai az EDS-nek PD-ben. A tanulmányok 50%-os hypocretin neuron vesztésről számolnak be PD-ben (136). A nem OSAS okozta EDS kezelésére PD-ben ajánlott a modafinil, bupropion és más hagyományos stimulánsok (137). A fáradtság az egyik leggyakoribb panasz.

1.4.4. REM magatartás zavar (REM behaviour disorder, RBD)

Az RBD 20-40%-ban fordul elő Parkinson szindrómában (138). Gyakran ez a betegség legkorábbi megnyilvánulása, évekkel megelőzheti a motoros tüneteket és egyéb jeleket. Jellemzően zavart REM alvással (REM alvás atonia nélkül), vokalizációval, heves motoros aktivitással járhat a REM alvás során (139). A beteg a hálótársát és önmagát is súlyosan megsebesítheti.

1.4.5. Nokturnális hallucinózis

A PD betegekben a nokturnális hallucinózis gyakran zavarja az alvás folyamatosságát. A tanulmányok szerint vizuális és nem vizuális hallucinációk egyaránt előfordulnak PD-ben, de vizuális hallucinációk súlyosabb alvászavart provokálnak (140).

2. Célkitűzések

- Értekezésem célja a Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségének komplex értelmezése, különös tekintettel az alvászavarokból eredő problémákra és azok megoldási lehetőségeire.
- Az életminőség vizsgálatával felhívni a figyelmet a Parkinson-kórban jelentkező nem-motoros tünetek fontosságára és annak az egyén életminőségére gyakorolt hatásaira.
- A Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségének javításában kiemelt helyen szerepeltetni a szorongás oldására és depresszió kezelésére alkalmas pszichológiai, vagy szociális terápiákat, amelyek az interperszonális kapcsolatok, személyes és szociális kompetenciák fenntartása érdekében nélkülözhetetlenek.
- A Parkinson-kórhoz társuló alvászavarok az éjjeli tüneteken keresztül (inszomnia, atónia, violens mozgások az alvás során), nappali tüneteket okozhatnak, nappali aluszékonyság, hangulatzavar formájában, igen erőteljes életminőség romlást idézhetnek elő.
- Az alvásvizsgálat létjogosultságának alátámasztása a Parkinson-kór korai diagnosztikájában.
- A megfelelő gyógyszeres kezelés, beállítása, és megfelelő gyógyszeresedés jelentőségének hangsúlyozása, a gyógyszerek által kifejtett optimális hatás elérése, a Parkinson-kór progressziójának késleltetése érdekében.
- A brüsszeli direktíva, és az abban foglalt kérdőív alkalmazása, mennyire érinti, a Parkinson-kórban, és OSAS-ban szenvedő betegek életminőségét, a mindennapi életvitelüket, a jogosítvány esetleges elvesztése milyen mértékben változtatja meg.

2.1 Hipotézisek

1. Feltételezem, hogy motoros és nem motoros tünetek nagymértékben gátolják a Parkinson-kórban szenvedő betegeket társadalmi szerepeik, kapcsolataik megélésében.
2. Meg kívánok győződni arról, hogy Parkinson-kóros betegek esetén a pszichés terhelés hangsúlyos, amely az életminőségüket tovább rontja.
3. Feltételezem, hogy Parkinson kórban szenvedő betegek életminőségét negatív irányba befolyásolja a korai szakaszban megjelenő alvászavar.
4. Az OSAS szűrésre alkalmazandó brüsszeli ajánlású kérdőív álláspontom szerint elősegíti az alvászavarok korai felismerését, alkalmas nagy mintaszámú populáció további szűrővizsgálatára, ezáltal közvetett módon hozzájárulhat a Parkinson-kór korai stádiumban történő felismeréséhez.

2.2 Kutatásaim helyszíne

A doktori értekezés célkitűzéseinek megválaszolása érdekében kutatásaimat Budapesten, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Neurológiai Osztályának önálló szervezeti egységként működő Alvásdiagnosztikai laboratóriumban végeztem. A helyszín hazánk vezető alváslaboratóriumaként működő központja, az alvásgyógyítás teljes palettáját felölelő, nemzetközileg elismert tevékenységet folytat. A laboratóriumban éves szinten mintegy 3-4000 éjszakai és nappali vizsgálatot végeznek, szakorvos irányítása mellett, szorosán együttműködve a társ-diszciplínák (így pl. pszichiátria, tüdőgyógyászat, belgyógyászat, fül-orr-gégészet) szakembereivel is. A laboratórium az Európai Alvástársaság irányelvei mentén a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság által kidolgozott protokollok alapján látja el szakmai tevékenységét. A központ 2007-ben megkapta az Európai és a Nemzeti Alvás Társaság Multidiszciplináris Alvás Medicina Centrum (Multidisciplinary Sleep Medicine Centre, SMC) akkreditációs tanúsítványát. Kutatómunkámat Dr. habil Szakács Zoltán PhD orvos ezredes, neurológus, szomnológus licensz vizsgával rendelkező osztályvezető főorvos, a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság elnöke, az Európai Alvástársaság tagja, az Amerikai Alvástársaság tagja, támogatta.

A kutatás alapját a hazai Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőség vizsgálata képezi. Ugyan akkor ez az alapkutatási irány az alvásvizsgálattal egészül ki, mely a problémák alaposabb feltárását, megismerését szolgálja.

3. Módszerek és anyagok

A populáció szűkítése elengedhetetlenül fontos, hiszen az anyagi személyi és időbeli korlátok között lehetetlen vállalkozás lenne a Parkinson-kóros betegek teljes populációját vizsgálni, így szűkebb társadalmi csoportra ugyan, de érvényes következtetéseket lehet levonni.

3.1. Stukturált klinikai kérdőíves felmérés

Kutatásunkban 5 fajta szubjektív önkitöltős kérdőívet használtunk. A valószínűségi mintavételi eljárások közül a többlépcsős mintavételt alkalmaztuk.

A Parkinson-kórban szenvedő betegek szubjektív mérőeszközökkel történő életminőségének vizsgálata, és az egyes dimenziók közötti korrelációk megállapítása céljából.

3.1.1. Résztevők

A mintavétel random módon zajlott, az ország különböző pontjairól, városaiból a kórházban a MH Egészségügyi Központ (Honvédkórház), Alvásdiagnosztikai és Terápiás Laboratóriumában megjelent, Parkinson-kórban szenvedő betegek lekérdezésével és vizsgálatával. Kutatásunkba változó ideje fennálló, különböző stádiumú és súlyosságú (Hoehn-Yahr Skála alapján 2-es 3-as stádiumú) beteget vontunk be. Parkinson-kórban szenvedő betegek lekérdezésével, vizsgálatával, lépcsőzetes módon.

Az anonim vizsgálati alanyok írásbeli beleegyezésüket adták a vizsgálat elvégzéséhez és az eredmények tudományos célú felhasználására.

3.1.2. A vizsgálati minta leíró jellemzése

A vizsgált Parkinson-kórban szenvedők közül 31 férfi és 19 nő volt a mintában. Átlagéletkoruk 75,9 év. 5-10 évnél régebb óta betegek száma 48 fő; juvenilis PD-ben 2 fő (41 és 47) éves férfibeteg szenved, betegségük két évnél tövidebb ideje kezdődött.

Változó ideje fennálló, változó stádiumú (Hoehn és Yahr Skála alapján II-es, III-as, stádiumú) és, súlyosságú betegeket vizsgáltunk.

44 beteg dopaminerg gyógyszerrel volt kezelve: 39 levodopával [átlagos napi dózis, 510 mg]; 13 selegilinnel [átlagos napi dózis, 5 mg]; 12 pramipexollal [átlagos napi dózis, 4.3 mg]; 3 bromocriptinnel [átlagos napi dózis, 18 mg]; 2 amantadinnal [átlagos napi dózis, 150 mg]; és 2 pedig ropinirollal [átlagos napi dózis, 14 mg]. Egy beteg három hónapja gyógyszermentes volt, öt beteget pedig eddig még nem kezeltek Parkinson-betegséggel.

A Parkinson-betegek közül senki sem szedett benzodiazepint, triciklusos antidepresszánt, vagy SSRI-t. Továbbá, a kontroll csoportban senki sem használt egyéb olyan gyógyszert, mely az alvást vagy a motoros aktivitást befolyásolhatta volna.

3.1.3. A betegek életminőség vizsgálatai

PDQ-39 kérdőív

A PDQ-39 a Parkinson-kórra nézve specifikus életminőséget felmérő skála, egyben a leggyakrabban használt kérdőív a betegek egészségi állapotának vizsgálatakor. Tartalma 39 kérdés, melyek 8 dimenzióban vizsgálják a beteg életminőségét. Ez a nyolc dimenzió: 1.) mozgékonyosság, 2.) szokásos tevékenységek, 3.) érzelmi jóllét, 4.) megbélyegzettség, 5.) társadalmi támogatottság, 6.) tudati (kognitív) károsodás, 7.) kommunikáció, 8.) testi kényelmetlenségek. A globális életminőséget a nyolc területen elért átlagként definiált PDQ-39 SI (Összefoglaló index, Summary Index) értékkel jellemezhetjük, amely 0-100 közötti értéket vehet fel. Az értékelésben a szélső értékek közül a nulla semmilyen problémát nem jelent az adott dimenzióval kapcsolatban, a 100 a probléma maximális szintjét jelöli. (PDQ-39, the most widely used Parkinson's Disease specific measure of health status [2010]). A PDQ-39 esetében az alacsonyabb értékek jobb életminőséget jelentenek.

EuroQol hőmérő (VAS)

A kutatásom során az EuroQol vizuális analóg skálát használtam, amely nem betegség-specifikus, ezért különböző betegcsoportok összehasonlító vizsgálatára is alkalmas. Értéktartománya: 0 és 100 közé esik, amelyben a „legjobb elképzelhető egészségi állapot” 100-nál, az „elképzelhető legrosszabb egészségi állapot” 0 értéknél jelölhető. A hőmérőt a beteg tölti ki, az iránymutatásoknak megfelelően. A hőmérő a beteg saját maga által megítélt, szubjektív egészségi állapotát tükrözi a skálán.

Tájékoztató jellegű, hiszen egy adott pillanat megítélését tartalmazza, ez az érték a nap bármely szakában változhat, negatív vagy pozitív irányba. Ez számomra azért fontos, mert az objektív mérő skálák adatai nem tartalmazzák a beteg saját maga által megítélt egészségi állapotát. A beteg életminőségét nagyban befolyásolja saját gondolata, értékítélete betegségéről az adott helyzetben.

Beck-féle depresszió kérdőív

A Beck-depresszió kérdőív a szakirodalomban az egyik leggyakrabban használt kérdőív a depresszió súlyosságának megállapítására és követésére. A kérdőív csoportosított állításokat tartalmaz, amelyekből a páciens választja ki azt az egyet közülük, amely a legjobban leírja érzéseit. A rövidített kérdőív sem specifikus, számos betegségben használják. Kilenc dimenziót tartalmaz.

Lehetséges válaszok: 1. Soha=egyáltalán nem jellemzőek, 2. Alig=nagyon ritkán jellemzőek, 3. Jellemző=igen jellemzőek, 4. Igen=teljesen jellemzőek

Értékelés:

Soha oszlop=1 pont, Alig oszlop=2 pont, Jellemző oszlop=3 pont, Teljesen jellemző oszlop=4 pont. A kapott pontokat összeadjuk, kivonjuk a 9 pontot belőle és az eredményt megszorozzuk kettővel, ez adja az indexet.

Index:

0-tó 9 pontig, normál, állapot, 10-18-ig enyhe depresszió, 19-24 pontig közepes depresszió, 25 pont felett súlyos depresszió

3.1.4. Alvásvizsgálati kérdőívek

Parkinson's Disease Sleep Scale-PDSS II.

2002-ben tették közzé az első alvás skálát, mely PD-ben alkalmazható (Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS). Ennek használatakor derült ki, hogy a skála alapján nehezen meghatározható és mérhető az alvási apnoéhoz, a REM magatartászavarhoz, és a nyugtalan lábak szindrómához kapcsolódó tünetek jelenléte és súlyossága. Emiatt kifejlesztésre került a PDSS-2. Ez a skála 15 kérdésből áll és három területet vizsgál. Az első rész az éjszakai motoros tüneteket, a második rész az éjszakai PD tüneteket, a harmadik az általános alvászavarral kapcsolatos tüneteket vizsgálja. A pontozás Likert-típusú skálán történik.

ESS

Az Epworth Skála (Epworth Sleepiness Scale, ESS) az alváshajlamot számszerűsíti a túlzott nappali aluszékonysággal (excessive daytime sleepiness, EDS) bíró személyek szűrése céljából. Az ESS egyszerű, maga a beteg által kitölthető, nyolc kérdésből álló kérdőív. Arra kérdez rá, hogy nyolc különböző szituációban mekkora valószínűséggel szundítana el a vizsgált alany, ez egy 0-3 skálán értékelendő.

3.1.5. Adatok elemzése

Az egyes dimenziók közötti korrelációk megállapítására, a Pearson-féle korrelációs vizsgálatot, és a Wilcoxon-próbát alkalmaztuk.

Adatok elemzése R programmal készült. Az R egy szabad, nyílt forráskódú, így ingyenes használható, professzionális és folyamatos fejlesztés alatt álló statisztikai szoftvercsomag, amelyben hihetetlen gazdagságban állnak rendelkezésre a már kidolgozott eljárásokat tartalmazó függvények és munkakörnyezetek. Az R program fejlesztése a SCHEME és az S nyelvek eredményeire építve, annak a funkcióinak az újraírásával, 1993-ban indult az Auckland-i Egyetemen Ross Ihaka és Robert Gentleman vezetésével.

Az egyes dimenziók közötti korrelációk megállapítására, a Pearson-féle korrelációs vizsgálatot és a Wilcoxon-próbát alkalmaztuk.

3.2. A REM alvás atonia nélkül (REM Sleep without atonia=RWA) szubjektív és objektív mérőeszközös vizsgálata.

3.2.1. Alvásvizsgálati kérdőívek: Parkinson's Disease Sleep Scale-PDSS II.

Epworth Skála (Epworth Sleepiness Scale, ESS)

3.2.2. Mérőeszközök: ALICE 3, ALICE 5, EOG, EMG, Videó kamera.

3.2.3. Résztvevők

Vizsgálatunk során 50 nem szelektált Parkinson kóros beteg polyszomnográfias megfigyelése során mértük fel az RWA és RBD gyakoriságát. 29 férfi és 21 nő, átlagos életkor $71,9 \pm 11,8$ év; átlagos Hoehn-Yahr stádium $1,9 \pm 0,8$). Kontrollként 16 kor és nem alapján egyeztetett, egészséges, a klinikai adatok alapján alvászavarban nem szenvedő kontroll esetet (10 férfi és 6 nő; átlagos életkor \pm SD, $62,31 \pm 6,87$ év) vontunk be.

Minden beteg egy éjszakát töltött az alváslaboratóriumban. A betegeket a Magyar Honvédség egészségügyi Központ Neurológiai osztályán gyűjtöttük. Minden gondozott beteg az éves felmérése során, alvásproblémájuk jelenlététől függetlenül került vizsgálatra. Csak azok a betegek vehettek részt a vizsgálatban, akiknél az idiopathiás Parkinson-kór 1-3 stádiumát kórismézték. Minden betegnek volt bradykinesziája és legalább egy tünete a következő típusos Parkinson-kóros tünetek közül, nyugalmi tremor, rigiditás, vagy a posturalis reflexeknek károsodása. A betegeket kizártuk a vizsgálatból, ha atípusos tüneteik voltak, pyramisjel, cerebellaris tünetek, kifejezett tekintés bénulás, dyspraxia, vagy autonóm dysfunctio. A betegeknél a hatályos DSM-IV felhasználásával a depresszió és a dementia is kizárásra került. Sem a betegek, sem azok hozzátartozói nem számoltak be, a Lewy-testes dementia meghatározó jellemzőjének tartott, vizuális hallucinációkról vagy fluktuáló kongnícioról. Egyik beteg anamnézisében sem szerepelt toxikus anyagokkal való expozíció, fejsérülés, encephalitis, vagy cerebrovascularis betegség.

44 beteg dopaminerg gyógyszerrel volt kezelve: 39 levodopával [átlagos napi dózis, 510 mg]; 13 selegilinnel [átlagos napi dózis, 5 mg]; 12 pramipexollal [átlagos napi dózis, 4.3 mg]; 3 bromocriptinnel [átlagos napi dózis, 18 mg]; 2 amantadinnal [átlagos napi dózis, 150 mg]; és 2 pedig ropinirollal [átlagos napi dózis, 14 mg]. Egy beteg három

hónapja gyógyszermentes volt, öt beteget pedig eddig még nem kezeltek Parkinson-betegséggel.

A Parkinson-betegek, és a kontroll esetek közül senki sem szedett benzodiazepint, triciklusos antidepresszánt, vagy SSRI-t. Továbbá, a kontroll csoportban senki sem használt egyéb olyan gyógyszert, mely az alvást vagy a motoros aktivitást befolyásolhatta volna. A kórház etikai bizottsága engedélyezte ezt a vizsgálatot.

3.2.4. Betegvizsgálat

A vizsgálat helyszínén a legmodernebb készülékekkel állnak rendelkezésre a vizsgálatok kivitelezéséhez. A betegek intenzív megfigyelése az (ALICE 3, ALICE 5) poliszomnográfias készülékekkel történik. Ezáltal módunkban áll a betegek alvás közbeni élettani paramétereinek folyamatos, intenzív megfigyelése, rögzítése. Vizsgálatainkat az Alice 5 alvásdiagnosztikai rendszer segítségével végeztük. A korszerű alvásdiagnosztikai eszközök a betegek alvás közben megfigyelhető élettani paramétereinek folyamatos, számítógéppel megjeleníthető, intenzív megfigyelését teszik lehetővé. Alvászavar, alvásképtelenség, insomniára esetén a poliszomnográfias vizsgálatok alkalmasak az ébrenlét, a felületes alvás (NREM1-2), a mély alvás (NREM3-4), és az álomperiódusok mennyiségének mérésére. Pontos adatok nyerhetők arról, hogy a páciens alvásmennyisége, annak mélysége, vagy összetétele okoz-e problémát, esetleg az alvást egyéb tényezők zavarják és teszik nem pihentetővé. Az Alice 5 alvásdiagnosztikai rendszer rugalmas felépítése alkalmas arra, hogy beállításai páciensre szabhatóak legyenek. Magas minőségű, 6 elvezetéses EKG regisztrálására, valamint, pulzus tranzit idő (PTT) mérésére is alkalmas, továbbá valósidejű impedancia kijelzővel rendelkezik. A korszerű orvostechnológiai berendezés nagy hatékonyságú eszköz, amely pontos paraméterezést biztosít, elősegítve ezzel az alvási apnoe és az alvászavarok komplex diagnosztikáját.

3.2.5. Betegvizsgálat kivitelezése

Poliszomnográfás felvételek

A villanyoltást a betegek szokásos lefekvés idejéhez igazítottuk (21:42 és 23:29 között). A felvételek során a következő elvezetéseket alkalmaztuk: jobb és bal oldali electrooculogram (EOG), submentális EMG, illetve két-kétcentralis (C3-A2, C4-A2) és

occipitalis (O1-A2, O2-A1) EEG elvezetések az alvástádiumok meghatározásához. A poliszomnográfiás rutin vizsgálat csatornáit ki kell egészítenünk RBD gyanúja esetén. Kötelező videomonitorizálás mellett a diagnosztikus vizsgálat során mind a négy végtag (mindkét oldali tibialis anterior, soleus és biceps) továbbá és az állizomzat tónusát rögzítő EMG csatornák ajánlottak. A REM alvás során megjelenő mozgások detektálásához infravörös videokamerát használtunk. A REM alvástádium meghatározásához kizárólag az EEG elvezetések és az electrooculogramokat használtuk. A REM látenciának a meghatározása az első REM fázis megjelenési ideje alapján történt. A REM alvásperiódus terminációját más alvástádiumokat jelző specifikus EEG graphoelemek (K-komplexum, alvási orsó, vagy arousal), illetve a REM 3 perces folyamatos hiánya alapján határoztuk meg. A REM alvás identifikálásához a kontroll csoportban is a fenti módszereket alkalmaztuk. Az alvástádiumok 1-től 4-ig való meghatározáshoz 30 secundos epochokat és a módosított Rechtschaffen és Kales szerinti módszert használtuk. Az RWA identifikálásához használt módszert máshol részletezzük. Minden 20 secundos epochot az állban mérhető tónusos EMG aktivitás alapján tónusos vagy atóniás csoportba soroltunk. Ha az epoch időtartamának legalább 50%-ában tónusos EMG aktivitás volt mérhető, akkor az epochot tónusos csoportba soroltuk. Ha az epoch időtartamának csak kevesebb, mint 50%-ban volt tónusos EMG aktivitás mérhető, akkor az epochot atóniás csoportba soroltuk. Az atónia megállapításához használt EMG alapvonal minden betegben külön került meghatározásra. Az EMG alapvonalak a vizsgált esetekben 3 μ V és 7 μ V között voltak megfigyelhető. Minden EMG jelet tónusosnak tartottunk, ha annak amplitúdója az atónia során mért amplitúdó kétszeresét meghaladta és nagyobb volt, mint 10 μ V. Az alapvonalat kisebb atóniás periódusok alapján, minden esetben meg tudtuk határozni. A mért értékeket befolyásolhatták a rögzítő rendszerből és az elektródák impedanciájából származó háttérzajok, illetve minden jeltisztítási erőfeszítésünk ellenére jelenlévő artefactumok. Az RBD diagnózisának felállításához a következő PSG-s kritériumokat használtuk, a REM alvás során a submentalis EMG tónus megnövekedése (a teljes REM alvásidő több mint 20%-ban), melyhez a PSG-val szinkron videofelvételeken komplex motoros aktivitások társultak (például beszéd, nevetés, ordítás, rángatózás, gesztikuláció, matatás, ütlegetés, felülés vagy rugdosás).

3.2.6. Adatok elemzése

A box-plot analízis SPSS programmal készült. A blox-plot ábra a terjedelem, az interkvartilis terjedelem, a medián, a legkisebb és a legnagyobb érték ábrázolására szolgáló grafikus eszköz. Az IBM SPSS Statistics moduláris felépítésű, mely teljes körű támogatást nyújt az elemzési folyamathoz a tervezéstől, adatgyűjtéstől, adatkezeléstől, adatelőkészítéstől, az elemzésig, a jelentéskészítésig illetve a kiértékelésig. A statisztikai vizsgálatot és próbákat R Programmal végeztük.

A poliszomnográfias felvételeket, szomnológus elemezte az AASM (American Academy of Sleep Medicine) ajánlásainak megfelelően.

Az alvás stádiumok és az apnoe-hypopnoe index (AHI) meghatározása az Amerikai Alvástársaság ajánlásai (American Academy of Sleep Medicine Task Force recommendations) alapján történt.

3.3. Parkinson-kórban szenvedő betegek, a jogosítványért folyamodók OSAS(Obstruktív Alvási Apnoe) szűrése.

3.3.1. Alvás vizsgálati kérdőívek: Parkinson's Disease Sleep Scale-PDSS II.

Epworth Skála (Epworth Sleepiness Scale, ESS)

Egységesített Parkinson Pontozóskálát (UPDRS)

Hoehn és Yahr-féle Módosított Skálát

Brüsszeli kérdőív

3.3.2. Mérészközök:

Az alváslaborban hordozható poligráf felhelyezése céljából megjelenő betegeket kértem fel a kérdőív kitöltésére. Az elérhető 24-ből minimum 10-es pontszámot elérők OSAS szempontjából magas kockázatúnak tarthatók. Ezen eredményeket validáltuk a poligráffal, illetve polyszomnográfal mért adatok felhasználásával.

3.3.3. Résztvevők

Vizsgálatomba 50, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Neurológiai Osztályán 2014. február és 2016. április között megjelenő beteget vontam be. Minden gondozott beteg az éves felmérése során, alváspanaszuk jelenlététől függetlenül került vizsgálatra. Csak azok a betegek vehettek részt a vizsgálatban, akiknél az idiopathiás Parkinson-kór 1-3 stádiumát kórismézték. Minden betegnek volt bradykinesiája és legalább egy tünete a következő típusos Parkinson-kóros tünetek közül, nyugalmi tremor, rigiditás, vagy a posturalis reflexeknek károsodása. A betegek kizártuk a vizsgálatból, ha atípusos tüneteik voltak, pyramisjel, cerebellaris tünetek, kifejezett tekintésbénulás, dyspraxia, vagy autonom dysfunctio. A betegeknél a hatályos DSM-IV felhasználásával a depresszió és a dementia is kizárásra került. Sem a betegek, sem azok hozzátartozói nem számoltak be, a Lewy-testes dementia meghatározó jellemzőjének tartott vizuális hallucinációkról, vagy fluktuáló kongnícioról. Egyik beteg anamnézisében sem szerepelt toxikus anyagokkal való expozíció, fejsérülés, encephalitis, vagy cerebrovascularis betegség.

44 beteg dopaminerg gyógyszerrel volt kezelve: 39 levodopával [átlagos napi dózis, 510 mg]; 13 selegilinnel [átlagos napi dózis, 5 mg]; 12 pramipexollal [átlagos napi dózis, 4.3 mg]; 3 bromocriptinnel [átlagos napi dózis, 18 mg]; 2 amantadinnal [átlagos napi dózis, 150 mg]; és 2 pedig ropinirollal [átlagos napi dózis, 14 mg]. Egy beteg három hónapja gyógyszermentes volt, öt beteget pedig eddig még nem kezeltek Parkinson-betegséggel.

A Parkinson-betegek és a kontroll esetek közül senki sem szedett benzodiazepint, triciklusos antidepresszánt, vagy SSRI-t. Továbbá, a kontroll csoportban senki sem használt egyéb olyan gyógyszert, mely az alvást vagy a motoros aktivitást befolyásolhatta volna.

3.3.4. Betegvizsgálat

A résztvevőket az alvásmedicinában jártas szakorvos vizsgálta meg és kérdezte ki, aki az alvászavar és a Parkinson-betegség felméréséhez strukturált kérdőíveket is felhasznált, az Epworth Nappali Aluszékonyság Skálát (ESS), az Egységesített Parkinson Pontozóskálát (UPDRS) és a Hoehn és Yahr-féle Módosított Skálát. Ezt követően minden alany éjszakai polyszomnográfias (PSG) vizsgálaton esett át, ez vizsgálat az OSAS diagnózisának elsődleges objektív eszköze (209).

Minden beteg egy éjszakát töltött az alváslaboratóriumban. A villanyoltást a betegek szokásos lefekvési idejéhez igazítottuk (21:42 és 23:29 között). A felvételek során a következő elvezetéseket alkalmaztuk, jobb és bal oldali electrooculogram (EOG), submentális EMG, illetve két-kétcentrális (C3-A2, C4-A2) és occipitalis (O1-A2, O2-A1) EEG elvezetéseket az alvásstádiumok meghatározásához. A polyszomnográfias rutinvizsgálat csatornáit ki kell egészítenünk RBD gyanúja esetén. Kötelező videomonitorizálás mellett a diagnosztikus vizsgálat során mind a négy végtag (mindkét oldali tibialis anterior, soleus és biceps) továbbá és az állizomzat tónusát rögzítő EMG csatornák ajánlottak. A REM alvás során megjelenő mozgások detektálásához infravörös videokamerát használtunk. A REM alvásstádium meghatározásához kizárólag az EEG elvezetéseket és az electrooculogramokat használtuk. A REM látenciának a meghatározása az első REM fázis megjelenési ideje alapján történt. A REM alvásperiódus terminációját más alvásstádiumokat jelző specifikus EEG

graphoelemek (K-komplexum, alvási orsó, vagy arousal), illetve a REM 3 perces folyamatos hiánya alapján határoztuk meg. A REM alvás identifikálásához a kontroll csoportban is a fenti módszereket alkalmaztuk. Az alvástádiumok 1-től 4-ig való meghatározáshoz 30 secundos epochokat és a módosított Rechtschaffen és Kales szerinti metódust használtuk.

A poliszomnográfias felvételeket szomnológus elemezte az AASM (American Academy of Sleep Medicine) ajánlásainak megfelelően (141).

Az alvás stádiumok és az apnoe-hypopnoe index (AHI) meghatározása az Amerikai Alvástársaság ajánlásai (American Academy of Sleep Medicine Task Force recommendations) alapján történt (141).

3.3.5. Adatok elemzése

Az adatokat az R és az SPSS software felhasználásával elemeztük.

A poliszomnográfias felvételeket, szomnológus elemezte az AASM (American Academy of Sleep Medicine) ajánlásainak megfelelően (141).

Az alvás stádiumok és az apnoe-hypopnoe index (AHI) meghatározása az Amerikai Alvástársaság ajánlásai (American Academy of Sleep Medicine Task Force recommendations) alapján történt (141).

AHI \geq 15 értékre számítottuk ki a szenzitivitást és a specificitást. A kérdőív diszkriminatív képességét ROC (receiver operating characteristic) görbék felvételével határoztuk meg, melyekhez a kérdőív 10-es pontszámát vettük alapul.

4. Eredmények

4.1. Strukturált kilnikai kérdőíves felmérés eredményei

4.1.1. Életminőség vizsgálat eredményei

PDQ-39

Össz. átlag: 46,04. Az egyedi értékek esetén az egyes kategóriákon belül az alábbi szélsőértékeket láthatjuk. (7. sz. táblázat) Az értékek alapján láthatóvá válik, hogy a csoporton belül az egyes dimenziók esetén melyek a legmagasabb és legalacsonyabb adott pontszámok, valamint az egyedi pontnak mekkora az átlagtól való eltérése.

7. sz. táblázat

A PDQ-39 egyéni legalacsonyabb és legmagasabb értékei dimenzióként, saját szerkesztés

	csopot- átlag	egyéni legalacso- nyabb	csopot- átlagtól való eltérés	egyéni legmaga- sabb	csopot- átlagtól való eltérés
Mindennapi tevékenységek	46,1	20,8	-25,3	100	53,9
Mozgékonyosság	48,28	20	-28,28	77,5	29,22
Érzelmi jóllét	52,18	27,33	-24,85	95,8	43,62
Stigma	50,84	30,25	-20,59	81,25	30,41
Szociális támogatottság	33,24	8,34	-24,9	91,6	58,36
Gondolkodás	42,09	20	-22,09	87,5	45,41
Kommunikáció	42,69	20,06	-22,63	86,6	43,91
Testi diszkomfort	52,93	33,3	-19,63	91,6	38,67

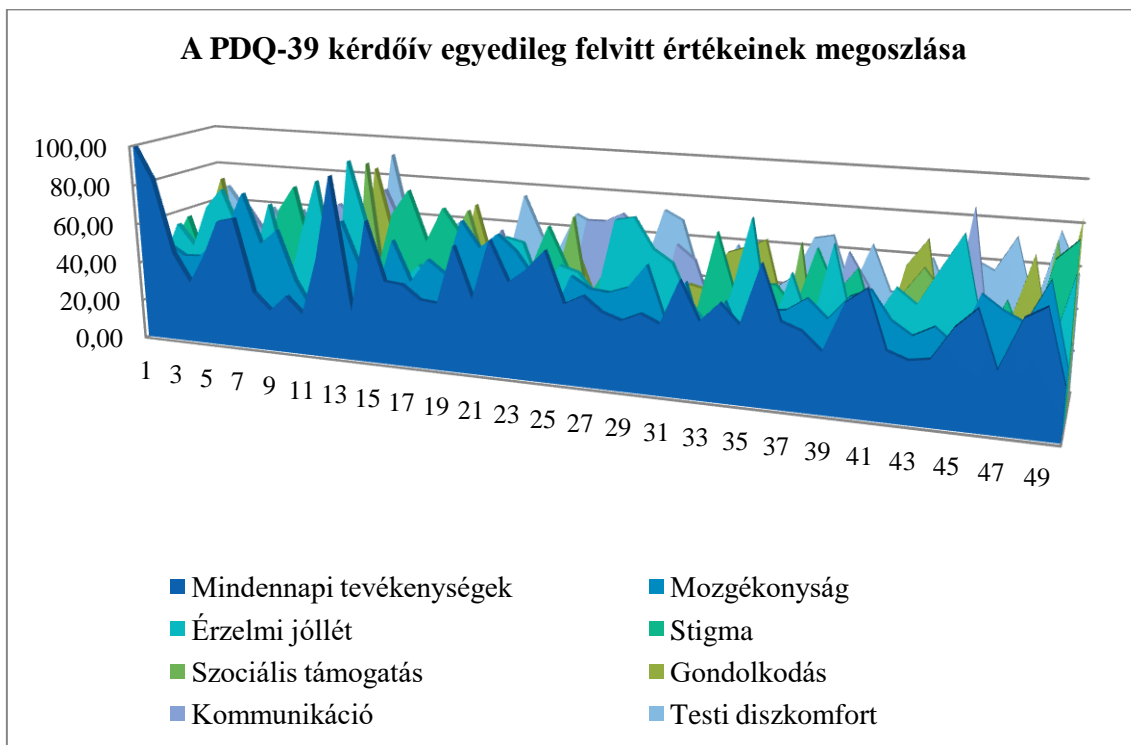
Az egyedi pontértékek szórását, azaz a számtani középértéktől való átlagos eltérését-standard deviációját - az alábbi 8. sz táblázat szemlélteti.

Látható, hogy a középértéktől való átlagos eltérés a szociális támogatás kérdéskörére adott pontszámok esetén a legmagasabb, míg a mozgékonyosság és a testi diszkomfort pontértékeinél a legalacsonyabb.

8. sz. táblázat

A PDQ-39 pontértékeinek szórása egyénenként és dimenzióként, saját szerkesztés

szórás	
Mindennapi tevékenységek	17,63
Mozgékonyság	13,04
Érzelmi jóllét	17,66
Stigma	15,08
Szociális támogatás	21,38
Gondolkodás	18,12
Kommunikáció	17,02
Testi diszkomfort	13,07



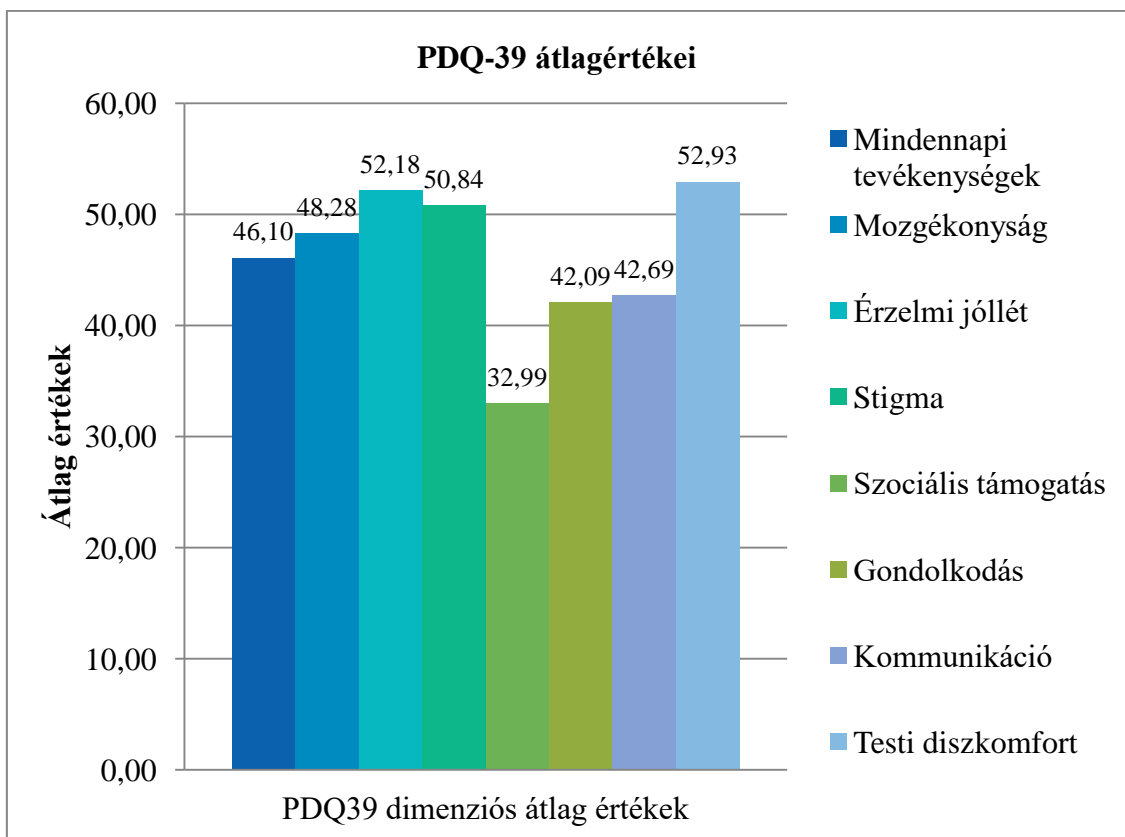
7. sz. ábra

A PDQ-39 kérdőív egyedileg felvitt értékeinek megoszlása, saját szerkesztés

Az egyéni pontértékek megoszlását a 8. sz. ábra szemlélteti, amelyen jól látszanak a kiugróan magas értékekhez tartozó grafikus elemek.

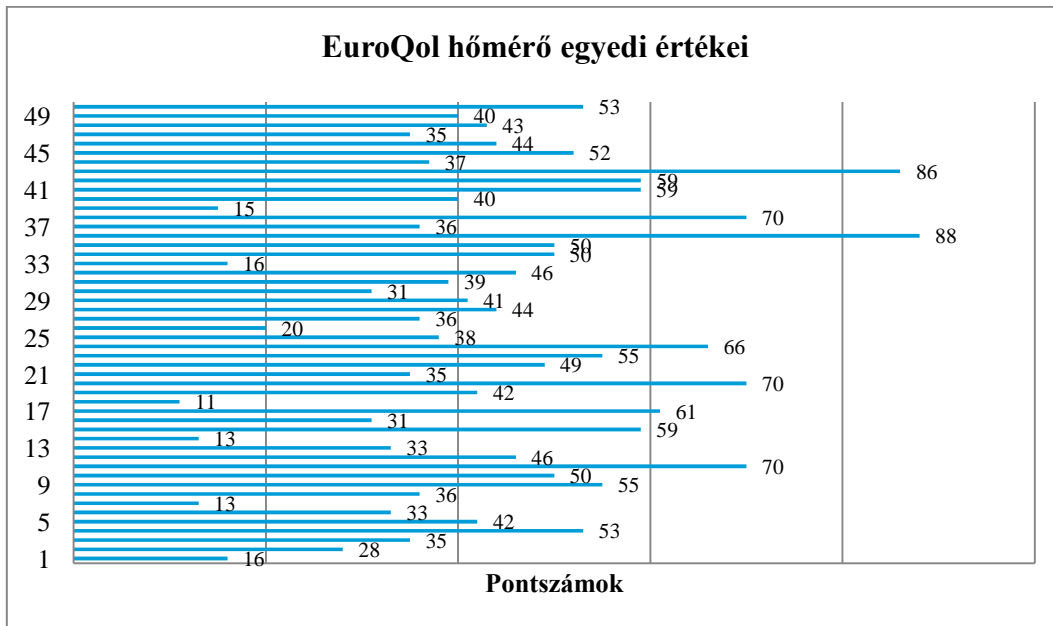
A 8. sz. ábrán látható eredmények egyértelműen rámutatnak arra a tényre, hogy a Parkinson-kórban szenvedő betegeknek a legfőbb problémát a testi kényelmetlenségek (52,93 pont), az érzelmi jóllét csökkenése (52,18 pont) és a stigmatizáltság (50,84 pont) érzése okozza.

Ezen jelenségek összefüggésben vannak a betegség alapvető tüneteivel (mozgás lelassulása, remegés, nyugalmi állapotban, izommerevség), továbbá a betegségből fakadó szociális szeparáltsággal és emocionális instabilitással. Az érzelmi „jól-lét”-re, továbbá a megőlyegezettségre, irányuló magas értékek a betegség egy másik fontos tünetére, a lehangoltságra, depresszióra is visszavezethetőek.



8. sz. ábra

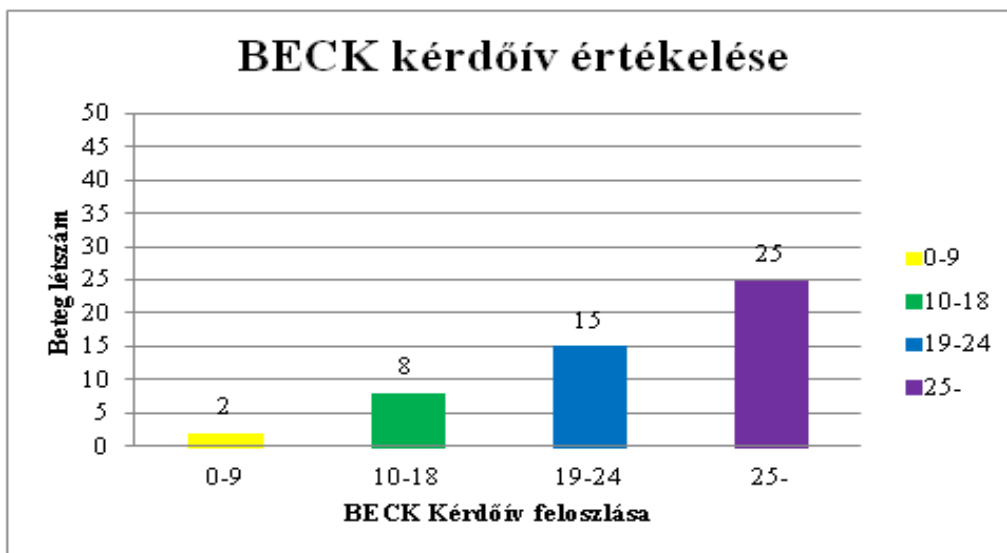
A PDQ-39, összesített átlagai dimenzióként, saját szerkesztés



9. sz. ábra

Az egészség-hőmérő értékei, saját szerkesztés

Az EuroQol VAS skálán (9. sz. ábra) a csoport egyedi értékei láthatóak, szélsőértékek 11, illetve 88. Átlagértéke 43,4.



10. sz. ábra

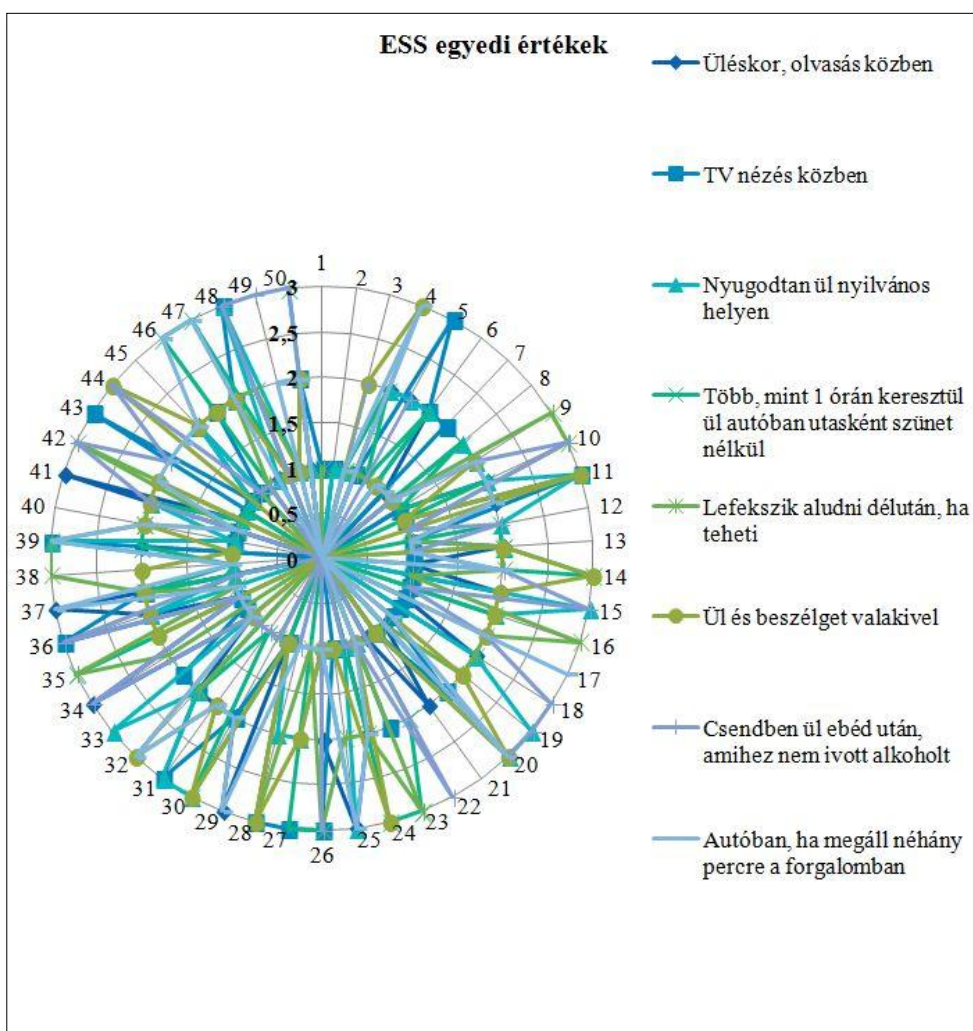
A Beck kérdőív értékei csoportonkénti bontásban, saját szerkesztés

A minta (N=50) átlaga 26,68 pont, a 10. sz. ábrán látható, hogy a 25 fő súlyos (kezelésre szoruló) depresszióban szenved, 15 fő, közepesen súlyos depresszióval küzd, 8 fő enyhe, és mindössze, 2 fő nem szorul kezelésre.

4.1.2. Alvásvizsgálati kérdőívek eredményei

ESS

A betegek átlag Epworth értéke és szórása $5,52 \pm 2,25$ pont volt, amely az egészséges polpulációhoz képest nem mutatott fokozottabb nappali alvaskésztetést. Az ESS egyedi értékei a 11. sz. ábrán láthatóak.



11. sz. ábra

ESS egyedi értékek, saját szerkesztés

PDSS kérdőív összeredmények átlaga $25,07 \pm 13,45$ volt. A 15 subitemjeire a betegek minden egyes itemben átlagban 4-5 közötti értéket jelöltek meg (9. táblázat), amely átlagos alvásminőség romlást igazolt.

Ez a skála 15 kérdésből áll. Az első rész az éjszakai motoros tüneteket, a második rész az éjszakai PD tüneteket, a harmadik az általános alvászavarral kapcsolatos tüneteket vizsgálja. A pontozás Likert- típusú skálán történik. Ahogy az az ábráról is kitűnik, a 6-os kérdés átlagpontszáma a legmagasabb (Szenved Ön az aggasztó álmoktól vagy éjszakától?) 4,9 a legalacsonyabb pedig a 11-es kérdésre, (Vannak-e fájdalmas izomgörcsei a karjaiban vagy lábaiban?) volt 4,24-es átlag.

9. sz. táblázat

PDSS átlagértékei, saját szerkesztés

	PDSS Kérdések	Átlagérték
1	Az éjszakai alvásának általános minősége	4,62
2	Minden éjjel problémát jelent az elalvása?	4,68
3	Nehéz az alvásának fenntartása?	4,44
4	Van-e Önnek láb- vagy karmozgása az éjszaka során vagy este, amely megszakítja az alvását?	4,62
5	Nyugtalan az ágyban?	4,42
6	Szenved Ön az aggasztó álmoktól vagy éjszaktól?	4,9
7	Szenved Ön az félelmetes éjszakai hallucinációtól (lát vagy hall dolgokat, amelyről mások azt mondják, hogy nem léteznek)?	4,48
8	Felkel éjszaka vizelni?	4,38
9	Van – e vizeleti incontinenciája (nem tudja a vizeletét tartani) azért, mert úgy érzi, nem tud megmozdulni?	4,56
10	Érzékeli-e karjai vagy, lábai zsibbadtságát éjszaka?	4,62
11	Vannak-e fájdalmas izomgörcsei a karjaiban, vagy lábaiban?	4,24
12	Reggel korán ébred-e és eközben fáj-e a karja vagy lába?	4,4
13	Van – e remegése (tremora) ébredéskor?	4,72
14	Reggeli felkeléskor fáradtnak, aluszékonnak érzi-e magát?	4,58
15	Napközben, váratlanul elalszik-e?	4,5
	Összes átlag	4,51

4.1.3. Korrelációs vizsgálatok

A korrelációs együttható értéke mutatja, hogy a vizsgált kvantitatív változó milyen lineáris kapcsolatban van egymással, milyen az együttjárásuk, együttmozgásuk. Nem ok-okozati viszony méréséről, nem hatások, egymásra hatások feltérképezéséről van szó, hanem lineáris együttlváltozásról. A korrelációs számításra a többdimenziós minta vizsgálata miatt szükséges, mivel a minta elemeihez rendelt adatok közötti összefüggés feltárását szolgálja. A Pearson-féle korrelációs vizsgálat értékei az alábbi 10. számú táblázatból olvashatók le.

10. sz. táblázat

A Pearson-féle korrelációs vizsgálat értékei, saját szerkesztés

Pearson-féle korrelációs vizsgálatok					
PDQ39		Beck index	EDS összpontszám	Egészségi állapot	Életkor
Mindennapi tevékenységek	Korrelációs együttható	-0,385**	0,072	0,347*	0,09
	p-érték	0,047	0,622	0,013	0,536
Mozgékonyság	Korrelációs együttható	-0,196	-0,045	0,137	-0,068
	p-érték	0,173	0,756	0,342	0,641
Érzelmi jóllét	Korrelációs együttható	0,054	0,066	-0,003	0,085
	p-érték	0,709	0,648	0,984	0,557
Stigma	Korrelációs együttható	-0,065	-0,003	0,037	0,229
	p-érték	0,656	0,983	0,8	0,11
Szociális támogatás	Korrelációs együttható	-0,389**	-0,12	0,254	-0,046
	p-érték	0,042	0,406	0,075	0,753
Gondolkodás	Korrelációs együttható	-0,049	0,032	-0,039	-0,087
	p-érték	0,733	0,825	0,79	0,55
Kommunikáció	Korrelációs együttható	0,065	0,189	0,084	0,004
	p-érték	0,655	0,189	0,562	0,977
Testi diszkomfort	Korrelációs együttható	-0,068	-0,001	0,162	-0,128
	p-érték	0,641	0,995	0,261	0,376
** A korrelációs együttható 0,01-es szinten szignifikáns.					
* A korrelációs együttható 0,05-ös szinten szignifikáns.					

Szignifikáns, összefüggés van, a PDQ39, és a Beck skála korrelációs összevetésében, a mindennapi tevékenység, aktivitás szintje, és a depresszív állapot mértéke között (p:0,047). A mindennapi tevékenység, aktivitás szintje, és a betegek egészségi állapotának, megítélése között (p:0,013). A szociális támogatás igény szintje, és a depresszív állapot mértéke között (p:0,042). A szociális támogatás igény szintje, és az életkor között (p:0,041). Nem találtunk különbséget, a nemek között.

11. sz. táblázat

A nemek közti különbségek vizsgálata, saját szerkesztés

Wilcoxon-próbák a nemek közötti különbségek vizsgálatára		
	Wilcoxon W	p-érték
Mindennapi tevékenységek	481,5	0,952
Mozgékonyosság	756,5	0,496
Érzelmi jóllét	478	0,897
Stigma	753,5	0,459
Szociális támogatás	776	0,772
Gondolkodás	784	0,897
Kommunikáció	752	0,441
Testi diszkomfort	425	0,234

A 11. sz. táblázatból látható, hogy a nemek közötti megoszlásban a Wilcoxon-próbák eredményében szignifikáns különbségek a nemek között nem tapasztalhatóak.

4.2. A REM alvás atonia nélkül (REM Sleep without atonia=RWA) szubjektív és objektív mérőeszközös felmérés eredményei

Vizsgálataink során az antiparkinson szerek alvásra gyakorolt hatását figyelembe vettük.

4.2.1. Az antiparkinson szerek alvásra gyakorolt hatása.

Az antiparkinson szerek, az alvás- ébrenlét ciklust megzavartják.

Dopamin agonista kezelésnek kétfajta hatása van:

- 1, Direkt hatás:** -alvás ébrenlét szabályozó rendszere.
-cirkadián ritmus generátor.

- 2, Indirekt hatás:** Csökkenti a Parkinson tüneteket alvás alatt.

L-Dopa hatása: REM alvást REM látenciát növeli.

long term hatás: Szedál a nappali aluszékonyságot fokozza.

Anticholinerg szerek: REM alvás emelkedik, REM látencia csökken.

MAO és COMT inhibitorok: REM alvást, nappali vigilanciát növeli (142).

4.2.2. Az alvás mintázat változásai Parkinson-kórban.

Alvás mintázat jellemzői:

1. TST (total sleep time) teljes alvásidő csökken.
2. Alvás hatékonyság csökken.
3. Ébredések száma növekszik.
4. WASO (wakefulness after sleep onset) emelkedik.
5. Alvás fregmentáció korai jel.

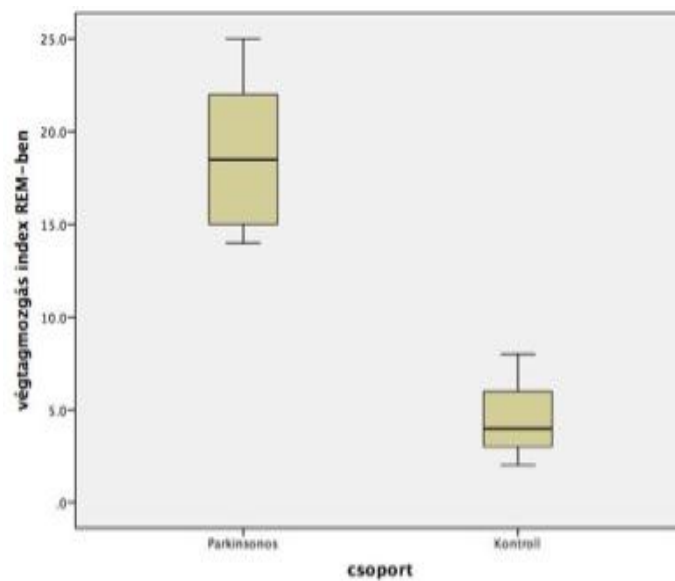
ébrenlét 30-40%

felébredés 2-5

6. Alvási orsó SWS csökken.
7. REM alvás és REM látencia csökken.
8. Arousal számai emelkednek (142).

4.2.3. Vizsgálati eredmények

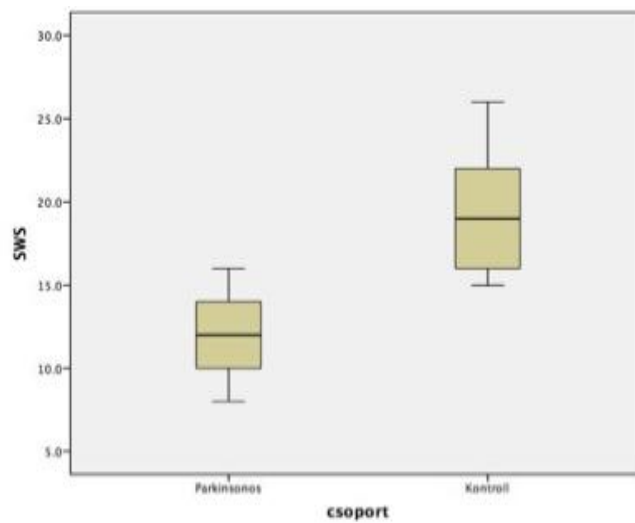
Az RBD-s betegeknél jóval magasabb volt végtagmozgás index REM fázisban ($18,6 \pm 4,39$ esemény/óra), mint a kontroll betegeknél ($4,4 \pm 2,3$ esemény/óra, $p=0,0001$), amely a 12. sz. ábrán is látható.



12. sz. ábra

A végtagmozgás index REM fázisban, saját szerkesztés

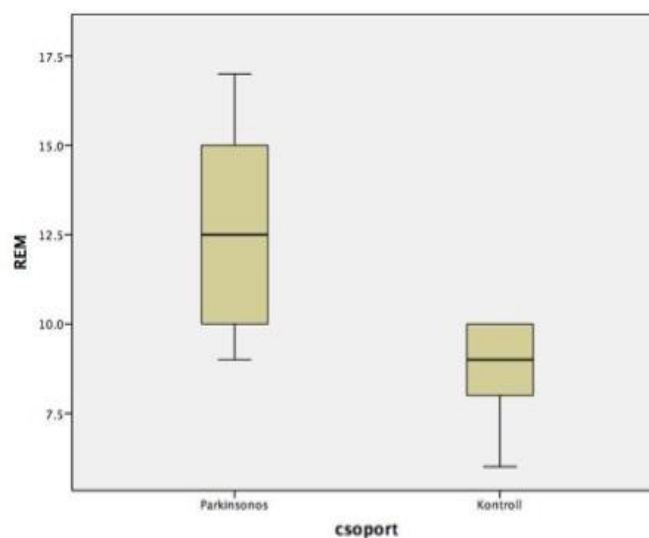
Az RBD betegek több időt töltöttek alvásuk során lassú hullámú mély alvásban ($2,64 \pm 1,31\%$), mint a kontrollszemélyek ($0,76 \pm 0,27\%$, $p=0,004$), (13. sz. ábra).



13. sz. ábra

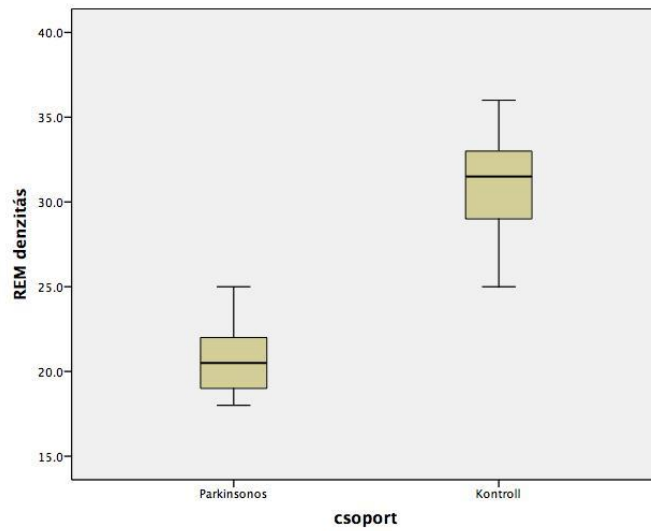
Lassú hullámú mély alvásban töltött idő, saját szerkesztés

Továbbá magasabb százaléku REM alvásuk is volt ($12,8 \pm 3,19\%$ vs. $8,6 \pm 1,67\%$, $p=0,01$), de a REM denzitás alacsonyabb volt ($20,8 \pm 2,77\%$ vs. $31,2 \pm 4,16\%$, $p=0,01$), ahogy azt a 14-15. sz. ábra mutatja.



14. sz. ábra

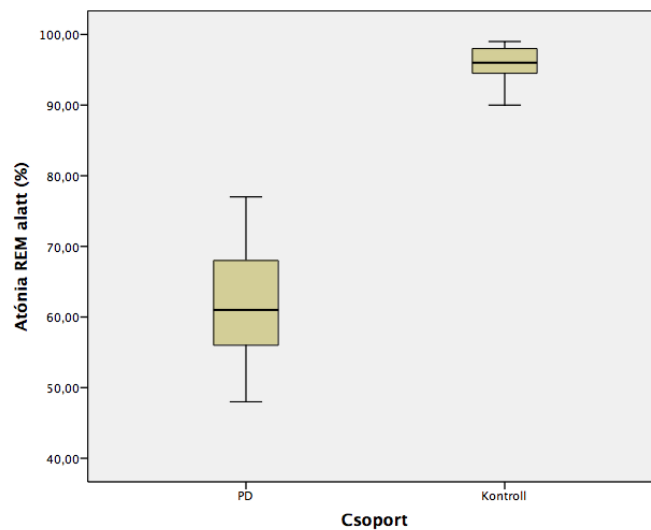
A REM alvás jellemzői a csoportokban, saját szerkesztés



15. sz. ábra

A REM denzitás a csoportokban, saját szerkesztés

A Parkinson kóros betegek REM alvásuk során alacsonyabb százalékban tartózkodtak izomatóniában, mint a kontroll egyének (61,5% vs 95,6%, $p=0,004$) (16. sz. ábra).



16. sz. ábra

Izomatónia REM alvás alatt

A vizsgálatunkban az RBD-ben szenvedő betegek fele felismeretlen maradt volna, ha kizárólag a strukturált klinikai kérdőívet használtuk volna a diagnózis elállításához. Vizsgálatunkban a PSG-val felismert RBD gyakorisága alacsonyabb volt, mint a más kutatók által végzett PSG-s vizsgálatok során megfigyelt RBD gyakoriság. Megjegyzendő azonban, hogy ebben az utóbbi vizsgálatban csak alvási panaszokkal rendelkező (nocturnalis komplex motoros aktivitásokat beleértve) Parkinson-kóros betegeket vizsgáltak. Ez a szelekciós kritérium könnyen megmagyarázza, hogy miért találtak magasabb RBD gyakoriságot. Vizsgálatunkban az RBD-s Parkinson-betegekben megfigyelt férfi-nő arány hasonlónak bizonyult, mint az idiopathiás RBD-ben más kutatók által megfigyelt férfi-nő arány (143-144).

Az ICSID (145) szerint az RBD diagnózisának felállításához a PSG-s vizsgálatok nem feltétlenül szükségesek. Azonban, ahogy a saját és más kutatócsoportok eredményei is rávilágítanak, a Parkinson-kórban szenvedő betegekben a PSG használatával az RBD diagnosztizálásának szenzitivitása szignifikánsan növelhető (143,146).

A Parkinson-kórban szenvedő betegek között szignifikánsabban több az RWA, mint az egészséges kontroll csoportban. Továbbá, a Parkinson-betegek közel kétharmadában a submentális tónusos EMG aktivitás a REM alvás teljes időtartamának legalább 20%-ban megfigyelhető volt. Számos Parkinson-betegnél megfigyelhető az atónia nélküli REM alvás, alvászavarra vonatkozó anamnesztikus adat illetve az alváslaborban megjelenő REM alatti viselkedészavar nélkül. Az RBD és az RWA közötti kapcsolatot továbbra is homály fedi, azonban két, egymást kölcsönösen nem kizáró hipotézis megmagyarázhatja a viselkedészavar nélküli RWA jelenségét.

Longitudinális PSG-s vizsgálatok lennének szükségesek annak tisztázása, hogy a viselkedészavar nélküli RWA-s betegekben idővel ténylegesen kifejlődnek-e az RBD klinikai jelenségei.

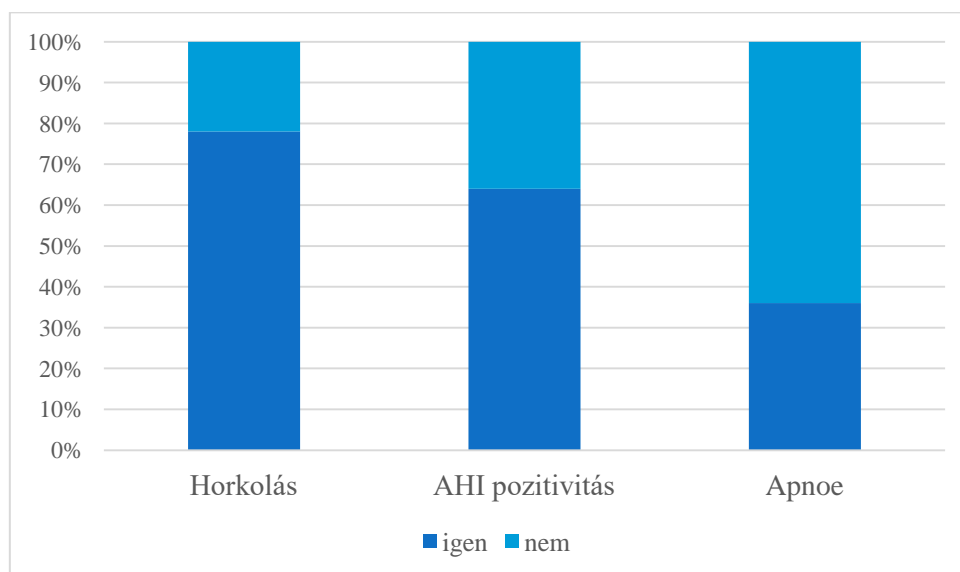
A Parkinson kór az alsó agytörzs involválásával károsítja a REM alvást moduláló központokat, jóval hamarabb, mint a híd és a substantia nigra képleteit. A locus ceruleus mindenképpen érintett a betegségben. A tanulmányok igazolták a locus ceruleus, a colinerg neuronok károsodását (147-150).

Vizsgálatunkban a REM-izomatónia kvantifikálásához az áll EMG aktivitására alapozó standard módszert alkalmaztuk. Az RBD manifesztációinak meghatározására a musculus tibialis anteriorról elvezetett EMG jelek érzékenyek és szenzitívek. Az izomatónia-vesztés feltehetőleg azt a degeneratív folyamatot tükrözi a legjobban, mely az RBD kialakulásáért felelős, habár - a viselkedési manifesztációk kiváltásában betöltött szerepe miatt - a fázisos EMG aktivitás növekedése is fontos faktor lehet.

4.3. Jogosítványért folyamodó Parkinson-kórban szenvedő betegek OSAS (Obstruktív Alvási Apnoe) szűrésének eredményei

4.3.1. Alvászavar prevalenciájának és mintázatának eredményei

Az alvászavarok Parkinson-kórban gyakoriak. Az éjszakai alvászavar és a túlzott nappali aluszékonyság gyakoribb Parkinson-kóros betegnél, mint az egészséges populációban (151-153). Vizsgálatunk során az alvászavarok prevalenciáját és mintázatát mértük fel. A vizsgált betegcsoportban 50 alany szerepelt, életkoruk 46-70 év volt, változó ideje fennálló, változó stádiumú, (Hoehn és Yahr Skála alapján) súlyosságú (UPDRS Part III. motoros skála alapján) Parkinson-betegséggel. Alvással kapcsolatos panaszait standard kérdőívek segítségével vizsgáltuk, objektív értékelésük polyszomnografiával történt. A teljes alvásidő (total sleep time, TST) 189 és 501 perc között volt 298 perces átlagértékkel. A TST csökkent (<5óra) volt 28 alagnál (56%).



17. sz. ábra

A horkolás, az AHI pozitívitas és az apnoé megoszlása saját szerkesztés

4.3.2. A horkolás és az OSAS eredményei

Megfigyeléseink (17. sz. ábra) hasonlóak a korábbi vizsgálatokban találtakhoz (154-157). A PLMS, a Parkinson-kór, jelentős alvászavart okozó non-motoros tünete. Mértékét a PLMS Index adja meg.

Az 5 feletti PLMS Index kórosnak tekintendő. 18 vizsgált alanyánál (36%) észleltünk PLMS-t. Más vizsgálatok 22,02+3,6%-nak (158) ill. 55,4+3,47%-nak (157) találták a PLMS előfordulását. A PLMS során arousal történik, így jelentős éjszakai alvászavart okoz. 17 betegünk volt restless legs szindrómás (RLS). Minden RLS-es betegünk PLMS-es is volt. (100%) 7 RLS-es betegnél mértünk megnyúlt alváslatenciát. Emellett az RLS szignifikáns összefüggést mutat a betegség fennállásának időtartamával, a súlyossággal, stádiummal és az alvást felmérő kérdőívekkel talált pontszámmal.

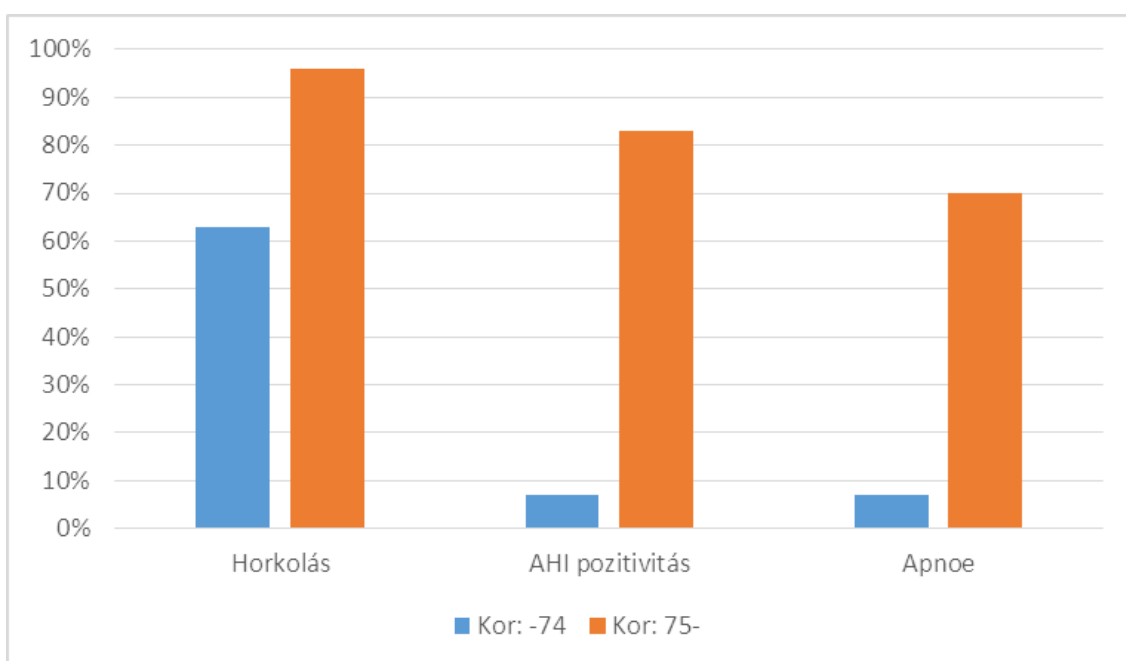
Más vizsgálatok a Parkinson-kóros betegek 20,8%-ánál észleltek RLS-t, ami kétszer olyan gyakori, mint a normál kontroll populáció körében (159).

12. sz. táblázat

Poliszomnográfias eredmények, saját szerkesztés

	kor_	N	átlag	szórás	átlag standard hiba
Teljes alvásidő	0	27	298,963	62,66239	12,05938
	1	23	297,4783	52,3692	10,91973
Alváslatencia	0	27	27,9259	22,42925	4,31651
	1	23	33,0435	15,14319	3,15757
Alváshatékonyság	0	27	74,8889	8,25709	1,58908
	1	23	73,0435	9,04774	1,88658
REM epizódok	0	27	2,1111	0,50637	0,09745
	1	23	2,087	0,51461	0,1073
REM alváskezdés latencia	0	27	147,5556	38,8541	7,47747
	1	23	140	21,07346	4,39412
PLMS index	0	27	5,3333	5,37802	1,035
	1	23	1,9565	3,2957	0,6872

Az OSAS az általános populáció legalább 2-26%-át érintő megbetegedés. A Parkinson-kóros betegek körében az OSAS prevalenciáját 20 és 66% között találták az eddig végzett vizsgálatok során (160). Jelentős negatív összefüggést is kimutattak azonban az OSAS és a Parkinson-kór prevalenciája között, a Parkinsonosok körében az OSAS emelkedett gyakoriságát találták. Ezen eredményeket elsősorban, a betegcsoportban észlelhető alacsonyabb testsúly magyarázhatja (161). Az alvásfüggő légzészavarok (SDB) apnoékkal/hypopnoékkal járnak. Etiológia szerint 3 csoportjuk van, obstruktív, centralis, és kevert. Súlyosságuk osztályozása az AHI értéken alapul, az 5 feletti AHI kóros. Eredményeinket a 17-18 sz. ábra mutatja.



18. sz. ábra

Horkolás, AHI pozitívitas és apnoé megoszlása életkor szerint, saját szerkesztés

A közepes és súlyos OSAS inkább magasabb életkorban fordul elő

A leggyakoribb SDB az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) (162). Az alvás erős és közvetlen összefüggést mutat a kórlefozással. Néhány korábbi tanulmány felvetette, hogy Parkinson-kórban az alvás és a motoros funkciók központjai különböző módon érintettek, a neurodegeneráció aránya különböző, így az alvásparaméterek és a motoros károsodás súlyossága nem korrelál egymással.

5. Megbeszélés

5.1. Stukturált kilnikai kérdőíves felmérés eredményeinek megbeszélése

Az életminőség az elmúlt évtizedekben az orvoslás számára is, fontos fogalommmá vált. Általánosan elfogadott definíciója, nincs lényegében a boldogsággal azonos, hétköznapi értelemben az étellel való elégedettség, illetve elégedetlenség mértékeként definiálható. A szubjektív „jól-lét” kutatása annak a felismerésnek köszönhető, hogy a társadalmi „jól-lét” javulásának objektív mutatói nem mutatnak szoros korrelációt az egyén elégedettségével. A szakirodalom az életminőség objektív tényezőit „jól-létnek” (welfare), szubjektív tényezőit „jól-létnek” (wellbeing) nevezi.

A Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőség-kutatásai az egyén elégedettségére helyezik a hangsúlyt, rámutatva arra, hogy az objektív vizsgálati leletek nem mutatnak szoros korrelációt a szubjektív érzelmi jólléttel, az egyén boldogsága nem mérhető csupán a negatív leletekkel.

A PDQ-39 kérdőív a Parkinson-kórban a legszélesebb körben használt önkitöltős eszköz a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségének értékelésére.

„Egy 2007-es, Egyesült Királyságban készült PDQ-39 felmérésben (P. Martinez [2007]), melyet 187 Parkinson-kóros betegen végeztek el, szignifikánsan jobb eredmények születtek. A felmérés szerint az Egyesült Királyságban az országos átlagos PDQ-39 index érték 41,82. Az itthoni felmérés eredménye 46,86 tehát a magyarországi betegek életminősége rosszabb. Egy 2009-ben végzett szerbiai PDQ-39 felmérés (Ziropada [2009]), melyet 102 beteg bevonásával végeztek, szinte teljesen megegyező eredményeket mutat, mint a magyarországi átlag. A szerb PDQ-39 index átlagértéke 45,38 az itthoni 46,86-dal szemben. A legnagyobb PDQ-39 értékbeli különbségek a görög eredményekkel való összehasonlítás után mutatkoztak. 2001-ben végeztek felmérést Görögországban, 119 beteg bevonásával (Katsarou és mtsai [2001]). A görög PDQ-39 index átlagértéke 25,04 az itthoni 46,86-dal szemben. „– írják kutatásukban Hunyadi és munkatársai (163).

Az idézett megállapítások a saját kutatásom esetén is helytállóak. Kutatásomban a PDQ-39 indexe 46,04, azaz nincs szignifikáns különbség Hunyadi és mtsai (163)

kutatásában mért 46,86-os indextől. Olchik (164) 2016-os kutatásában a braziliai PD betegekénél (N=85, átlagéletkor=62,9, betegség átlagos időtartama=10,4 év) mért 39,9 PDQ-39 átlagot, amely a korábbi kutatások értékénél jelentősen kedvezőbb. Szükséges azonban megjegyezni, hogy az újabb kutatások, köztük magyar szerzővel, a korábnál kedvezőbb összpontszámot mutattak ki. Kovács et al. (165) az LCIG hatását felmérő vizsgálatának 8 fős mintája a kezeléseket előtti indexe 34,00 volt (míg - a követéses vizsgálatban-utána 27 és 26), Morley et al (166). 118 betegnél mért (átlagéletkor=63,48, betegség átlagos időtartama = 5,73 év) 32,5 pontos eredménye is kifejezetten alacsony, azaz számottevően jobb életminőséget jelez. Jenkinson et al. (167) vizsgálatában (N=715, átlagéletkor = 70,48) az átlag 41,28 pont volt.

Az alábbi 13. sz. táblázat szemlélteti a kutatások összehasonlítható értékeit.

Látható, hogy a nyolc dimenzió értékei között jelentős értékbeli eltérések mutatkoznak, annak ellenére, hogy az öt kutatásban a (narancssárgával színezett) első, a (kékkel színezett) második, továbbá a (zölddel színezett) harmadik legmagasabb érték dimenzióiban nagy eltérés nincs. Mind az öt kutatásban az első három legmagasabb értékben van a testi diszkomfort, a mindennapi tevékenységek, a mozgékonyág, az érzelmi „jól-lét” és a stigmatizáció, ugyanakkor az egyes kutatások között jelentős értékbeli eltérések tapasztalhatóak. (V.ö. a mindennapi tevékenységek Churchman 39,62 ill. Jenkinson 51,7 ; testi diszkomfort saját kutatás 52,93 ill. Jenkinson 48,90 értékei)

13. sz. táblázat

PDQ-39 értékek hazai és nemzetközi összehasonlításban, saját szerkesztés

(163,165-167)

	saját kutatás csoportátlaga	Hunyadi et al. (146) (HU)	Kovács et al. (148) (HU)	Morley et al. (149) (UK)	Jenkinson et al. (150) (UK)
Mindennapi tevékenységek	46,1	48,44	38,00	39,62	51,70
Mozgékonyság	48,28	49,56	56,00	41,27	59,10
Érzelmi jóllét	52,18	53,13	35,00	32,06	38,00
Stigma	50,84	51,41	22,00	24,68	30,70
Szociális támogatottság	33,24	32,5	17,00	15,34	25,00
Gondolkodás	42,09	42,34	28,00	32,84	43,30
Kommunikáció	42,69	43,13	21,00	33,05	33,50
Testi diszkomfort	52,93	54,38	46,00	41,17	48,90
átlag	46,04	46,86	34,00	32,50	41,28

Fentiek rámutatnak arra az evidenciára, hogy a PDQ-39 összehasonlítása az egyes kutatásokban csak akkor releváns, ha az általános paraméterek (átlagéletkor, betegség kezdete, stb.) is hasonlóak. A különbözőségek és eltérések okai mindemellett adódhatnak az adott vizsgálati minta betegségfüggetlen tényezőitől (az egyén elhelyezkedése a társadalmi rétegződésben, betegséggel szembeni attitűdök az egyén és a társadalom részéről, családi környezet, szociális helyzet, életvitel, egészség-egyenlőtlenséggel kapcsolatos gazdasági-földrajzi tényezők), továbbá a betegségfüggő tényezőktől is (HY stádium, terápiás eljárások hatásossága, stb.) Külön kiemelendő a saját kutatásban és Hunyadi et al.kutatásában (163) megjelenő és kiugróan magas értéket képviselő érzelmi jóllét (52,18 pont, ill. 54,38 pont), amely egy másik fontos tényezőre, a betegséghez kapcsolódó pszichés terhekre és mentális problémákra is rámutat, különösen a stigmatizáció magas pontszámai mellett. Emiatt vált különösen fontossá, hogy kutatásomban használjam a BDI-t, mint a Parkinson-kórban szenvedő betegek depresszív tüneteinek értékelésére szolgáló kérdőívet. Az EuroQol VAS skála

(9. sz. ábra) egyedi értékeinek átlagértéke 43,4. Kovács és mtsai kutatásában (165) a minta mediánja 55,0 volt, amely a PDQ-39 értékeivel együttesen és azt összehasonlítva, értelmezve, alátámasztja, hogy életminősége rosszabb.

Cummings és társai átfogó kutatásukban (168) számítógép-alapú keresést végeztek a szakirodalomban, amelynek célja az volt, hogy információt találjanak a depresszió és a Parkinson-kór összefüggéseire vonatkozóan. A metaanalízis során kiderült, hogy a depresszió a Parkinson-kóros betegek mintegy 40% -ánál fordul elő. Megállapították azt is, hogy a Parkinson-kór esetén megjelenő depresszió, abban különbözik a többi depresszív rendellenességtől, hogy azokban magasabb a szorongás értéke és kevésbé jellemzőek az önbüntető gondolatok. A depresszió gyakrabban jelentkezik a mozgáskészség romlásakor, járási instabilitás kialakulásakor, mint a tremor-domináns betegek esetén. Costa és munkatársai kutatásában (169) a depresszió 20-50%-ra tehető a PD betegek esetén, emelkedése a növekvő fogyatékosághoz kapcsolódik. Reijnders és munkatársai (170) szerint a depressziós zavarok előfordulási aránya igen eltérő a 2,7% -tól több mint 90% -ig terjed. Kutatásuk célja az volt, hogy megállapítsák a depressziós zavarok átlagos prevalenciáját. Az átvizsgált 36 cikk alapján a major depresszió a súlyozott prevalenciája 17% PD betegek esetén, és mintegy 13%-ra tehető a levertség és egyéb hangulati zavar. A szisztematikus áttekintés mindazonáltal azt jelzi, hogy a major depresszió átlagos prevalenciája jelentős ugyan, de alacsonyabb, mint azt általában feltételezik. Even és Weintaub (171) a Parkinson-kórban megjelenő depressziót, három altípusba sorolta, azokra a betegek, akik már depresszióban szenvedtek a PD-t megelőzően, azokra, akik már depresszióban szenvedtek más fogyatékoságot okozó betegség miatt (nem specifikus reaktív komorbid DPD) illetve azokra, akiknél a depresszió közvetlenül kapcsolódik a PD-hez (specifikus komorbid DPD). Ez utóbbi betegeknél lehet gyakrabban megfigyelni, hogy általában nincs kórelőzménye a depressziónak, nem jellemzőek az önhibáztató, önromboló gondolatok és lelki furdalás, nincs öngyilkos hajlamú viselkedés. Vágerö és munkatársai (172) szerint a diagnózis nem könnyű, mert a klinikai depresszió tünetei is átfedésben lehetnek bizonyos, Parkinson-kórra is jellemző objektív vagy szubjektív tünetekkel, mint amilyen például a munkaképtelenség, a fáradtság vagy a csökkent libidó. Tanulmányukban beszámoltak arról, hogy nem találtak egyértelmű összefüggést, a súlyos depresszió és mozgáskorlátozottság között, azonban leírták, hogy a depresszió súlyossága hozzájárul

a kognitív rendellenességek felerősödéséhez. Rihmer és munkatársai (173) 3 specifikus és 6 nem specifikus kockázati tényezőt különítettek el, amelyekből előjelezhető a PD-ben esetlegesen megjelenő depresszió. A nem specifikus tünetek a női nem, a beteg kórtörténetében, vagy a családban előforduló szorongás vagy depresszió, a mindennapi tevékenységek és az aktivitás lecsökkenése és a rosszabb kognitív állapot. Specifikus kockázati tényező a betegség (hosszabb) időtartama, a súlyosabb motoros tünetek és a kezelésként alkalmazott levodopa használata is.

Kutatásomban látható, hogy a Beck-kérdőív eredményei a nemzetközi kutatásokkal szinkronban lévő eredményt hoztak. Megállapítható, hogy a vizsgálati mintában szereplő betegek 50%-a (25 fő) a klasszikus BDI terminológia alapján súlyos, depresszív tüneteket mutat. Mindazonáltal Visser és mtsai (174) 2006-os kutatásukban felhívták a figyelmet arra, hogy PD esetén 15 vagy annál magasabb BDI pontszám egyértelműen jelzi a betegnél fennálló (különböző súlyosságú) depressziót. (A 15 pontos érték a hagyományos Beck-kérdőív értékeire vonatkozik. Esetünkben, a rövidített változatnál a súlyos depressziót a 25 pontos határérték jelöli.)

Megvizsgálva a PDQ-39 eredményeit is, megállapítható, hogy a magas pontszámot elért betegek esetén a PDQ-39 egyéni pontszámai is magasabbak, külön kiemelten pedig a fentiekben rizikótényezőként jelzett mindennapi tevékenységek, valamint a rosszabb kognitív állapot is. Tekintettel arra, hogy a mintából 48 fő 5-10 évnél régebb óta küzd a betegséggel és 39 fő levodopával volt kezelve, mind a specifikus, mind a nem specifikus kockázati tényezők is megjelennek a csoportban. A Pearson-féle korrelációs vizsgálat alapján, szignifikáns, összefüggés van, a PDQ39, és a Beck skála korrelációs összevetésében. A mindennapi tevékenység aktivitás szintje és a depresszív állapot mértéke között ($p: 0,047$). A mindennapi tevékenység aktivitás szintje, és a betegek egészségi állapotának megítélése között ($p: 0,013$). A szociális támogatás igény szintje, és a depresszív állapot mértéke között ($p: 0,042$) a szociális támogatás igény szintje, és az életkor között ($p: 0,041$).

Nem találtunk különbséget a nemek között.

A Parkinson-kórba szenvedő betegek, életminőségét az aluszékonyság jelentősen ronthatja. Az ezt mérő szubjektív Epworth kérdőívvel, továbbá kifejezetten a Parkinson kóros betegek alvásminőségének leírására szolgáló kérdőív alapján elmondható, hogy a

betegek átlag Epworth értéke és szórása $5,52 \pm 2,25$ pont volt, amely az egészséges populációhoz képest, nem mutatott fokozottabb nappali alvászűntetést igazolt (175).

A nemzetközi irodalommal összevetve (176) Parkinson kóros betegekben, az ESS eredmény $4,9 \pm 3,63$, míg egészségesekben $2,17 \pm 2,54$ volt ($p < 0,05$). Míg más kutatásban (177-178) az, ESS eredmény $6,21 \pm 3,63$, míg egészségesekben $3,21 \pm 1,71$ volt ($p < 0,05$).

A PDSS kérdőív, összeredményeinek átlaga, $25,07 \pm 13,45$ volt. A 15 subitemjére a betegek minden egyes itemben, átlagban 4-5 közötti értéket jelöltek, amely átlagos alvásminőség romlást igazolt. Eredményeink a két nemzetközi szakirodalom adatai alapján, igazolják, hogy a saját kezelt betegek nem mutattak, fokozottabb nappali alvászűntetést.

A nemzetközi szakirodalommal (179) összevetve, a Parkinson-kóros betegekben a PDSS összpontszám átlaga $86,95 \pm 20,78$, míg a kezeletlen Parkinson kórosok esetében $105,72 \pm 21,5$ ($p < 0,001$).

A nemzetközi szakirodalommal (180) összevetve, a Parkinson kóros betegekben a PDSS összpontszám átlaga $15,0 \pm 9,7$ volt, míg egészséges kontrollokban $9,1 \pm 6,6$ ($p < 0,001$).

A két nemzetközi szakirodalom alapján, eredményeink, a jelentősen szóró eredmények átlagában helyezkedtek el. A jelentős nemzetközi szórás, a PDSS, használatában, ez elbizonytalanító, a vizsgáló számára, a kérdőív jelentős szubjektivitását húzza alá.

5.2. REM alvás atonia nélkül (REM Sleep without atonia=RWA) Szubjektív és objektív vizsgálati eredményeink megbeszélése

A Parkinson-kór típusos tünetei mellett jelentkező, non-motoros tünetek melyek jelentkezhetnek a betegség korai vagy késői szakaszában is egyre inkább, a figyelem középpontjába kerülnek. Ilyen non-motoros tünet lehet neuropszichiátriai dysfunctio, dysautonomia, alvászavar, illetve valamilyen sensoros tünet, például a fájdalom (181). A Parkinson-kórral járó neurodegeneratio érintheti az alvásszerkezetet meghatározó REM-on és REM-off sejtcsoportokat is, melyek működészavara alvásfragmentáció, csökkent alváshatékonyosság, csökkent mennyiségű mélyalvás és REM alvás, valamint REM alvás alatti viselkedészavar (REM Sleep Behavior Disorder, RBD) képében jelentkezhet (182-183).

A REM viselkedészavar (REM Behavior Disorder=RBD), olyan primer alvásbetegség, amelyet REM alvás során harántcsíkt izomaktivitás megjelenése jellemez.

A REM alvás atonia nélkül (REM Sleep without atonia=RWA) során abnormális izom aktivációt találunk REM alvás idején, de komplex viselkedési megnyilvánulások nélkül. Az RBD poliszomnográfias leleteiben gyakran találkozunk az áll izomzatának fokozott, megnövekedésével, a végtagok mozgásával, rángatózásával, a REM alvás ideje alatt. Komplex, heves, gyakran erőszakos viselkedés is előfordul. A betegeknek és ágypartnereiknek gyakran okoz ez bőrsérüléseket, csonttöréseket. Bár a klinikai tünetek RBD-ben nagyon sajátosak és egyértelműen a betegségre irányítja a figyelmet, de más primér alvásbetegség, például az alvási apnoe is gyakran produkálhat hasonló tünetet. A REM alvás 90-120 percenként jelentkezik az alvás során, amelyből következik, hogy az RBD epizódok akár négy alkalommal is jelenkezhetnek. Ritkán azonban csak heti, vagy havi egy alkalommal.

A diagnózis felállításához szükségünk van poliszomnográfias vizsgálatra, hogy definitíven igazoljuk az RBD jelenlétét. Az RBD, vagy az RWA a Parkinson kórban szenvedő betegek 25-50 %-ában fordul elő. Még nagyobb a százalékos előfordulás az MSA és a Lewy testes demencia (DLB) esetén. Az RBD gyakran évekkal előzi meg a parkinsonizmus bevezető tüneteit. Parkinson kórban kiterjedt patológiai változások következnek be a betegség kialakításában résztvevő - agytörzsi - REM alvást

kontrolláló területeken a betegség korai fázisában (184). Ezek a megfigyelések, továbbá, hogy Alzheimer kórban az RBD extrém ritka, - akárcsak progresszív szupranukleáris bénulásban - vezettek ahhoz a hipotézishez, hogy az RBD a synucleinopathiák előhírnöke (185-190).

RBD-t, mint megkülönböztetett klinikai kórállapotot 1986-ban írták le először (191). RBD a REM alvás során normálisan megjelenő szkeletális izomatonianak az elvesztésével és az álomlátás során jelentkező komplex motoros aktivitással jellemezhető. Az Alvászavarok Nemzetközi Klasszifikációja (International Classification of Sleep Disorder, ICSD) szerint az RBD minimum diagnosztikai kritériuma magában foglalja az álomlátással összefüggő végtag - vagy testmozgásokat és a következők közül legalább egyet: értalmas vagy potenciálisan értalmas alvási magatartás; az álmoknak a kiélése, az ún. acting out; az alvás folyamatosságát megszakító alvási magatartás (145).

Az RBD-ben szenvedő betegek többsége, 87-90%-a idős férfi. Ezek a betegeket súlyos sérüléseket okozhatnak mind maguknak, mind az hálótársuknak (143-144). Az RBD a synucleinopathiáknak nevezett neurodegeneratív betegségekhez (192-194) (Parkinson-kór (144,195), MSA (196) Lewy-testes dementia (146,189) társítható. Számos leírásra került esetben az RBD tünetei már 3-13 évvel a Parkinson-betegség indulása előtt megjelentek (144,195). Mindezek ellenére eddig még csak kevés kutatás vizsgálta a RBD gyakoriságát Parkinson-betegekben, azonban ezek egyike sem használt PSG-s felvételeket és egyik sem vizsgálta a Parkinson-betegek alvási panaszait.

A nemzetközi kutatások alapján a gyors szemmozgásos (REM) alvászavar (RBD) összefüggésbe hozható a Parkinson-kór tüneteivel. Az RBD a népesség mintegy 0,5 százalékát érinti (145), és leginkább idősebb férfiaknál fordul elő. Azoknál az embereknél jelentkezik, akiknél az alvás gyors szemmozgásos szakaszában nem lép fel a normális izom paralízis jelensége. Jelenleg még nem tudjuk pontosan beazonosítani, hogy mely RBD-ben szenvedő betegeknél alakul ki később a neurodegeneratív rendellenesség, ugyanakkor a kutatások alapján az RBD és a Parkinson kór kialakulása között szignifikáns összefüggés mutatkozik. Az RBD terminológiáját Schenck-Bundlie-Ettinger-Mahowald szerzők által jegyzett publikálást (143) követően, 1986 óta alkalmazzuk. A diagnózis az alvási rendellenességek nemzetközi osztályozásába

(International Classification of Sleep Disorders - ICSD) 1990-ben került be. A jelenlegi klasszifikációban a 2. C pont alatt 780.59-0 kóddal szerepel, mint az esetek 60%-ban ismeretlen okú, 40%-ban pedig neurológiai betegségekhez társuló alvási rendellenesség (145). Az eltelt közel 30 év alatt igazolódott az a feltevés, miszerint az RBD összefüggésbe hozható az olyan neurológiai kórképekkel, mint a Lewy-sejtes demencia, a multiszipstémás atrófia, vagy a Parkinson kór. Tíz évvel az első publikálást követően Schenck- Bundlie - Mahowald által jegyzett kutatásban az idiopátiás RBD zavarokban szenvedők követéses vizsgálata során megállapításra került, hogy a 29 évnél idősebb férfi betegek 38%-nál alakult ki Parkinson-kór (197).

Gugger és Wagner 2007-ben megjelent kutatása az RBD viselkedészavarok metaanalitikus feltárására irányult. A szerzők a Medline 1997 és 2007 áprilisa közti, az RDB-vel összefüggésbe hozható cikkeit vizsgálták, az adatszintézisük során pedig elhívták a figyelmet a Parkinson kór és az idiopátiás RBD előfordulásának összefüggéseire. Devnani és Fernandes a PubMed adatbázisában fellelhető (198) 2013 májusáig lektorált tudományos irodalmat tekintette át, a felnőttkori RBD kóreltani és terápiás vonatkozásaiban. Megállapították, hogy az RBD az esetek 15-33%-ban prekurzorként működik az olyan synucleionopathiás betegségek esetén, mint a Parkinson-kór.

A krónikus formájú, idiopátiás eredetűnek tekintett RBD-ről Hickey - Demaerschalk - Caselli retrospektív, hosszú távú követéses vizsgálata bizonyította, hogy a 44, egymást követően diagnosztizált IRBD-s páciensből 20 beteg, azaz 45% az RBD diagnosztizálása után 5,1 évvel érintett lesz valamely neurodegeneratív betegség által, leggyakrabban a Parkinson-kór, vagy a Lewy-sejtes demencia által (199). A kapcsolat a RBD és a Parkinson kór között összetett, és nem minden érintettnél fejlődik ki a betegség. Schenck - Bundlie - Mahowald 2003-as vizsgálatában (200) 29 férfi esetén a Parkinson előfordulási gyakorisága 5 év után 38%, 12 év után 65% volt. RBD és a neurodegeneratív betegségek tehát szorosan összekapcsolódnak egymással.

Az idiopátiás RBD előjelzője a neurodegeneratív rendellenességeknek, így a Parkinson kórnak is. Ezt bizonyította Boeve és mtsai. klinikai és neuropatológiai alapú kutatása (201) amelyben 1990 és 2012 között és diagnosztizáltak poliszipstomnográfias (PSG) vizsgálattal diagnosztizáltak RBD és a neurológiai rendellenességek kapcsolatát vizsgálták

(n=172). Az elsődleges klinikai diagnózisok körében a Lewy-testes demencia (n = 97) és a Parkinson-kór vagy anélküli enyhe kognitív károsodás vagy demencia (n = 32) volt a legjellemzőbb. Ezekben, a PSG-vel alátámasztott RBD esetekben a boncolás eredménye megerősítette az RBD és a synucleinopátiák kölcsönhatását, nyilvánvalóvá téve az RBD háttérében álló neurodegeneratív rendellenességek összefüggéseit. Vyas és Franco 2012-ben megjelent összegző tanulmányában (202) kulcsfontosságúnak tartja, többek között a poliszomnográfias vizsgálat alapvető diagnosztikus jelentőségét, RDB korai diagnosztizálását, továbbá annak felismerését, hogy az IRDB akár évtizedekkel is megelőzheti a neurodegeneratív betegségek kialakulását.

Kutatásunkkal az RBD kockázati tényezőként való elismerésére szeretnénk felhívni a figyelmet, amely fontos lehet az olyan hosszú lappangási idővel bíró betegségek esetén, mint a Parkinson kór. Az RDB-ben szenvedő betegek szoros nyomon követése lehetővé tenné a neurodegeneratív betegségek korai felismerését, amely alapot teremthet a neuroprotektív mechanizmusok hatékony és hatásos kiaknázására.

Vizsgálataink során az antiparkinson szerek alvásra gyakorolt hatását figyelembe vettük.

5.3. Jogosítványért folyamodó Parkinson-kórban szenvedő betegek OSAS (Obstruktív Alvási Apnoe) szűrési eredményeinek megbeszélése

Általános érvényű törvényszerűség, hogy a társadalmi-gazdasági fejlődés előrehaladása növeli a közlekedési igényeket. Az életszínvonal emelkedésével együtt, az életminőség javításának részben eszközöként, részben pedig eredményeként nő az egyéni közlekedés szerepe, emelkedik a személygépkocsi-ellátottság, ami még a járműtechnikai, biztonságtechnikai fejlődés mellett is a balesetek növekedése irányába hat. Éppen ezért a közlekedés valamennyi résztvevője szempontjából fontos, hogy meghatározásra kerüljenek azok a normák, amelyek betartása és betartatása a közlekedés biztonságát objektív módon elősegíti.

Indokolt tehát a „zéró tolerancia” elve, továbbá, hogy a jogszabályok áttekintésével olyan előremutató javaslatokat fogalmazzanak meg és kodifikáljanak, amelyek joghatásaival - remélhetőleg - csökkenthető a balesetek száma, ezen keresztül csökkenthetőek a járulékos hátrányok is, mint a lakosságfogyás, a tartós, baleseti egészségkárosodások, vagy fogyatékosok száma, az egészségügyi kiadások stb.

A közlekedésbiztonság alapvető jogszabálya a köztudatban KRESZ-nek hívott 1/1975. (II. 5.) KPM-BM együttes rendelet a közúti közlekedés szabályairól. A jogszabály preambuluma és az általános közvélekedés alapján is elmondható, hogy a közúti közlekedés biztonsága és zavartalansága fontos társadalmi érdek, amelynek alapvető feltétele, hogy a közlekedési szabályokat mindenki megtartsa és számíthasson arra, hogy azokat mások is megtartják. Ugyancsak a fenti jogszabály rendelkezik arról, hogy aki a közúti közlekedésben részt vevő járművezetőnek a jármű vezetésére jogszabályban meghatározott, érvényes engedéllyel kell rendelkeznie, a jármű biztonságos vezetésére képes állapotban szükséges lennie és nem állhat a vezetési képességre hátrányosan ható szer befolyása alatt. Ezek a közlekedésbiztonsági szempontok tették egyértelművé annak a szükségességét, hogy olyan jogszabály is megalkotásra kerüljön, amely az egészségügyi törvényben foglaltaknak megfelelően meghatározza a közúti járművezetés gyakorlásához szükséges, alapvető egészségügyi elvárásokat.

A közúti járművezetők egészségi alkalmasságának megállapításáról szóló, többször módosított 3/1992. (VI. 26.) Népjóléti Miniszteri rendelet célja, hogy megállapításra kerüljenek azok a betegségek, testi vagy szellemi, illetőleg érzékszervi fogyatékosok, amelyek a közúti járművezető jelöltet, vagy a közúti járművezetőt a

közúti járművezetésre egészségi szempontból alkalmatlanná teszi. Cél továbbá azoknak a feltételeknek, illetőleg korlátozásoknak a meghatározása, amelyek mellett a vizsgált személy betegség, testi vagy érzékszervi fogyatékoság fennállása esetén is vezethet közúti járművet. Az alkalmassági vizsgálat irányultsága alapján lehet előzetes egészségi időszakos, illetőleg soron kívüli egészségi alkalmassági vizsgálat, amely kötelezettséget ró a járművezetőre (vagy a jelöltre), és amelynek elmulasztása a jogszabályokban meghatározottak alapján kerül szankcionálásra. Más egészségügyi alkalmassági kritériumrendszere van a különböző típusú vezetői engedélyeknek, közös alap azonban az, hogy a közlekedésben részt vevő járművezető egészségi állapota a járművezetéshez megfelelő legyen. A vizsgálatokat első fokon végző szervek köre, a közúti közlekedésben részt vevők száma miatt lényegesen tágabb, azonban amennyiben az első fok olyan egészségkárosodás, vagy egyéb ok miatt a személyt a jármű vezetésére alkalmatlannak találja, úgy a másodfok feladata (többek között), hogy megfelelő szakvélemény birtokában azt helyben hagyja, vagy módosítsa. A jogszabály módosításai során a jogalkotók arra törekedtek, hogy a jogszabály módosulásai lekövezzék az egészségügyi szabályozási változásokat, valamint arra, hogy a jogszabály lényeges része alkalmazkodjon azokhoz a közlekedésbiztonsági és orvostudományi tényekhez, amelyek a jogszabály megalkotása óta eltelt negyed évszázadban nyilvánvalóvá és alátámasztottá váltak.

Az utóbbi években kimutatták, hogy az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) a közúti balesetek megnövekedett kockázatával hozható összefüggésbe (203-204). Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) az általános populáció legalább 2-26 %-át érintő kórállapot (151). A prevalencia kutatások jelentős szórást mutatnak, ennek elsősorban az az oka, hogy a különböző epidemiológiai vizsgálatokban az OSAS meghatározására más AHI és SaO₂ értékeket, vagy csupán tünetleírást alkalmaztak (horkolás, légzésszünetek alvás alatt stb.) Az elmúlt néhány évben egyre kiterjedtebben vizsgálták a közúti balesetek és az OSAS közötti összefüggést (205). Úgy találták, az OSAS-os betegek gyakrabban alszanak el a kormánynál, illetve gyakrabban fordul elő, hogy balesetet szenvednek, vagy épphogy csak elkerülik azt. A betegség leggyakoribb nappali tünete a túlzott aluszékonyság, mely súlyosabb esetben azzal jár, hogy a beteg a

kormányánál, vezetés közben is álmos, akár el is alhat. Ez valószínűleg hozzájárul az OSAS-os sofőrök esetében észlelt lényegesen emelkedett baleseti kockázathoz (206).

Ennek a kockázati tényező kivédésének - megszüntetésének érdekében alkotta meg az Obstruktív Alvási Apnoe Munkacsoport 2013-ban a Brüsszeli Kérdőívet (207). Készítették ezt azzal a szándékkal, hogy lehetővé tegyék a jogosítványért folyamodók OSAS irányába való szűrését. Ezt a vizsgálatot a Parkinson-kórban szenvedő betegeknél is elvégeztük.

5.3.1. Az alvási apnoe szindróma definíciója

Obstuktív alvási apnoe-hypopnoe szindróma (OSAS).

„Az OSAS-t a feső légút lágy szájpad és gégefő közötti szakaszána ismétlődő kóros beszűkülése, vagy elzáródása jellemzi, ami klinikailag a belégzési erőfeszítés folyamatos fokozódása ellenére bekövetkező átmeneti légzésmegszűnésben (apnoe), illetve légzésredukcióban (hypopnoe) nyilvánul meg. A megfelelő alveoláris ventiláció hiánya oxigéndeszaturációval, ismétlődő és hosszú epizódok esetén a pCO₂ fokozatos emelkedésével jár. Az egyes apnoe/hypopnoe epizódokat gyakran az ébredés különböző szintjei és csaknem minden esetben a szimpatikus aktivitás kíséri” (208).

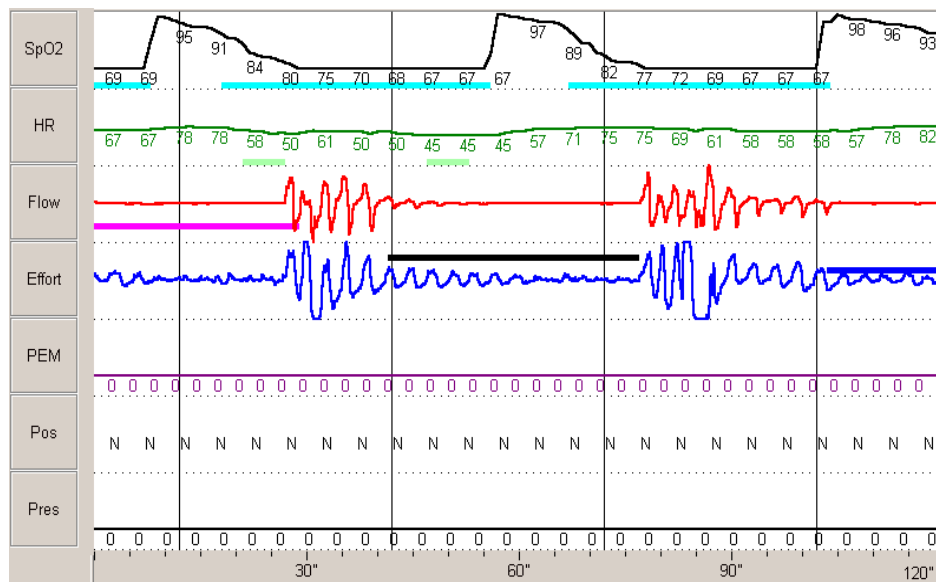
5.3.2. Alvási apnoe szindróma és a gépjárművezetés gyakorlati kérdései

A vezetés sajátosságai neuropszichológiai igényei

A gépjármű vezetőjének a biztonságos közlekedés érdekében az alábbi tulajdonságokkal kell rendelkezni, állandó éberség, tartós figyelem, koncentráció, felelősségteljes, gyors döntés hozatal. A vezetéshez gyakran társulnak speciális körülmények, nehéz külső tényezők, a monotonitás, szélsőséges időjárási tényezők, váltott műszak. Mindezen tényezők igen nagy megterhelést rónak a vezetőre, a volán mögött mindezen követelményeknek maradéktalanul meg kell felelniük.

5.3.3. Parkinson-kór, alvási apnoe, gépjárművezetés összefüggéseinek vizsgálata

Az alterált alvás nagyon gyakori nonmotoros tünet a Parkinson-kórban. A betegek 60%-a szenved inszomniában, 15-59%-a (REM) alvás magatartás zavarban (RBD), és 30 %-uk excesszív mértékű nappali aluszékonyságban (209). A nappali aluszékonyság a Parkinson-kórban a betegség előre haladtával egyre gyakoribbá válik, az alvásdepriváció miatt. A betegek ébren maradnak éjjel, a restless leg, a mozgásképtelenség, és a fájdalmas izom görcsök miatt. Általában ezek képezik a szomnolencia klasszikus okait.



19. sz. ábra

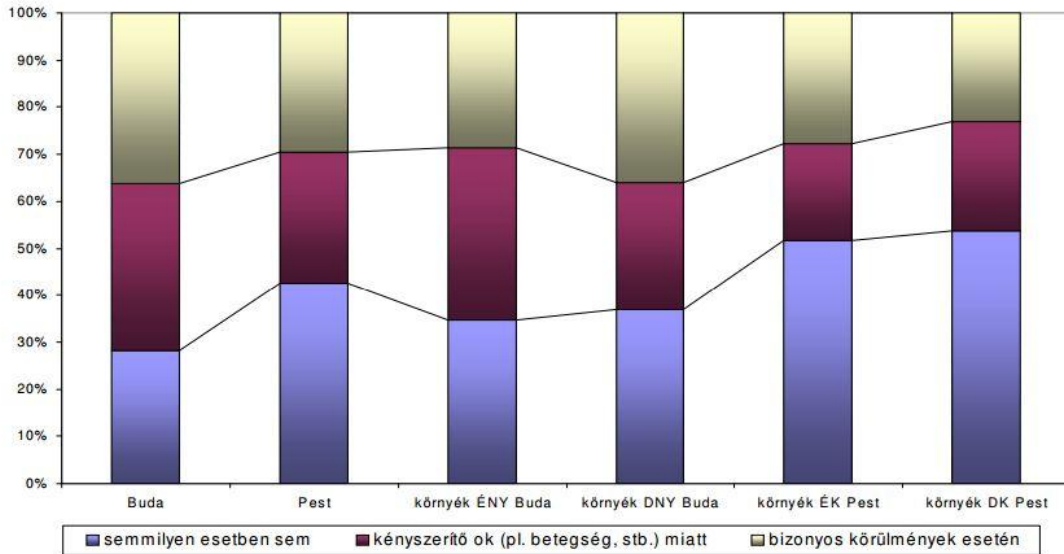
Obstruktív alvási apnoé (208)

Az obstruktív apnoé, ahogy a 19. sz. ábrán látható, 10 szekundumnál hosszabb ideig tartó, a felső légút átmeneti elzáródására visszavezethető, deszaturációval járó, oronazális légáramlás hiány amit, a megelőző normális légzéssel folyamatot képező, erősödő légzési effort jelez.

A mobilitás az ember alapvető szükségletei közé tartozik, az életminőség egyik lényegi eleme, alakulását a gazdasági és műszaki adottságok mellett a kulturális fejlődés is befolyásolja. A közlekedési mobilitás egy adott időben adott célpont elérésének az igénye valamilyen közlekedési eszköz igénybevételével. A mobilitás fejlődésének legfőbb mozgatórugói között találhatjuk az életmódváltozásokat is (210).

Az Eurobarométer¹⁸ felmérés alapján az Európai Unióban a magántulajdonú, motorizált közlekedés játssza a legmeghatározóbb szerepet, az uniós lakosság 81%-ának háztartása rendelkezik gépkocsival, Magyarországon minden család, de nem minden háztartás. Az Unió lakosságának többsége (51%) számára a legfőbb közlekedési eszköz az autó, amelyet a tömegközlekedés (21%) követ. Fontos megemlíteni, hogy az autót használók jelentős hányada (22%) kijelentette, hogy semmilyen körülmények között, nem használná kevesebbet, a járművét (211). A közlekedési módok egymás közötti, helyettesítése korlátozott, az autó számos felhasználónak gyakorlatilag elengedhetetlen, különösen a kevésbé sűrűn lakott területekről érkezőknek, ahol korlátozott a tömegközlekedési szolgáltatások elérhetősége. Ugyanerre az eredményre jutott a BKV Rt. megbízásából 50 ezer háztartás utazási szokásait 2004-ben felmérő kutatócsoport (212). A személygépkocsit használók további 20-30%-a csak kényszerítő ok (elsősorban betegség) esetén venné igénybe a tömegközlekedést. (20.sz. ábra)

Milyen körülmények esetén mondana le a személygépkocsi használatáról?
(szgk. vezető)



Forrás: BKV Rt. (2005)

20. sz. ábra

„Milyen körülmények közt mondana le a személygépkocsi használatáról?” (213)

Egy 1999. évi KTI felmérés eredményei szerint (213) a lakosság mintegy 63%-a naponta közlekedik valamilyen módon, 17%-a hetenként többször is, közel 10%-a pedig sohasem. Az autózási szokások felmérésére irányuló, a Közlekedéstudományi Intézetben (KTI) végzett adatfelvétel (213) eredményeire támaszkodva a magyar autósok 18%-a a kizárólagos személygépkocsi-használók csoportjába tartozik, ők azok, akik sohasem vesznek tömegközlekedést igénybe. A második csoportba taroznak azok, akik a tömegközlekedést részesítik előnyben, arányuk közel 13%. A harmadik csoport tagjai az egyéni közlekedést preferálják, arányuk 48%, a negyedik csoport a közlekedési lehetőségek között választók részaránya kb. 19%.

Erik Allart (214) életminőség megközelítésében a személygépkocsi a materiális „having” szükségletek kategóriájába tartozik, míg a személygépkocsi használattal elérhető célok inkább a „loving” és a „being” szükségletek közé. Allart elméletében két fontos, életminőség - kutatási modellt ötvöz, az objektív tényezőket hangsúlyozó skandinávot, amely az erőforrások hozzáférhetőségéből és azok feletti rendelkezésből indul ki, illetve a szubjektív érzékelést és értékelést fontosabbnak tartó amerikai

modellt. Maslow mintájára ő, háromszintű, szükségleti hierarchiát hozott létre: „having, loving, being” (materiális-környezeti-és szociális szükségletek, illetve a személyes fejlődés szükségletei), valamint mindhárom szinten megkülönböztette az objektív tényezőket és az ezekhez kapcsolódó szubjektív attitűdöt.

Meindorfner és munkatársai tanulmánya (215) szerint a Parkinson-kóros betegek 82%-a rendelkezik érvényes jogosítvánnyal, és 60%-uk még mindig vezet. A jogosítvánnyal rendelkező betegek közül 15%-uk nyilatkozta, hogy az elmúlt öt évben érintett volt autóbalesetben, 11%-uk vétkesként.

A szakirodalmi kutatások alapján elmondható, hogy a Parkinson-kóros betegek vezetési teljesítménye szignifikánsan rosszabb ($p < 0,05$) az egészséges kontrollokéhoz képest. Az American Medical Association kezelőorvosoknak szóló ajánlása a vezetéssel kapcsolatos döntéseket, a motoros és a kognitív zavarok, a dopaminerg gyógyszerekre adott válasz, illetve gyógyszerek okozta mellékhatások alapján javasolja meghozni (216).

A National Highway Traffic Safety Administration (217) és a Federal Motor Carrier Safety Administration (218) által kialakított útmutató a betegek vezetési képességeinek felméréséhez multidiszciplináris, egyedi elbírálást javasol. Ebből következően nem áll a kezelőorvosok rendelkezésére bizonyítékokon alapuló gyakorlati útmutató a Parkinson-kóros betegek vezetési képességeinek megítéléséhez.

Kutatásomnak nem célja, hogy a Parkinson-kóros betegek vezetési képességeinek megítélését egyértelműsítse, azonban felhívja a figyelmet egy olyan evidenciára, amely további lehetőséget szolgáltat arra, hogy a betegek gépjárművezetéssel kapcsolatos rizikótényezői objektív megítélési szempontok alapján kerüljenek mérlegelésre.

6. Következtetések

Kutatásommal szerettem volna rámutatni arra, hogy valamennyi jelenség összefüggésben van a betegség alapvető tüneteivel (izommerevség, mozgás lelassulása, nyugalmi remegés), továbbá a betegségből fakadó szociális szeparáltsággal és emocionális instabilitással. A Parkinson-kórban szenvedő betegek a testi kényelmetlenségek és az aktivitás szintjének csökkenése mellett a lehangoltsággal, depresszióval, alvászavarral is küzdenek. A Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségének javításában kiemelt helyen szükséges szerepeltetni a szorongás oldására és a depresszió kezelésére alkalmas pszichológiai, vagy szociális terápiákat, amelyek az interperszonális kapcsolatok, személyes és szociális kompetenciák fenntartása érdekében nélkülözhetetlenek.

További vizsgálatok célja lehet a komplementer (non-drug) terápiák életminőségre gyakorolt hatásának és hatékonyságának vizsgálata a gyógyító folyamat, illetve a rehabilitáció során.

Az 1-es, 2-es, hipotéziseimet a fent leírt kutatási eredmények alátámasztják.

A Parkinson kór az alsó agytörzs involválásával károsítja a REM alvást moduláló központokat, jóval hamarabb, mint a híd és a substantia nigra képleteit. A locus ceruleus mindenképpen érintett a betegségben. A tanulmányok igazolták a locus ceruleus, a colinerg neuronok károsodását. A kolinerg neuronok 40%-os csökkenése, a Levy testek megjelenése az alsó agytörzsben és a pedunculo pontin tegmenatalis magban egyértelműen rámutat a REM alvás befolyásolásának zavarára.

A Parkinson-kórban szenvedő betegek között szignifikánsabban több az RWA, mint az egészséges kontroll csoportban. Továbbá, a Parkinson-betegek közel kétharmadában a submentális tónusos EMG aktivitás a REM alvás teljes időtartamának legalább 20%-ban megfigyelhető volt. Számos Parkinson-betegnél megfigyelhető az atónia nélküli REM alvás.

Kutatásommal az RBD kockázati tényezőként való elismerésére szeretném felhívni a figyelmet, amely fontos lehet az olyan hosszú lappangási idővel bíró betegségek esetén, mint a Parkinson kór. Az RDB-ben szenvedő betegek szoros nyomon követése lehetővé

tenné a neurodegeneratív betegségek korai felismerését, amely alapot teremthet a neuroprotektív mechanizmusok hatékony és hatásos kiaknázására.

A 3-as hipotézisem a fent leírt kutatási eredmények alátámasztják.

Az OSAS a Parkinson-kóros, idősebb betegek körében nagyobb valószínűséggel fordult elő. Az apnoés Parkinson-betegek a nem apnoésokhoz képest nagyobb nappali aluszékonyságot mutatnak. A Parkinson-kór komplex neurodegeneratív betegség, amely motoros, kognitív és vizuális zavarokhoz vezet, amelyek bármelyike befolyásolja a vezetésre való alkalmasságot. A Parkinson-kórban szenvedő betegek által okozott közúti balesetekről azonban nincs megalapozott epidemiológiai adatunk.

A Parkinson-kórban jelen lévő OSAS prevalencia kutatását a személygépjármű vezetői engedéllyel rendelkező betegek körében végeztük el, két tényezőre tekintettel. Egyrészt az OSAS jelenléte további rizikótényező az érintett betegek esetén, másrészt - és az elsőből következően - az OSAS klinikai tüneteinek megjelenése a Parkinson-kóros betegnél akár rövid, akár közép-hosszú távon a vezetői engedély elvesztésével, és egyúttal az életminőség megváltozásával járhatnak.

A 4-es hipotézisemet a kutatási eredmények csak részben igazolták, azonban a brüsszeli ajánlású kérdőív megfelelő, egyszerű eszköze lehet a Parkinson-kórban szenvedő betegek, vezetői engedélyt kérelmezők OSAS irányába történő szűrésének. Lehetővé téve a multidiszciplináris elbírálást, ami hozzájárul, hogy a betegek gépjárművezetésével kapcsolatos rizikótényezői objektív megítélési szempontok alapján kerüljenek elbírálásra. Elősegítve ezzel a biztonságos közlekedést, hosszú távon pedig csökkenthető a közúti balesetek száma.

6.1. A Disszertáció új eredményei

A Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségének javítása érdekében világszerte komoly kutatásokat végeznek. A kutatásom témáinak és összefüggéseinek vonatkozásában Magyarországon, ilyen, komplex életminőségi felmérést még nem végeztek. Kutatómunkám során egyaránt alkalmaztunk a szubjektív és objektív mérőeszközöket. Az ESS, és a PDSSII, szubjektív kérdőív eredményeit hazai szakirodalommal összevetni, kutatási eredmények hiányában, nem állt módomban. A kutatás során kapott eredményeket külföldi szakirodalommal összevetve az alábbi következtetések kerültek megállapításra.

1.

Epworth értéke és szórása $5,52 \pm 2,25$ pont volt, amely az egészséges populációhoz képest nem mutatott fokozottabb nappali alvászűnítést igazolt (158).

A nemzetközi irodalommal, összevetve (159) Parkinson-kóros betegekben, az ESS eredmény, $4,9 \pm 3,63$, míg, egészségesekben $2,17 \pm 2,54$ volt ($p < 0,05$). Míg más kutatásban, (160,161) az ESS eredmény, $6,21 \pm 3,63$, míg egészségesekben $3,21 \pm 1,71$ volt ($p < 0,05$).

2.

A PDSS kérdőív összeredmények átlaga $25,07 \pm 13,45$ volt. A 15 subitemjére a betegek minden egyes itemben átlagban 4-5 közötti értéket jelöltek meg, amely átlagos alvásminőség romlást igazolt.

Eredményeink a két nemzetközi irodalom alapján a jelentősen szóró eredmények átlagában helyezkedtek el. A jelentős nemzetközi szórás a PDSS használatában elbizonytalanító a vizsgáló számára. **A kérdőív jelentős szubjektivitását húzza alá.**

A REM alvás atonia nélkül (REM Sleep without atonia=RWA) során abnormális izom aktivációt találunk REM alvás idején, de komplex viselkedési megnyilvánulások nélkül. Az RBD polyszomnográfias leleteiben gyakran találkozunk, az állizomzatának fokozott növekedésével, a végtagok mozgásával, rángatózásával a REM alvás idején. Komplex, heves, gyakran erőszakos viselkedés is előfordulhat.

3.

Az RBD-s betegeknél jóval magasabb volt végtagmozgás index REM fázisban ($18,6 \pm 4,39$ esemény/óra), mint a kontroll betegeknél ($4,4 \pm 2,3$ esemény/óra, $p=0,0001$).

4.

Az RBD betegek több időt töltöttek alvásuk során lassú hullámú mély alvásban ($2,64 \pm 1,31\%$), mint a kontrollszemélyek ($0,76 \pm 0,27\%$, $p=0,004$).

5.

Továbbá magasabb százaléku REM alvásuk is volt ($12,8 \pm 3,19\%$ vs. $8,6 \pm 1,67\%$, $p=0,01$), de a REM denzitás alacsonyabb volt ($20,8 \pm 2,77\%$ vs. $31,2 \pm 4,16\%$, $p=0,01$).

6.

A Parkinson-kóros betegek REM alvásuk során alacsonyabb százalékban tartózkodtak izom atoniában, mint a kontroll egyének. ($61,5\%$ vs $95,6\%$, $p=0,004$)

A vizsgálatunkban az RBD-ben szenvedő betegek fele felismeretlen maradt volna, ha kizárólag a strukturált klinikai kérdőívet alkalmaztuk volna a diagnózis felállításához. A non motoros tünetek felismerésében a PSG hasznos eszköz.

Poliszomnográfias vizsgálatunkkal az RBD kockázati tényezőként való elismerésére szeretnénk felhívni a figyelmet, amely fontos lehet az olyan hosszú lappangási idővel bíró betegségek esetén, mint a Parkinson-kór. Az RBD-ben szenvedő betegek szoros nyomon követése lehetővé tenné a neurodegeneratív betegségek korai felismerését, amely alapot teremthet a neuroprotektív mechanizmusok hatékony és hatásos feltérképezésére, életminőségük javítására.

Az EU Driving License Comitte Obstruktív Alvási Apnoe Munkacsoportja 2013-ban kidolgozta a Brüsszeli Kérdőívet. Készítették ezt azzal a szándékkal, hogy lehetővé tegyék a jogosítványért folyamodók OSAS irányába való szűrését. Poliszomnográfias vizsgálataink során 32 betegnél találtunk apnoés és hypopnoés epizódokat.

7.

Az OSAS 64%-os gyakoriságát észleltük (32 beteg). A súlyos, középsúlyos és enyhe OSAS prevalenciája 22%, 32% illetve 10% volt. A középsúlyos és súlyos (AHI >15) OSAS-ban szenvedő betegek átlagéletkora magasabb volt (75 év), mint a nem apnoés résztvevőké (p=0,004). Azon betegek esetében, akiknél OSAS igazolódott, szignifikánsan magasabb Epworth pontértéket mértünk (p=0,05).

8.

Az apnoésok leggyakoribb tünete a horkolás volt (78%), 80%-os szenzitivitás mellett. A hálótárs által megfigyelt légzéskimaradás volt a legspecifikusabb tünet (92%).

A Parkinson-kór és az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) közötti összefüggésre egyelőre nincs egyértelmű evidencia. Mindazonáltal a Parkinson-kóros betegek körében az OSAS prevalenciáját 20 és 66% között találták az eddig végzett vizsgálatok során. Az OSAS jellegzetességeit illetően is van különbség a Parkinson betegek és az általános populáció között.

Parkinson-kórban jelen lévő OSAS prevalencia kutatását a személygépjármű vezetői engedéllyel rendelkező Parkinson-betegek körében végeztük el, két tényezőre tekintettel. Egyrészt az OSAS jelenléte további rizikótényező az érintett betegek esetén, másrészt - és az elsőből következően - az OSAS klinikai tüneteinek megjelenése a Parkinson-kóros betegnél akár rövid, akár közép-hosszú távon a vezetői engedély elvesztésével, és egyúttal az életminőség megváltozásával járhatnak.

A Brüsszeli ajánlású kérdőív megfelelő, egyszerű eszköze lehet a Parkinson-kórban szenvedő betegek, vezetői engedélyt kérelmezők, OSAS irányába történő szűrésének.

Ezek a kutatásom során levonható új következtetések, eredmények.

7. Összefoglalás

Kutatásunk tárgyának az elsősorban idősödő korosztályt érintő neurodegeneratív betegségek közül az életminőséget negatív irányba befolyásoló Parkinson-kórt választottuk. A kutatásban 31 férfi és 19 nő vett részt, átlagos életkoruk 75.9 ± 11.8 év; átlagos Hoehn-Yahr stádium 1.9 ± 0.8 . Összehasonlító elemzésünk során a PDQ-39 és a Beck skála korrelációs összevetésében szignifikáns összefüggést találtunk a mindennapi tevékenység aktivitás szintje, és a depresszív állapot mértéke között ($p:0,047$), a szociális támogatás igény szintje, és a depresszív állapot mértéke között ($p:0,042$), a PDQ-39 mindennapi tevékenység aktivitás szintje és a betegek egészségi állapotának megítélése között ($p:0,013$), továbbá a szociális támogatás igény szintje és az életkor között ($p:0,041$). Nem találtunk különbséget a nemek között. A Parkinson-kórral járó neurodegeneratio érintheti az alvásszerkezetet meghatározó REM-on és REM-off sejtcsoportokat is. Az RBD-s betegeknél jóval magasabb volt végtagmozgás index REM fázisban ($18,6 \pm 4,39$ esemény/óra), mint a kontroll betegeknél ($4,4 \pm 2,3$ esemény/óra, $p=0,0001$). Az RBD betegek több időt töltöttek alvásuk során lassú hullámú mély alvásban ($2,64 \pm 1,31\%$), mint a kontrollszemélyek ($0,76 \pm 0,27\%$, $p=0,004$), továbbá magasabb százaléku REM alvásuk is volt ($12,8 \pm 3,19\%$ vs. $8,6 \pm 1,67\%$, $p=0,01$), de a REM denzitás alacsonyabb volt ($20,8 \pm 2,77\%$ vs. $31,2 \pm 4,16\%$, $p=0,01$). A Parkinson kóros betegek REM alvásuk során alacsonyabb százalékban tartózkodtak izomatonniában, mint a kontroll egyének ($61,5\%$ vs $95,6\%$, $p=0,004$), a Parkinson-kórban szenvedő betegek között szignifikánsabban több az RWA, mint az egészséges kontroll csoportban.

Az OSAS 64%-os gyakoriságát észleltük (32 beteg). A súlyos, középsúlyos és enyhe OSAS prevalenciája 22%, 32% illetve 10% volt. A középsúlyos és súlyos ($AHI > 15$) OSAS-ban szenvedő betegek átlagéletkora magasabb volt (75 év), mint a nem apnoés résztvevőké ($p=0,004$). Azon betegek esetében, akiknél OSAS igazolódott, szignifikánsan magasabb Epworth pontértéket mértünk ($p=0,05$). A Brüsszeli ajánlású kérdőív megfelelő, egyszerű eszköze lehet a Parkinson-kórban szenvedő betegek, vezetői engedélyt kérelmezők, OSAS irányába történő szűrésének.

Az 1-es, 2-es,3-as hipotéziseim a fenn leírt kutatási eredmények alátámasztják.

A 4-es hipotézisem a fenn leírt kutatási eredményeimet csak részben igazolták.

7.1. Summary

Out of neurodegenerative diseases that affect mainly the aging population and negatively influence the quality of life, Parkinson's disease was chosen as the subject of our research. 31 men and 19 women took part in the research, their average age is $75,9 \pm 11,8$ years; average Hoehn-Yahr state $1,9 \pm 0,8$. In the course of our comparative analysis when PDQ-39 and Beck correlation scale were compared, we found significant correlations between the activity level of every day activity and the measure of depressive state ($p: 0,047$), between demand for social support and depressive state ($p: 0,042$), between everyday activity level of PDQ-39 and the evaluation of the health condition of the patients ($p: 0,013$), furthermore between demand for social support and age ($p: 0,041$). We did not discover any difference between the genders.

Neurodegeneration that comes along with Parkinson's disease may affect the REM-on and REM-off cell groups that determine the sleep structure. RBD patients had a much higher limb movement index at REM phase ($18,6 \pm 4,39$ event/hour) than the control group ($4 \pm 2,3$ event/hour, $p=0,0001$). RBD patients spent more time in slow wave sleep during their sleep ($2,64 \pm 1,31\%$ than the control subjects ($0,76 \pm 0,27\%$, $p=0,004$). They also had a higher rate of REM sleep ($12,8 \pm 3,19\%$ vs. $8,6 \pm 1,67\%$, $p=0,01$), however, their REM density was lower ($20,8 \pm 2,77\%$ vs. $31,2 \pm 4,16\%$, $p=0,01$). PD patients spent a lower rate of their REM sleep in muscle atonia than the control subjects ($61,5\%$ vs $95,6\%$, $p=0,004$). RWA is significantly more among patients with Parkinson's disease than in the healthy control group.

A frequency of 64% of OSAS was detected (32 patients). Prevalence of advanced, intermediate and light OSAS were 22%, 32% and 10%. The average age of patients suffering from intermediate and advanced ($AHI > 15$) OSAS was higher (75 years) than those participants who had no apnoea ($p=0,004$). In relation to those patients, at whom OSAS was confirmed, we measured significantly higher Epworth values ($p=0,05$). The Brussels Questionnaire can be an appropriate, simple screening tool for OSAS among those who suffer from PD or who apply for driving license.

The 1, 2, and 3, hypothesis is supported by the research findings described above.

The 4, hypothesis of my research results described above prove only partially

8. Irodalomjegyzék

1. Országos Egészségfejlesztési Intézet Derűs időskor-aktív időskort támogató közösségi programok Gábor Edina (szerk.) Országos Egészségfejlesztési Intézet, Budapest, 2007,p13-16 [Internet] [Megnézve: 2015.10.19.]
Megtalálható: <http://mek.oszk.hu/08100/08120/08120.pdf>
2. Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja 2010-2020 [Internet] [Megnézve:2015.10.20.]
Megtalálható:
<http://www.egeszsegprogram.eu/index.php?page=1>
3. Constitution of the World Health Organization [Internet] [Megnézve: 2015.10.20.]
Megtalálható:<http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd48/basic-documents-48th-edition-en.pdf#page=7>
4. Torrance GW. (1986) Measurement of health state utilities for economic appraisal. J Health Econ. 5(1):1-30.
5. Pikó B (1999) Teaching the mental and social aspects of medicine in Eastern Europe: Role of the WHO definition of health. Adm Pol Ment Health 26: 435-438.
6. Egészségfejlesztési módszertani füzetek kiadványsorozat I. Az egészségfejlesztés alapelvei (Az egészségfejlesztés alapvető nemzetközi dokumentumai) Dr. Kishegyi Júlia és Dr. Makara Péter (szerk.), Országos Egészségfejlesztési Intézet, Budapest 2004,pp 9-15.
7. 1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről [Internet] [Megnézve: 2015.10.19.]
Megtalálható:
https://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99700154.TV
8. 1534/2016. (X. 13.) Korm. határozat a „Nemzeti Népegészségügyi Stratégia 2017-2026” kidolgozásához és végrehajtásához szükséges intézkedésekről [Internet] [Megnézve:2016.10.20.]
Megtalálható:
http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A16H1534.KOR×hift=ffffff4&txreferer=00000001.TXT
9. „Egészséges Magyarország 2014-2020” Egészségügyi Ágazati Stratégia [Internet][Megnézve:2016.10.20.]
Megtalálható:
http://www.kormany.hu/download/e/a4/30000/Eg%C3%A9szs%C3%A9ges_Magyarorsz%C3%A1g_e%C3%BC_strat%C3%A9gia_.pdf

10. Ádány Róza Megelőző orvostan és népegészségtan [Internet] [Megnézve: 2015.10.20.]Megtalálható:
http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Megelőzo_orvostan_nepegeszsegtan/ch04s11.html
http://www.kormany.hu/download/e/a4/30000/Eg%C3%A9szs%C3%A9ges_Magyarorsz%C3%A1g_e%C3%BC_strat%C3%A9gia_.pdf
11. KSH: Születéskor várható átlagos élettartam – összesen (2000–)*[Internet] [Megnézve:2015.10.20.] Megtalálható:
http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_int008.html
12. E. Bonomi, D. L. Patrick, D. M. Bushnell, M. Martin (2000) Validation of the United States' version of the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) instrument. J Clin Epidemiol. 53(1): 1–12.
13. Kopp Mária, Az életminőség kutatások jelentősége a népesség jóllétének vizsgálata céljából: az interdiszciplinális modell, In: A magyar népesség életminősége az ezredfordulón, Kopp M., Kovács M. E. (szerk.), Semmelweis Kiadó Budapest 2006. pp.2-7
14. Túry Ferenc, Az orvoslás szemléleti modelljei – a biopszichoszociális modell, In: Orvosi pszichológia tankönyv, Kopp, M., Berghammer, R.(szerk.), Medicina, Budapest, 2008, pp 24-36.
15. Hankiss E, Macnin R. (1976) Szempontok az élet „minőségének” szociológiai vizsgálatához, Valóság 1:20-34
16. Andorka R. A társadalmi egyenlőtlenségek növekedése a rendszerváltás óta [Internet] [Megnézve: 2015.10.20.] Megtalálható: http://szserv.socio.u-szeged.hu/HEFOP/HEFOP_2006_november_2_r%C3%A9teg%C5%91d%C3%A9s_CD/5.2.pdf
17. Dr. Hegedűs Rita - Lengyel György: A szubjektív jólét objektív tényezői nemzetközi összehasonlításban. In: Helmich Dezső, Szántó Zoltán (szerk): Metodológia, társadalom, gazdaság. In memoriam Bertalan László. Közgazdasági Szemle Alapítvány, Budapest, 2004. pp 401-417
18. Utassy Á. (2000) Életmódság és társadalmi integráció, INFO-Társadalomtudomány 50. sz , pp 9-16 [Internet] [Megnézve: 2015.10.25.] Megtalálható: http://real-j.mtak.hu/5373/3/InfoTarsadalomtudomany_050.pdf

19. Seligman ME, Steen TA, Park N, Peterson C. (2005) Positive psychology progress: empirical validation of interventions. *Am Psychol.* 60(5):410-421.
20. Csikszentmihályi M. *És addig éltek, amíg meg nem haltak, Mester Elmék sorozat Kulturtrade, Budapest, 1998 pp.24-49*
21. Diener E., Lucas E.R. *Personality and Subjective Well-Being In: Well-being: Foundations of hedonic psychology , Daniel Kahneman,Ed Diener, Norbert Schwarz (szerk.) Russell Sage Foundation, New York, 1999, pp. 213–229.*
22. Sirgy, Joseph *Hedonic well-being, life satisfaction, and eudaimonia, In: The psychology of quality of life: Vol. 50. Springer Science & Business Media, Dodrecht, 2012. pp 45-60*
23. Bereczki D. (2010) The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690, *Parkinsonism Relat Disord*;16:290-293.
24. Parkinson, James (2002) "An essay on the shaking palsy." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 14.2 : 223-236.
25. Gomes Mda M, Engelhardt E.(2013) Jean-Martin Charcot, father of modern neurology: an homage 120 years after his death. *Arq Neuropsiquiatr.* ;71(10):815-817.
26. Arvid Carlsson; Margit Lindqvist; Tor Magnusson (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists. *Nature.*, 180 (4596): 1200.
27. Birkmayer W, Riederer P, Ambrozi L, Youdim MBH (1977) Implications of combined treatment with 'Madopar' and L-deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1:439-443,
28. Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. (2015) Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr , *Mov Disord.* ;30(1):19-36.
29. Barbeau A. (1969) L-Dopa Therapy in Parkinson's Disease: A Critical Review of Nine Years' Experience. *Can Med Educ J.* ;101 (13):59-68.

30. Dowding CH, Shenton CL, Salek SS. (2006) A review of the health-related quality of life and economic impact of Parkinson's disease. *Drugs Aging.*;23(9):693-721.
31. Bokor Magdolna Mozgászavarok epidemiológiája In: Parkinson- kór és egyéb mozgás zavarok, Takács Annamária (szerk.) Melánia Kiadó, Budapest, 2001. pp.59
32. Baker, M. – Gershanik, O.S. Parkinson's disease. In: World Health Organisations Studies, Neurological Disorders: Public Health Challenges [Internet][Megnézve:2015.12.20.]Megtalálható: http://www.who.int/mental_health/neurology/chapter_3_b_neuro_disorders_public_h_challenges.pdf?ua=1
33. Pollock M, Hornabrook RW. (1966) The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain.*;89(3):429-448.
34. Hoehn MH Yahr MD Parkinsonism: onset, progression, and mortality [Internet][Megnézve:2015.11.25.]Megtalálható: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.455.6557&rep=rep1&type=pdf>
35. Bokor Magdolna Mozgászavarok epidemiológiája In: Parkinson- kór és egyéb mozgás zavarok, Takács Annamária (szerk.) Melánia Kiadó, Budapest, 2001. pp.59-62
36. Barbeau, A., Roy, M., Bernier, G., Campanella, G., & Paris, S. (1987). Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas. *Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 14(01), 36-41.
37. Ideg- és elmegyógyászati kórképek miatti halálozás Európában a világ teljes halálozásának százalékában. KSH, Statisztikai Tükör 2010. IV.évf., 112.szám; p.1. [Internet] [Megnézve:2015.11.26.] Megtalálható: <https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/gyor/jel/jel310082.pdf>
38. European detailed mortality database (DMDB) [Internet] [Megnézve:2015.11.26.] Megtalálható: <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/databases/european-detailed-mortality-database-dmdb2>

39. EDPA: Life with Parkinson's: Prevalence of Parkinson's disease - Prevalence bycountry[Internet][Megnézve:2015.10.26.]Megtalálható:
<http://www.epda.eu.com/hu/resources/life-with-parkinsons/part-1/prevalence-of-parkinsons-disease/prevalence-by-country/>
40. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. (2005) , Eur J Neurol.;12 Suppl 1:1-27.
41. Havulinna AS, Tienari PJ, Marttila RJ, Martikainen KK, Eriksson JG, Taskinen O, Moltchanova E, Karvonen M. (2008) Geographical variation of medicated parkinsonism in Finland during 1995 to 2000. *Mov Disord.*; 23(7):1024-1031.
42. Tison F, Dartigues JF, Dubes L, Zuber M, Alperovitch A, Henry P. (1994) Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand.*; 90 (2):111-115.
43. Totaro R, Marini C, Pistoia F, Sacco S, Russo T, Carolei A. (2005) Prevalence of Parkinson's disease in the L'Aquila district, central Italy. *Acta Neurol Scand.*; 112(1):24-28.
44. Valeikiene V, Ceremnych J, Mieliauskaite D, Alekna V. (2008) The prevalence of Parkinson's disease among Vilnius inhabitants. *Cent. Eur. J. Med.* 3(2) 2008, pp 195-198 [Internet] [Megnézve: 2016.01.26.] Megtalálható:<https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/med.2008.3.issue-2/s11536-008-0014-1/s11536-008-0014-1.pdf>
45. van de Vijver DA, Stricker BH, Breteler MM, Roos RA, Porsius AJ, de Boer A. (2001) Evaluation of antiparkinsonian drugs in pharmacy records as a marker for Parkinson's disease. *Pharm World Sci.*; 23(4):148-152.
46. Dias JA, Felgueiras MM, Sanchez JP, Gonçalves JM, Falcão JM, Pimenta ZP. (1994) The prevalence of Parkinson's disease in Portugal. A population approach. *Eur J Epidemiol.*;10(6):763-767.
47. Errea JM, Ara JR, Aibar C, de Pedro-Cuesta J. (1999) Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragon, Spain. *Mov Disord.*; 14 (4):596-604.
48. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP.(2000) Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. *BMJ.*; 321 (7252):21-22.

49. Hunyadi Edit, Érsek Katalin, Tamás Gertrúd, Takáts Annamária, Gulácsi László "Parkinson-kóros betegek betegségteher felmérése Magyarországon." [Internet][Megnézve:2016.01.26.]Megtalálható:http://unipub.lib.uni-corvinus.hu/357/1/Hunyadi_Edit_etal_2010konf.pdf
50. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. (2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*.;68(5):384-386.
51. EDPA: Life with Parkinson's: Prevalence of Parkinson's disease -Part 3. [Internet][Megnézve:2015.10.26.]Megtalálható: <http://www.epda.eu.com/hu/resources/life-with-parkinsons/part-3/the-number-of-people-with-parkinsons-in-the-most-populous-nations-2005-through-2030/>
52. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, Wang ZY, Roybon L, Melki R, Li JY.(2014) Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol.*;128(6):805-820.
53. Dexter DT, Jenner P. (2013) Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med.*;62:132-144.
54. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci.*;20(4):415-455.
55. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ. (1999) The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol.*;45(5):577-582.
56. Sveinbjörnsdóttir S, Hicks AA, Jonsson T, Pétursson H, Guðmundsson G, Frigge ML, Kong A, Gulcher JR, Stefansson K. (2000) Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Engl J Med.*;343(24):1765-1770.
57. dr. Aschermann Zsuzsanna (2013) Parkinson kór diagnosztikus algoritmus, Parkinson-szindrómák újabb klinikai felosztása [Internet] [Megnézve: 2015.10.26.]Megtalálható:

http://www.cns.hu/userfiles/file/ids_pontszerzo/2013/aschermann_parkinson.pdf

58. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.;55(3):181-184.
59. Ling H. , Lees A. J. Secondary parkinson's Syndrome In: *Parkinson's disease and movement disorders*, Jankovic, J., & Tolosa, E. (Szerk.), Lippincott Williams & Wilkins , Wolters Kluwer , Philadelphia, 2015. p. 186-196
60. Broderick M., Riley D. E.: *Parkinson's plus disorders* In: *Parkinson's Disease: Diagnosis & Clinical Management*, Dr. Stewart A. Factor, DO, Dr. William Weiner, MD (Szerk.) Demos Medical Publishing, New York, 2007. p. 727-754.
61. Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, Durr A, Vaughan JR, Bonifati V, Meo G, Bereznaï B, Oehlmann R, Agid Y, Brice A, Wood N. (1997) Genetic complexity and Parkinson's disease, *Science*.;277(5324):388-389
62. *Parkinson-szindrómák* In: *Neurológiai kórképek kézikönyve*, Thomas Brandt, Johannes Dichgans, Hans Christoph Diener (szerk.) Dr. Bereznaï Benjamin (magyar kiad. szerk.) Glaxo Smith Kline, Budapest, 2007, pp 19-22
63. Braak H, Braak E. (2000) Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol*.;247 Suppl 2:II3-10.
64. Kovács, N. (2014) A Parkinson-kór a gyakorló orvosok szemszögéből. *Lege Artis Medicinae* 24.8-9 2014: 406-414. [Internet] [Megnézve: 2015.10.26.]
Megtalálható:
http://www.elitmed.hu/upload/pdf/a_parkinson_kor_a_gyakorlo_orvosok_sze_mszogebol-12780.pdf
65. Mortimer JA, Webster DD. (1979) Evidence for a quantitative association between EMG stretch responses and Parkinsonian rigidity. *Brain Res*.;162(1):169-173.
66. Kühn AA, Tsui A, Aziz T, Ray N, Brücke C, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. (2009) Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol*.;215(2):380-387.

67. Jankovic J. (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.;79(4):368-376.,
68. Calne DB, Snow BJ, Lee C. (1992) Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol*.;32 Suppl:S125-127.
69. Doty RL, Deems DA, Stellar S. (1988) Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*.;38(8):1237-1244.
70. Meshulam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N., Doty, R. L. (1998). Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol.*, 55(1), 84-90.
71. Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang CJ, Kobal G. (1997) Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*.;49(5):1424-1431.
72. Ojo OO, Fernandez HH. Current (2016) Understanding of Psychosis in Parkinson's Disease. *Curr Psychiatry Rep*.;18(10):97.
73. Marsh L, Williams JR, Rocco M, Grill S, Munro C, Dawson TM. (2004) Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology*.;63(2):293-300.
74. Ojo OO, Okubadejo NU, Ojini FI, Danesi MA. (2012) Frequency of cognitive impairment and depression in Parkinson's disease: A preliminary case-control study. *Niger Med J*.;53(2):65-70.
75. Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov.Disord.* , 23(2), 183-189.
76. Yamanishi, T., Tachibana, H., Oguru, M., Matsui, K., Toda, K., Okuda, B., & Oka, N. (2013). Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease. *Intern. Med.*, 52(5), 539-545.
77. Hoehn MM, Yahr MD. (2001) Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*.;57(10 Suppl 3):S11-26.
78. Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., ... & Yahr, M. D. (2004) 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.* 19(9), 1020-1028.

79. Tósaki Árpád: A gyógyszerhatástan válogatott fejezetei Egyetemi jegyzet Budapest, 2011. 188-193. [Internet] [Megnézve: 2016.02.26.] Megtalálható: http://gyogyszertankonyv.med.unideb.hu/files/Gyogyszerhatastan_es_terapia.pdf
80. Nagy Helga, Takáts Annamária, Tóth Adrián, Bereczki Dániel, Klivényi Péter, Dézsi Livia, Dibó György, Vécsei László, Kovács Norbert, Aschermann Zsuzsa, Komoly Sámuel, Varannai Lajos, Zemlényi Gyöngyi, Valikovics Attila (2014). A levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés magyarországi tapasztalatai előrehaladott Parkinson-kórban *Ideggyogy Sz*, 67 (11-12), 385-389.
81. Dr. Nagy Helga, Folyamatos levodopa adagolás közvetlenül a vékonybélrendszerbe- új terápiás lehetőség Magyarországon előrehaladott Parkinson-kórban Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika, Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, [Internet] [Megnézve: 2016.02.26.] Megtalálható: http://parkinson-tarsasag.hu/upload/parkinson/document/Folyamatos_Duodopa_kezeles.pdf
82. Aschermann, Z., Kovács, N., Komoly, S. (2013). Folyamatos dopaminerg stimuláció Parkinson-kórban: lehetőségek 2013-ban. *Ideggyogy Sz*, 2013. 66(5-6), 209-210.
83. Senek, M., & Nyholm, D. (2014). Continuous drug delivery in Parkinson's disease. *CNS drugs*, 28(1), 19-27.
84. Gershanik, O., Jenner, P. (2012). Moving from continuous dopaminergic stimulation to continuous drug delivery in the treatment of Parkinson's disease. *Eur JNeurol*, 19(12), 1502-1508.
85. Abbruzzese, G., Barone, P., Bonuccelli, U., Lopiano, L., Antonini, A. (2012). Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection. *Funct. neurol.* 27(3), 147-154.

86. Deng, X., B. Xiao, and E. K. Tan. (2015) Adverse Effects were not the Main Causes for Rotigotine Patch Withdrawal in Parkinson's Disease." *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 5.195 (2015): 2161-0460.
87. A transzdermális rotigotin tapasz korai alkalmazásának eredményei Parkinson-betegségben [Internet] [Megnézve: 2016.02.27.] Megtalálható: http://www.otszonline.hu/gyogyszergyari_kozlemeny/cikk/a_transzdermalis_rotigotin_tapasz_korai_alkalmazasanak_eredmenyei_parkinson_betegsegben
88. Új gyógyszer a parkinsonos pszichosis kezelésére [Internet] [Megnézve: 2016.02.27.]Megtalálható: http://www.otszonline.hu/cikk/uj_gyogyszer_a_parkinsonos_pszichoziis_kezelse
89. Mills, R., Friedman, J., Ondo, W., Pahwa, R., Black, K., Chi-Burris, K., & Williams, H. (2016). Efficacy and tolerability of NUPLAZID™(pimavanserin) in PD Psychosis: Analysis of an integrated Phase 3 placebo-controlled dataset. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, e92.
90. Magyar Kálmán, Szökő Éva (2011)A neurodegeneratív betegségek gyógyszerterana In: A farmakológia alapjai, Gyires Klára, Fürst Zsuzsanna (szerk.) Medicina Könyvkiadó Zrt. [Internet] [Megnézve: 2016.02.27.] Megtalálható: http://www.tankonyvtar.hu/en/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Farmakologia/ch06s06.html
91. Benabid AL. (2003) Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2003 Dec;13(6):696-706.
92. Sundstedt S, Nordh E, Linder J, Hedström J, Finizia C, Olofsson K. (2017) Swallowing Quality of Life After Zona Incerta Deep Brain Stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017 Feb;126(2):110-116.
93. Razi, F., Tootee, A., Larijani, B., Esfahani, E. N. (2015). Transplantation of Fetal Stem Cells: a New Horizon for Treatment of Degenerative Diseases. *Iranian Journal of Public Health*, 44(2), 16. [Internet] [Megnézve: 2016.03.27.]Megtalálható: <http://ijph.tums.ac.ir/index.php/ijph/article/view/4911/4486>

94. Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, Bland RJ, Young D, Strybing K, Eidelberg D, Doring MJ. (2007). Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *The Lancet*, 369(9579), 2097-2105.
95. Lindholm P, Voutilainen MH, Laurén J, Peränen J, Leppänen VM, Andressoo JO, Lindahl M, Janhunen S, Kalkkinen N, Timmusk T, Tuominen RK, Saarma M. (2007). Novel neurotrophic factor CDNF protects and rescues midbrain dopamine neurons in vivo. *Nature*, 448(7149), 73-77.
96. Voutilainen MH, Bäck S, Peränen J, Lindholm P, Raasmaja A, Männistö PT, Saarma M, Tuominen RK. (2011). Chronic infusion of CDNF prevents 6-OHDA-induced deficits in a rat model of Parkinson's disease. *Exp. neurol.*, 228(1), 99-108.
97. LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA, Ojemann SG, Flaherty AW, Eskandar EN, Kostyk SK, Thomas K, Sarkar A, Siddiqui MS, Tatter SB, Schwalb JM, Poston KL, Henderson JM, Kurlan RM, Richard IH, Van Meter L, Sapan CV, Doring MJ, Kaplitt MG, Feigin A. (2011). AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol.*, 10(4), 309-319.
98. Parkinson's UK Complementary therapies and Parkinson's information sheet [Internet][Megnézve:2016.03.27.]Megtalálható: https://www.parkinsons.org.uk/sites/default/files/publications/download/english/b102_complementarytherapies.pdf
99. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ; (2006) Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.. Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.*;66(7):976-982. Erratum in: *Neurology.* 2006 Jul 25;67(2):299.

- 100.** Fáy Veronika, Kontra Andrea, Szász Katalin (2016) Hogyan csináljuk? Parkinson-betegek rehabilitációja centrumunkban *Rehabilitáció*; 26(1): 175–181.
- 101.** Fáy Veronika , Kontra Andrea, Fazekas András, Fizioerápia hatékonysága Parkinson-kórbán: Tapasztalat vagy tény? (2010) *Rehabilitáció* 20. évf. 1. sz./ 010., 37-40 [Internet] [Megnézve: 2016.03.23.] Megtalálható: http://www.rehab.hu/upload/rehab/magazine/rh1601_5_11.pdf
- 102.** Aguiar, da Rocha, Morris. (2016) Therapeutic Dancing for Parkinson's Disease. *Int. J Gerontol* 10.2: 64-70. [Internet] [Megnézve: 2016.12.30.] Megtalálható: https://www.researchgate.net/profile/Lorena_Aguiar/publication/304370456_Therapeutic_Dancing_for_Parkinson%27s_Disease/links/57a13c3d08aeef8f311c7e9e/Therapeutic-Dancing-for-Parkinsons-Disease.pdf
- 103.** Choi HJ. (2016) Effects of therapeutic Tai chi on functional fitness and activities of daily living in patients with Parkinson disease. *J Exerc Rehabil.* Oct 31;12 (5):499-503.
- 104.** Novák Márta Az alvásmedicina jelentősége *Hippokrates* III/2 2001 103. [Internet][Megnézve:2016.03.21.]Megtalálható: <http://hippocrateslap.hu/uploads/ujsag/2001-2/az-alvasmedicina-jelentosege.pdf>
- 105.** World Sleep Society [Internet] [Megnézve: 2016.03.29.] Megtalálható: <http://www.worldsleepfederation.org/>
- 106.** National Sleep Foundation [Internet] [Megnézve: 2016.03.29.] Megtalálható: <https://sleepfoundation.org/healthcare-professionals>
- 107.** Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társág [Internet] [Megnézve: 2016.03.29.] Megtalálható: <http://www.alvastarsasag.hu/>
- 108.** American Academy of Sleep Medicine THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS, REVISED Diagnostic and Coding Manual American Academy of Sleep Medicine, One Westbrook Corporate Center, Suite 920, Westchester, IL 60154-5767, U.S.A. [Internet] [Megnézve: 2016.03.23.] Megtalálható: <http://vct.iums.ac.ir/uploads/icsd.pdf>

- 109.** Bonnie Robertson Buddy Marshall, Margaret-Ann Carno, Instrumentation Monitoring, and Related Procedures, In: Polysomnography for the Sleep Technologist, Elsevier Mosby, St. Louis, 2013, pp. 71-200
- 110.** da Silva, Dynamics EEG sas Signals of Neuronal Populations , In: Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. da Silva, Niedermeyer(szerk.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, 85-107.
- 111.** Fonyó Attila, Az idegrendszeri működés követése az elektromos jelek alapján In: Az orvosi élettan tankönyve [Internet] [Megnézve: 2014.09.23.] Megtalálható:
http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Elettan/ch10.html#id726629
- 112.** Deane Alban, Neurofeedback: Train Your Brain Waves to Treat Anxiety, ADHD & More [Internet] [Megnézve: 2015.03.23.] Megtalálható:
<https://bebrainfit.com/neurofeedback-brain-waves/>
- 113.** J. R Lewis, E. D. Oliver The Dream Encyclopedia Visible Ink Press, Canton, 2009. pp. 79.
- 114.** Andrew Michell, Understanding EMG OUP Oxford University Press, 2013, pp. 37-60
- 115.** C. Cirelli, G. Tononi, Sleep Genetics, In Encyclopedia of Behavioral Neuroscience G. Koob, M. Lee Moal, R. Thompson (szerk.) Elsevier, St. Louis, 2010., pp. 216-217.
- 116.** J.A. Hobson, R. Silvestri-Hobson Sleep: Medical disorders In Encyclopedia of Behavioral Neuroscience G. Koob, M. Lee Moal, R. Thompson (szerk.) Elsevier, St. Louis, 2010., pp. 227-237
- 117.** McCarley RW. (2007) Neurobiology of REM and NREM sleep. Sleep Med.;8(4):302-330.
- 118.** Carskadon, M. A., Dement, W. C. Normal human sleep: an overview. In: Principles and practice of sleep medicine, M. Kryger, T. Roth, W. C. Dement (szerk.) , Section 1: Normal sleep and its variations (szerk: T. Roehrs) Elsevier, St. Louis, 2005. 4, pp. 16-27.

119. Schredl, M. (2000). Body–mind interaction: Dream content and REM sleep physiology. *N Am J Psychol* . 2(1), 59-70.
120. Moser D, Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Loretz E, Boeck M, Kloesch G, Heller E, Schmidt A, Danker-Hopfe H, Saletu B, Zeitlhofer J, Dorffner G. (2009) Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. *Sleep*.;32(2):139-149.
121. Skeldon AC, Derks G, Dijk DJ. (2016) Modelling changes in sleep timing and duration across the lifespan: Changes in circadian rhythmicity or sleep homeostasis? *Sleep Med Rev*.;28:96-107.
122. Dijk DJ, Czeisler CA. (1995) Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci*.;15(5 Pt 1):3526-3538.
123. Kleitman N. (1982) Basic rest-activity cycle--22 years later. *Sleep*.;5(4):311-317.
124. *Alvásmedicina Szerkesztő: Szakács Zoltán Medicina Könyvkiadó várható megjelenés 2017 második félév*
125. Holst, S. C, Landolt, H.P. (2015) Sleep homeostasis, metabolism and adenosine. *Curr Sleep med Rep* 1(1),27-37.
126. Catcheside PG, Chiong SC, Mercer J, Saunders NA, McEvoy RD. (2002) Noninvasive cardiovascular markers of acoustically induced arousal from non-rapid-eye-movement sleep. *Sleep*.;25(7):797–804.
127. Madsen PL, Schmidt JF, Wildschiodtz G, Friberg L, Holm S, Vorstrup S, Lassen NA. (1991) Cerebral O₂ metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep. *J Appl Phys*.;70(6):2597–2601.
128. Kovacs GG, Botond G., Budka H. (2010) Protein coding of neurodegenerative dementias: the neuropathological basis of biomarker diagnostics. *Acta Neuropathol* 4: 389-408.
129. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. (1988) The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*.;11(6):512-519.

- 130.** Factor, S. A., McAlarney, T., Sanchez-Ramos, J. R., & Weiner, W. J. (1990). Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 5(4), 280-285.
- 131.** Smith MC, Ellgring H, Oertel WH. (1997) Sleep disturbances in Parkinson's disease patients and spouses. *J Am Geriatr Soc*. Feb;45(2):194-199.
- 132.** Tandberg, E., Larsen, J. P., Karlsen, K. (1998). A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord*, 13(6), 895-899.
- 133.** Stocchi, F., Barbato, L., Nordera, G., Berardelli, A., Ruggieri, S. (1998). Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol*, 245(1), S15-18.
- 134.** Várszegi Mária, Insomniák neurológiai vonatkozásai [Internet] [Megnézve: 2016.02.01]Megtalálható: http://neurology.pote.hu/neuro/modules/postgrad/data/081202_Varszegi_M.pdf
- 135.** Hertenstein, E., Tang, N. K., Bernstein, C. J., Nissen, C., Underwood, M. R., & Sandhu, H. K. (2016). Sleep in patients with primary dystonia: A systematic review on the state of research and perspectives. *Sleep Med Rev*, 26, 95-107.
- 136.** Tholfsen, L. K., Larsen, J. P., Schulz, J., Tysnes, O. B., Gjerstad, M. D. (2015). Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease. *Neurology*, 85(2), 162-168.
- 137.** Manni R, Terzaghi M, Sartori I, Mancini F, Pacchetti C (2003) Dopamine agonists and sleepiness in PD: review of the literature and personal findings. *Sleep Med.*;5:189–193.
- 138.** Zhang X, Sun X, Wang J, Tang L, Xie A. (2017) Prevalence of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) in Parkinson's disease: a meta and meta-regression analysis. *Neurol Sci*. 2017 Jan;38(1):163-170. doi: 10.1007/s10072-016-2744-1. Epub 2016 Oct 21. PubMed PMID: 27770275.
- 139.** J.Battista, R. Monderer, M. Thorpy Excessive Daytime Somnolence Associated with Parkinson's Disease In *Disorders of Sleep and Circadian Rhythms in Parkinson's Disease*, A.Videnovic, B. Högl(szerk.) Springer-Verlag, 2015.,107-116

- 140.** Santamaria, Joan, Subjective Assessment of Sleep and Sleepiness in Parkinson's Disease. In: Disorders of Sleep and Circadian Rhythms in Parkinson's Disease. Videnovic, Aleksandar, Högl, Birgit (Szerk.) Springer Vienna, 2015. pp 61-76.
- 141.** Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report on af American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999; 22: 667-89.
- 142.** Dibó György, Várszegi Mária, Klivényi Péter, Vécsei László Alvás zavar-mindvégig A Parkinson- kór egyik alaptünete , Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika , Alvásdiagnosztikai Centrum, Power Point előadás In Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság IX. kongresszusa 2013.11.15 (kézirat)
- 143.** Mahowald MW, Schenck CH., REM sleep parasomnias. In: Principles and practice of sleep medicine, Kryger MH, Roth T, Dement WC(szerk.) WB Saunders, Philadelphia, 2000: 724–741.
- 144.** Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. (2000) Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*;123:331–339.
- 145.** American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1997:177–180. [Internet] [Megnézve: 2015. 05. 09.]Megtalálható:
<http://www.onlinesleepclinic.co.uk/downloads/ICSD%20international%20classification%20of%20sleep%20disorders.pdf>
- 146.** Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, Parisi JE, Olson EJ, Petersen RC. (1998) REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology*;51:363–370
- 147.** Hendricks J, Morrison A, Mann G. (1982) Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res.* ;239:81–105

148. Jouvet M, Delorme F. (1965) Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Soc Biol.* ;159:895–899.
149. Lai Y, Siegel J. (1988) Medullary regions mediating atonia. *J Neurosci.*;8:4790–4796.
150. Lai Y, Siegel J. (1990) Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. *J Neurosci.*;10:2727–2734
151. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. (2010) A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.*;57(5):423-438.
152. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. (2001) Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology.* ;57(8):1392-1396.
153. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. (2010) Sleep Disturbances in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* ;25(Suppl 1):S117–122
154. Diederich NJ, Vaillant M, Mancuso G, Lyen P, Tiete J. (2005) Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. *Sleep Med.*;6(4):313–318.
155. Dhawan V, Healy G, Pal S, Ray Chaudhuri K. (2006) Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age and Ageing.*;35:220–228.
156. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. (2005) Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur.J Neurol*;12(3):99–207.
157. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer T, Yassouridis A, Trenkwalder C. (2000) Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep.* ;23(3):361-367.
158. Covassin N, Neikrug AB, Liu L, Corey-Bloom J, Loreda JS, Palmer BW, Maglione J, Ancoli-Israel S. (2012) Clinical correlates of periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.*;316(1-2):131-136.
159. Ondo, William G., *Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements in Parkinson's Disease Disorders of Sleep and Circadian Rhythms in Parkinson's Disease.* Aleksandar Videnovic, Birgit Högl (szerk.), Springer; Vienna, 2015.; pp. 159–171.

- 160.** M. Sobreira Neto, M. Pereira, E. Sobreira, R. França Fernandes, V. Tumas, A. Eckeli (2013) Obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease: preliminary results. *Sleep*, Vol.14 , e112
- 161.** Zeng J, Wei M, Li T, Chen W, Feng Y, Shi R, Song Y, Zheng W, Ma W. (2013) Risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 9;8(12):e82091.
- 162.** Arnulf I, Neutel D, Herlin B, Golmard JL, Leu-Semenescu S, Cochen de Cock V, Vidailhet M. (2015) Sleepiness in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Sleep*.; 38(10):1529-1535.
- 163.** Hunyadi Edit Érsék Katalin , Tamás Gertrúd Takáts, Annamária , Gulácsi,László Parkinson-kóros betegek betegségteher felmérése Magyarországon. In: Gondolatok közös javainkról. Válság az oktatásban? Oktatás a válságban! Budapesti Corvinus Egyetem Közgazdaságtudományi Kar, Budapest, 2010 pp. 162-178.
- 164.** M. Rozenfeld Olchik, A. Ayres M.Ghisi , A. F. Schumacher Schuh, C. R. Mello Rieder (2016) "The impact of cognitive performance on quality of life in individuals with Parkinson's disease." *Dement Neuropsychol* 10.4: 303-309.
- 165.** Kovács N., Aschermann Zs., Ács P., Bosnyák E., Deli G., Janszky J., Komoly S. (2010) Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés hatása az életminőségre, *Ideggyógyászati Szemle*; 67 (7-8)
- 166.** Morley D, Dummett S, Kelly L, Dawson J, Jenkinson C. (2015) Evaluating the psychometric properties of an e-based version of the 39-item Parkinson's Disease Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*.;13:5.
- 167.** Jenkinson C, Heffernan C, Doll H, Fitzpatrick R. (2006) The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): evidence for a method of imputing missing data. *Age Ageing*. ;35(5):497-502.
- 168.** Cummings JL. (1992) Depression and Parkinson's disease: A review. *Am J Psychiatry*; 149:443-454.
- 169.** Costa FH, Rosso AL, Maultasch H, Nicaretta DH, Vincent MB. (2012) Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*; 70:617-620.

170. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. (2008) A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*; 23:183-189.
 171. Christian E., Weintraub D. (2010) Is depression in Parkinson's disease (PD) a specific entity?. *J Affect Disord*.139.2 103-112.
 172. Vågerö, D (2000) Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 320: 1303-1307.
 173. Rihmer Z., Gonda, X., & Döme, P. (2014) Depression in Parkinson's disease. *Ideggyógyászati Szemle / Clinical Neuroscience*, 67(7-8), 229-236
 174. Visser M, Leentjens AF, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ (2006) Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21 (5):668–672
 175. Johns, M. W. (1993) Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea: the Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 103.1: 30-36.
 176. Kumar, Suresh, M. Bhatia, M. Behari (2003) Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Med* 4.4: 339-342.
 177. Pablo Martinez-Martin, Carmen Rodriguez-Blazquez, Maria João Forjaz (2007) Medical Measurement properties and hierarchical item structure of the Epworth Sleepiness Scale in Parkinson's disease. *JSleep Res.*;16:102-109.
 178. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Högl B, Trenkwalder C. (2002) The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*;73(6):629-635.
 179. Dhawan V1, Dhoat S, Williams AJ, Dimarco A, Pal S, Forbes A, Tobías A, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR. (2006) The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD). A comparative controlled
-

clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *J Neurol Sci.*; 248 (1-2):158-162.

- 180.** Suzuki K1, Miyamoto M, Miyamoto T, Tatsumoto M, Watanabe Y, Suzuki S, Iwanami M, Sada T, Kadowaki T, Numao A, Trenkwalder C, Hirata K. (2012) Nocturnal disturbances and restlessness in Parkinson's disease: using the Japanese version of the Parkinson's disease sleep scale-2. *J Neurol Sci.*; 318 (1-2):76-81.
- 181.** Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrate R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD; PRIAMO study group (2009) The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* Aug 15;24 (11):1641-1649.
- 182.** Schenck C, Mahowald M. (2002) REM sleep behavior disorder: Clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep.*;25:120–138.
- 183.** 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, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. (2007) Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain.*;130(Pt 11):2770-2788.
- 184.** de la Fuente-Fernandez R. (2013) A predictive model of neurodegeneration in idiopathic REM-sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord.*;19(11):1009–1012.
- 185.** Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, Parisi JE, Olson EJ, Petersen RC. (1998) REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology.*;51(2):363-370.

- 186.** Turner RS. (2002) Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder is a harbinger of dementia with Lewy bodies *J Geriatr Psychiatr Neurol.*;15:195–199.
- 187.** Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, Vilaseca I, Tolosa E. (2005) Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology.*;65(2):247-252.
- 188.** Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. (2006) Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.*;5(7):572-577.
- 189.** Boeve B, Silber M, Ferman T, Parisi E., Dickson D., Smith G.E., Lucas J., R.C. Petersen, REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Multiple System Atrophy. In: *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders.* ,Bédard, M.-A., Agid, Y., Chouinard, S., Fahn, S., Korczyn (szerk.). Humana Press; Totowa: 2003. pp. 383–397.
- 190.** D.O. Claassen, , K.A. Josephs, J.E. Ahlskog, M.H. Silber, M. Tippmann-Peikert, B.F. Boeve (2009) REM sleep behavior disorder may precede PD, DLB, or MSA by up to half a century. *Neurology.* 2010 Aug 10; 75 (6): 494–499.
- 191.** Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. (1986) Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*;9:293–308.
- 192.** M. Baba, S. Nakajo, P. H. Tu, T. Tomita, K. Nakaya, V. M. Lee, J. Q. Trojanowski, T. Iwatsubo (1998) Aggregation of alphasynuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol*; 152:879–884.
- 193.** Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. (2001) Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord*;16:622–630.

194. Hardy J, Gwinn-Hardy K. (1998) Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science*;282:1075–1079.
195. Sforza E, Krieger J, Petiau C. (1997) REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Med Rev*;1(1):57-69.
196. Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, Lugaresi E, Cortelli P. (1997) REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*;48: 1094–1097.
197. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. (1996) Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology*;46:388-393.
198. Devnani P, Fernandes R. (2015) Management of REM sleep behavior disorder: An evidence based review. *Ann Indian Acad Neurol*. Jan-Mar;18(1):1-5.
199. Hickey MG, Demaerschalk BM, Caselli RJ, Parish JM, Wingerchuk DM. (2007) "Idiopathic" rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder is associated with future development of neurodegenerative diseases. *Neurologist*.;13(2):98-101.
200. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. (2003) REM behavior disorder (RBD): delayed emergence of Parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum and maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep*, 26 (suppl): A316.
201. B.F. Boeve- M.H. Silber- T.J. Ferman- S.C. Lin- E.E. Benarroch- A.M. Schmeichel, J.E. Ahlskog, R.J. Caselli, S. Jacobson, M. Sabbagh, C. Adler, B. Woodruff, T.G. Beach, A. Iranzo, E. Gelpi, J. Santamaria, E. Tolosa, C. Singer, D.C. Mash, C. Luca, I. Arnulf, C. Duyckaerts, C.H. Schenck, M.W. Mahowald, Y. Dauvilliers, N.R. Graff-Radford, Z.K. Wszolek, J.E. Parisi, B. Dugger, M.E. Murray (2013) Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder *Sleep Med*. 14(8):754-762.

- 202.** Umesh Vyas, Rose Franco (2012) REM Behavior Disorder (RBD) as an Early Marker for Development of Neurodegenerative Diseases , BJMP 2012;5(1):a506
- 203.** Barbé, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AG. (1998) Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. Am J Respir Crit Care Med.;158(1):18-22.
- 204.** Smolensky MH, Di Milia L, Ohayon MM, Philip P. (2011) Sleep disorders, medical conditions, and road accident risk. Accid Anal Prev.;43(2):533-548.
- 205.** Turkington P.M, Sircar M., Allgar V., Elliott M. W. (2001) Relationship between obstructive sleep apnoea, driving simulator performance, and risk of road traffic accidents. Thorax; 56:800–805.
- 206.** Walter T., McNicholas, , Rodenstein D. (2015) Sleep apnoea and driving risk: the need for regulation. Eur Respir Rev; 24: 602–606.
- 207.** New Standards and Guidelines for Drivers with Obstructive Sleep Apnoea syndrome. Report of the Obstructive Sleep Apnoea Working Group. Brussels, 2013. [Internet] [Megtekintés: 2015.04.30.] Megtálalató: https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/roadsafety/files/pdf/behavior/sleep_apnoea.pdf
- 208.** Szakács Zoltán: Az obstruktív alvási apnoé szindróma (OSA) definíciója és diagnózisa, In: Obstruktív alvási apnoe szindróma a házi orvosi gyakorlatban, Szakács Zoltán, Torzsa Péter (szerk.), Budapest, SpingMed kiadó,2017 pp. 19.
- 209.** Szakács Zoltán Alvási apnoe szindróma és a gépjárművezetés gyakorlati kérdései – előadás, elhangzott: 2016. február 27. én az SE-TK/2016.I/00184OFTEX számú Foglalkozás-egészségügyi Szakmai Továbbképzésen (kézirat)
- 210.** Kövesné Gilicze É. (2003) A globalizáció hatása a városi közlekedési rendszer fejlesztésére, Városi Közlekedés, 43. évf.2. szám pp. 61-65
- 211.** Eurobarometer: Attitudes on issues related to EU Transport Policy Analytical Report 2007 July. 19[Internet] [Megnézve:2016.07.28.] Megtálalható: http://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/flash/fl_206b_en.pdf

- 212.** Pálfalvi J. (2003) Egyéni közlekedési szokások Magyarországon és az Európai Unióban. Közlekedéstudományi Szemle, 5. szám, pp. 187–200. és 6. szám, pp. 201–213.
- 213.** KTI: Korszerű közlekedési hálózat fenntartási, üzemeltetési és finanszírozási egyensúlyának kutatása. KOZ-00028/03 számú kutatás. Témavezető: Pálfalvi J. Budapest, 2003–2004.
- 214.** Allart, E. Having, Loving, Being: An Alternative to the Swedish Model of Welfare Research. In: The Quality of Life. Nussbaum, Sen (szerk.), Clarendon Press, Oxford, 1993. pp. 293-312
- 215.** Meindorfner C, Korner Y, Moller JC, Stiasny-Kolster K, Oertel WH, Kruger HP. (2005) Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord*;20:832–842.
- 216.** American Medical Association, National Highway Traffic Safety Administration. (2012) Physician's guide assessing counseling older drivers [Internet] [Megnézve: 2015.09.27.] Megtalálható: https://www.nhtsa.gov/staticfiles/nti/older_drivers/pdf/811298.pdf
- 217.** National Highway Traffic Safety Administration .Driver Fitness Working Group of the American Association of Motor Vehicle Administrators (AAMVA). Driver fitness medical guidelines [Internet] [Megnézve: 2015.09.27.]Megtalálható: https://ntl.bts.gov/lib/31000/31100/31148/6061_MedicalReviewGuide_10-1_v2a.pdf
- 218.** Caruso G, Dawson J, DeLuca J, Marcotte TD, Rizzo M. Opinions of expert panel: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and commercial motor vehicle driver safety. Federal Motor Carrier Safety Administration, [Internet] [Megnézve:2015.09.27.]Megtalálható: https://www.fmcsa.dot.gov/sites/fmcsa.dot.gov/files/docs/PD_MS_MEP_Opinions_09212009.pdf

8. Publikációs jegyzék

8.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

1. Nóra Pető, Terézia Seres, Zoltán Szakács, Veronika Fáy, Jelena Karaszova, Andrea Kontra, Olivia Lalátka, Gyula Domján

Evaluation of the Brussels Questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea syndrome

NEW MEDICINE 21:(1) pp. 3-7. (2017)

2. Seres Terézia, Csóka Mária, Szakács Zoltán, Kellős Éva, Pető Nóra, Kontra Andrea, Domján Gyula

Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőség vizsgálata szubjektív mérőeszközökkel

IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY / INFORMATIKA, ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN 16:(7) pp. 27-30. (2017)

3. Terézia Seres, Zoltán Szakács, Nóra Pető, Éva Kellős, Veronika Fáy, Jelena Karaszova, Andrea Kontra, Olivia Lalátka, Gyula Domján

Sleep-related breathing disorders in Hungarian patients with Parkinson's disease

NEW MEDICINE 21:(1) pp. 8-13. (2017)

4. Csóka Mária, Molnár Sándorné, Kellős Éva, Domján Gyula

Problémamegoldó ápolási-gondozási modell Parkinson-kórban

ORVOSI HETILAP 157:(22) pp. 855-868. (2016)

5. Seres Terézia, Szakács Zoltán, Kellős Éva, Simon Márta, Terray Horváth Attila, Fáy Veronika, Karaszova Jelena, Kontra Andrea, Lalátka Olivia, Csóka Mária, Domján Gyula

Research on ropinirole treatment of restless leg syndrome

NEW MEDICINE 20:(2) pp. 42-52. (2016)

6. Zoltán Szakács, Terézia Seres, Éva Kellős, Márta Simon, Attila Terray Horváth Attila, Veronik Fáy, Jelena Karaszova, Andrea Kontra, Livia Lalátka, Mária Csóka Mária, Gyula Domján

Prevalence of REM behavioral disorder and REM sleep without atonia in patients suffering from Parkinson's disease

NEW MEDICINE 20:(3) pp. 86-91. (2016)

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönetem szeretném kifejezni téma vezetőmnek Prof. Dr. Domján Gyulának a disszertáció elkészítésében nyújtott komoly segítségért.

Köszönetem fejezem ki Dr. Kovalszky Ilonának a sok-sok segítségért, hasznos tanácsokért.

Köszönettel tartozom Dr.Szakács Zoltánnak, hogy engedélyezte, a Neurológiai osztályon és az alváslaborban végezhessem kutató munkám. Tapasztalatával tudásával fáradtságot, időt, energiát, nem kímélve, néha még betegen is segítette, támogatta munkám.

Köszönöm a Neurológiai osztály és alváslabor minden dolgozójának segítő együtt működését, kiemelten Dr. Pető Nóra osztályos orvosnak, és Hajdu Miklós statisztikusnak.

Köszönöm Dr. Fáy Veronikának, Dr. Karaszova Jelenának, és barátnőmnek Kontra Andreának, segítő együtt működésüket, tanácsaikat.

Köszönöm Csóka Máriának a cikkek megírásában, megjelentetésében, nyújtott segítségét, az útba igazításokat, és a mesteri közreműködését.

Köszönöm könyvtárosaink segítségét Editkének, Gizikének.

Köszönetem fejezem ki barátnőmnek Kellős Évának segítő együtt működéséért, bátorító szavaiért, kritikaiáért.

Köszönettel tartozom páromnak, Páskuly Józsefnek, gyermekeimnek, Molnár Mariannának, Molnár Sándornak, és mégegyszer Dr. Szakács Zoltánnak támogató, bátorító, segítségnyújtásukért.

10. Mellékletek

1. sz. melléklet:	Parkinsonos betegek életminőség kérdőíve (PDQ-39)
2. sz. melléklet:	Parkinson's Disease Sleep Scale – II. (PDSS-II)
3. sz. melléklet:	Epworth Aluszékonyság Kérdőív Epworth Sleepiness Scale (ESS)
4. sz. melléklet:	Beck – Depressziós Skála (BDI) rövidített változat
5. sz. melléklet:	Módosított Hoehn-Yahr Skála (HY)
6. sz. melléklet:	EuroQol VAS
7. sz. melléklet:	Apnoe-Hypopnoe Index (AHI)
8. sz. melléklet:	Kérdőív az OSAS kockázatának elbírálására (Brüsszeli Kérdőív)
9. sz. melléklet:	MDS-UPDRS