

# **A Parkinson-kórban szenvedő betegek megváltozott életminősége, alvásvizsgálataik**

Doktori tézisek

**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, DSc., professzor emirátus  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Erdős Erika, Ph.D., főiskolai docens  
Dr. Pálfı Erzsébet, Ph.D., főiskolai docens

Budapest

2017

## **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 Parkinson- betegséget választottam.

Az Európai Unió 2010-2020 közötti akcióprogramja az aktív idősödést célzó beavatkozásokat segítő folyamatait megismerve, a Magyarországon élő Parkinson- kórban szenvedő betegek életminősége került kutatásom fókuszába.

Az életminőséget, és ezt befolyásoló tényezők között külön kiemelten vizsgáltam az alvást, az aktivitást, a közösségi életben való részvételt, továbbá a gépjárművezetés lehetőségét Parkinson-kórban szenvedő betegek körében, akiknél társbetegségeként jelentkezik az Obstruktív Alvási Apnoe Szindróma OSAS.

### **Az egészség életminőség fogalma.**

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.”

### **Az életminőség (Quality of life) fogalma**

Értekezésem, a Parkinson-kórban, szenvedő betegek életminőségét vizsgálja, ezért az életminőség definiálása, annak 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.”

Általános megközelítésben elmondható, hogy az egyén (vagy népesség, népesség csoport) „jól-lét” érzésének fokmérője a különböző számukra fontos testi és lelki aspestusok mentén figyelembe veszi az életminőség objektív és szubjektív vetületeit is.

## Célkitűzések:

1. Az értekezésem célja a Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségének komplex értelmezése, különös tekintettel az alvászavarokból eredő problémákra és azok megoldási lehetőségeire.
2. Az életminőség vizsgálatával felhívni a figyelmet a Parkinson-kórban jelentkező nem-motoros tünetek fontosságára és az egyén életminőségére gyakorolt hatásaira.
3. 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.
4. A Parkinson-kórhoz társuló alvászavarok az éjjeli tüneteken keresztül (inszomnia, atónia, violens mozgások az alvás során), nappali tüneteket okozhatnak, nappali aluszékonyság, hangulat zavar formájában, igen erőteljes életminőség romlást idézhetnek elő.
5. Az alvásvizsgálat létjogosultságának alátámasztása, a Parkinson-kór korai diagnosztizálásában.
6. A megfelelő gyógyszeres kezelés, beállítás és a megfelelő gyógyszereszedés jelentőségének hangsúlyozása, a gyógyszerek által kifejtett optimális hatás elérése, Parkinson-kór progressziójának késleltetése érdekében.
7. A brüsszeli törvény, és az általuk kidolgozott kérdőív alkalmazása, mennyire érinti Parkinson-kórban és OSAS-ban szenvedő betegek életminőségét, a mindennapi életvitelüket, az esetleges jogosítvány elvesztése milyen mértékben változtatja meg.

## **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.

## **Kutatásaim helyszíne**

Kutatásaimat Budapesten, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Neurológiai Osztályának önálló szervezeti egységként működő Alvásdiagnosztikai laboratóriumában végeztem. Kutatómunkám Dr. habil Szakács Zoltán PhD orvos ezredes, neurológus, szomnológus, licenz 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 alvászavarral egészül ki, mely a problémák alaposabb feltárását, megismerését szolgálja.

A Parkinson kórban szenvedő betegek körében tudomásunk szerint, hazánkban még nem folytattak életminőségi, epidemiológiai, gazdasági, valamint alvászavarral kapcsolatos mélyreható kutatást.

## **Módszerek**

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.

A valószínűségi mintavételi eljárások közül a több lépcsős mintavételt alkalmaztuk. 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, betegségük 5-10 évnél régebben diagnosztizált.

A Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségének vizsgálata, **szubjektív** (strukturált klinikai kérdőívekkel), illetve **komplex**, szubjektív és objektív (strukturált klinikai kérdőívekkel, és poliszomnográfias készülékkel) mérőeszközökkel, történt.

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.

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

Adatok elemzése R programmal, és a box-plot analízis SPSS programmal készült.

**Vizsgálataink során az antiparkinson szerek alvásra gyakorolt hatását figyelembe vettük.**

**Az antiparkinson szerek alvásra gyakorolt hatása.**

**Az antiparkinson szerek, az alvás és ébrenlét ciklust megzavathatják.**

**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 aluszékonytságot fokozza.

**Anticholinerg szerek:** REM alvás emelkedik, REM látencia csökken.

**MAO és COMT inhibitorok:** REM alvást növelik, nappali vigilanciát növelik.

**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 fragmentáció korai jel.

    ébrenlét az ágyban töltött idő 30-40%-a

    felébredés 2-5

6. Alvási orsószáma és az SWS időtartam csökken.

7. REM alvás és REM látencia csökken.

8. Arousal index emelkednek.

## Eredmények

Kutatásunk tárgyának az elsősorban idősödő korosztályt érintő neurodegeneratív betegségek közül az életminőséget negatív irányba befolyásoló Parkinson-kórt választottuk. A Parkinson kóros betegek életminőségének vizsgálatát, és az egyes vizsgálati részek közötti korrelációk megállapítását tűztük ki célunknak, tekintettel arra, hogy, a típusos, motoros 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. Az alvás és ébrenlét zavarai a Parkinson-kóros betegek 60-98%-ában fordulnak elő. Ezen kórállapotok súlyosságát és természetét vizsgáló kutatások nagyobb részét antiparkinson gyógyszereket szedő betegek körében végezték, így a terápia mellékhatásai is befolyásolták az alvászavarok valódi megjelenését. Az alvászavarok széles skálája figyelhető meg Parkinson-kórban, előfordulnak insomniák, parasomniák ill. hypersomniák.

Az insomnia fő tünetei az átváltsi nehezítettség, nycturia, REM alvászavar (rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD), éjszakai görcsök, akinesia, és a tremor. A hypersomnia előfordulási gyakorisága antiparkinson szert nem szedő Parkinson-kóros betegnél az egészséges kontrollcsoportnál mért értékkel összevethető. Néhány vizsgálat a Parkinson-kórban előforduló független jelenségnek tarja a hypersomniát, mely nem függ össze az éjszakai alvásminőséggel vagy a terápiával. A parasomniák a Parkinson-kór korai stádiumában elsősorban REM alvászavar formájában jelennek meg ez előre jelezheti a Parkinson-kór későbbi kialakulását. Az alvászavar gyakori tünet és szignifikánsan rontja a Parkinson-betegek életminőségét.

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.

A Parkinson-kórral járó neurodegeneratio érintheti az alvásszerkezetet meghatározó REM-on és REM-off sejtcsoportokat is, melyek működészavara alvásfragmentáció, csökkent alváshatékonyság, csökkent mennyiségű mélyalvás és REM alvás, valamint REM alvás alatti



viselkedészavar (REM Sleep Behavior Disorder, RBD) képében jelentkezhet. A REM viselkedészavar (REM Behavior Disorder=RBD), olyan primer alvásbetegség, amelyet REM alvás során harántcsíktolt 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 polyszomnográfias leleteiben gyakran találkozunk fokozott az állizomzatának növekedéssel, a végtagok mozgásával, rángatózásával a REM alvás idején. 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 primer 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 jelentkezhetnek. Ritkán azonban csak heti, vagy havi egy alkalommal.

A diagnózis felállításához szükségünk van polyszomnográfias 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 évekkel 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. 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.

Az RBD-ben szenvedő betegek többsége, 87-90%- a idős férfi. Ezek a betegeket súlyos sérüléseket okozhatnak mind maguknak, mind az hálótársuknak. Az RBD a synucleinopathiáknak nevezett neurodegeneratív betegségekhez társítható. Számos leírásra került esetben az RBD tünetei már 3-13 évvel a Parkinson-betegség indulása előtt megjelentek. 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.

Vizsgálatunk során (n=50) nem szelektált Parkinson kóros beteg komplex életminőség vizsgálatát végeztük el. A mintavétel random módon zajlott, az ország különböző pontjairól,

városaiból a kórházban megjelent, Parkinson-kórban szenvedő betegek lekérdezésével. A vizsgálatba kerülésnek előzetes kiválasztási kritériumai vagy paraméterei nem voltak. A kutatásban 31 férfi és 19 nő vett részt, átlagos életkoruk  $75,9 \pm 11,8$  év; átlagos Hoehn-Yahr stádium  $1,9 \pm 0,8$ . 5-10 évnél régebb óta betegek száma 48 fő; juvenilis PD-ben 2 fő (41 és 47) éves férfibeteg szenved, betegségük két évnél rövidebb ideje kezdődött. Az anonim vizsgálati alanyok írásbeli beleegyezésüket adták a vizsgálat elvégzésére és az eredmények tudományos célú felhasználására. A vizsgálat során három, széles körben elfogadott kérdőívet alkalmaztunk. 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.

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 és a, 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.

Poliszomnográfias vizsgálataink során 32 betegnél találtunk apnoés és hypopnoés epizódokat. Az OSAS 64%-os gyakoriságát észleltük (32 beteg). A súlyos, közepsúlyos és enyhe OSAS prevalenciája 22%, 32% illetve 10% volt. A közepsúlyos 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 ( $p=0,05$ ). Az apnoésok leggyakoribb tünete a horkolás volt (78%), 80%-os szenzitivitás mellett. A hálótárs által megfigyelt légzéskimaradás volt a legspecifikusabb tünet (92%).

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 szerettem volna rámutatni arra, hogy a Parkinson-kórban szenvedő betegek a testi kényelmetlenségek és az aktivitás szintjének lecsökkenése mellett a lehangoltsággal, depresszióval is küzdenek. A Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségének javításában kiemelt helyen szükséges 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-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 colinerg neuronok 40%-os csökkenése, a Levy testek megjelenése az alsó agytörzsben és a pedunculo pontin tegmenatalis magban egyértelműen rámutat a REM alvás befolyásolásának zavarára.

Az OSAS Parkinson-kóros betegek körében is jelentős kórállapot. Ezen populáción belül az idős betegek körében nagyobb valószínűséggel fordul elő. Az apnoés Parkinson-betegek a nem apnoésokhoz képest nagyobb nappali aluszékonytságot mutatnak. Legszenzitívebb tünetük a horkolás, a legspecifikusabb tünetük pedig a hálótárs által megfigyelt légzéskimaradás. Az EU Driving License Comitte Obstruktív Alvási Apnoe Munkacsoportja 2013-ban, kidolgozták a Brüsszeli Kérdőívet. 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. Felmérések alapján elmondható, hogy a személygépkocsi használat a népesség életvitelében, életminőségében jelentős szerepet játszik. Célunk, hogy a Parkinson-kórban jelen lévő OSAS prevalencia kutatását a személygépjármű vezetői engedéllyel rendelkező Parkinson betegek körében végezzük 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 Hoehn-Yahr 2-es,3-as, stádiumában lévő betegek körében szignifikánsan magasabb az ütközéses balesetek száma, egy retrospektív felmérés alapján.

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

multidiszciplinális elbírálást, hozzá járul, hogy a betegek gépjárművezetésével kapcsolatos rizikótényezői objektív megítélési szempontok alapján kerüljenek elbírálásra, elősegíti a biztonságos közlekedést, ezáltal csökkenthetjük a közúti balesetek számát.

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

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

## 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 alkalmaztuk a szubjektív és objektív mérőeszközöket. Az ESS, és a PDSS, 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 alvászűrésztetést igazolt. A nemzetközi irodalommal összevetve, a Parkinson- kóros betegekben az ESS eredmény  $4,9 \pm 3,63$ , míg egészségesekben  $2,7 \pm 2,54$  volt. ( $p < 0,05$ ). Míg más kutatásban 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 poliszomnográfias leleteiben gyakran találkozunk az állizomzatának, fokozott növekedéssel, 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 atóniában, 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, közepsúlyos és enyhe OSAS prevalenciája 22%, 32% illetve 10% volt. A közepsúlyos 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.**

## **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 pedunculopontin 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 RWA kockázati tényezőként való elismerésére szeretném felhívni a figyelmet, amely fontos lehet az olyan hosszú lappangási idővel bíró betegségek esetén, mint a Parkinson kór. Az RWA-ban 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 elsőbből 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 multidiszciplinális 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.

## Saját publikációk jegyzéke

### 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. Terézia Seres, Zoltán Szakács, Éva Kellős, Márta Simon, Attila Terray Horváth, Veronika Fáy, Jelena Karaszova, Andrea Kontra, Olívia Lalátka, Mária Csóka, Gyula Domján Research on ropinirole treatment of restless leg syndrome

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

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

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)