

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

Doktori Tézisek

**Dr. Papp Anikó**

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető:

**Dr. Szűcs Anna**, Ph.D., med. habil., főorvos

Hivatalos bírálók:

**Dr. Farkas Kinga**, Ph.D., adjunktus

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

A komplex vizsgabizottság elnöke:

**Dr. Kovács Tibor**, Ph.D., med. habil, egyetemi docens

tagjai:

**Dr. Bokor Magdolna**, Ph.D., c. egyetemi docens

**Dr. Hidasi Zoltán**, Ph.D., egyetemi docens

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

Budapest

2023

## 1. Bevezetés

A Parkinson-kór (PK) a leggyakoribb mozgászavarral járó neurodegeneratív kórkép, előfordulási gyakorisága 8-18,6 fő/ 100.000 /év, prevalenciája a korral nő. Jellemző klinikai motoros tünetei a nyugalmi tremor, rigor, bradykinesia és a betegség későbbi stádiumában megjelenő tartási instabilitás. Korábban a Parkinson betegségekre, mint mozgászavarra tekintettek, de napjainkban a társuló, vagy sok esetben a motoros tüneteket megelőző nem-motoros tünetek alapján összetettebb betegségnek tartjuk. A számos nem-motoros tünet közül kiemelendő a késői stádiumra jellemző, több funkciót érintő major kognitív deficit és az alvászavar. A klinikai motoros tünetek dominanciája alapján különítették el a tremor-domináns (TD) és nem tremor-domináns formákat, mely utóbbiba tartozik az akinetikus rigid (AR), valamint a posturalis instabilitással és járászavarral járó altípus.

A PK a neurodegeneratív, ún. konformációs betegségek körébe tartozik, melyek alapja egy normálisan meglévő fehérjének a térszerkezeti (konformációs) megváltozása, mely az idegsejtek pusztulását idézi elő. PK-ban a citoplazmatikus, alpha-synucleint tartalmazó fehérjeaggregátumokat Lewy-testeknek nevezzük. Korábban úgy vélték, a PK a substantia nigra dopaminerg sejtjeinek károsodása által okozott motoros tünetek megjelenésével kezdődik, de Braak felfedezéseinek köszönhetően ma már tudjuk, hogy ekkor a patológiai folyamat már előrehaladott

stádiumban (Braak 3-4. st.), a korai stádiumokra döntően a nem-motoros tünetek megjelenése jellemző. Braak szerint a betegség a szaglóiidegen keresztül indul, majd lassan terjed az agy-gerincvelői folyadék segítségével rostralisán az agykéreg irányába (6 stádiumon keresztül).

A betegség biztos diagnózisát csak a központi idegrendszer patológiai vizsgálatait követően lehet megállapítani, így élőben klinikai diagnózist állítunk fel. A jelenlegi klinikai diagnosztikai kritériumrendszer a motoros tünetek meglétéén alapul, a nem-motoros tünetek megerősítő tényezőként szerepelnek a kritérium rendszerben, így a korai pre-motoros szakban csak a nem-motoros tünetek alapján a betegség klinikai diagnózisa nem állapítható meg. A betegség oki kezelése napjainkig még nem ismert, egyelőre a tünetek mérséklésére irányuló tüneti kezelés alkalmazható.

A több funkciót érintő major kognitív deficit megjelenése az előrehaladottabb kórképre jellemző, a korai betegségszakaszban minor kognitív érintettség (frontális egzekutív diszfunkció) figyelhető meg. Az alvászavarok a Parkinson betegek legalább kétharmadát érintik, legtöbbször a klasszikus motoros tünetek megjelenését évekkal megelőzik, gyakoriságuk és súlyosságuk a betegség előrehaladtával nő. Kialakulásukért több tényező tehető felelőssé, de önmagában az alapbetegséget okozó patológiai elváltozások oki szerepe is elégséges lehet.

Az alvás nem egy állandó folyamat, jellemző rá az alvástádiumok szervezett váltakozása, melyek az éjszaka során alvási ciklusokba rendeződnek. Az

egészséges alvásciklus gyors szemmozgással nem járó (NREM) és gyors szemmozgással járó (REM) fázisokból tevődik össze. Az alvás mellett, hogy fontos szerepe van számos fiziológiai folyamat normális fenntartásában, aktívan is részt vesz a memória konszolidációban, s ebben korántsem mellékes az alvásstruktúra minőségi összetétele. Az újonnan megszerzett információk reaktiválódnak a lassú hullámú alvás (LHA) során, majd stabilizálódnak a REM alvás alatt. Míg a REM alvás szerepe vitatott, ugyanakkor önálló fontosságát igazolják a nem deklaratív memória feldolgozásában, addig a NREM alvás aktív szerepet játszik mind a deklaratív és nem deklaratív memóriatartalmak konszolidációjában, melyben az alvási orsók központi szerepét feltételezik. Az alvási orsók a NREM alvásban megjelenő rövid, 0,5-2 s hosszúságú, 10-15 Hz frekvenciájú orsó alakú oszcillációs minták. Biológiai szerepük egyelőre nem teljesen tisztázott.

Számos korábbi vizsgálat alátámasztja, hogy az alvászavarok megléte mellett az alvás szerkezete, összetétele is megváltozik PK esetében, csökken a teljes alvásidő (TAI), a LHA és a REM alvás időtartama, ellenben nő a felületes alvás hossza. A részletesebb struktúra elemzést illetően azonban napjainkig kevés tanulmány áll rendelkezésre az alvási orsók tulajdonságainak megváltozásáról Parkinson betegek körében, mely eredmények ellentmondásosak. A REM alvás csökkenése, megváltozása még a major kognitív deficitet nem mutató Parkinson betegeknél is az alvás feltűnő és korai jelének tekinthető, melyet a REM és

NREM alvás szabályozó körök kulcsfontosságú agytörzsi magjainak korai érintettsége okoz. A REM alvásért felelős struktúrák károsodása okozta REM magatartászavar (RBD) a Parkinson betegek egyik jellegzetes nem-motoros tünete, mely a motoros szimptomákat akár 10-20 évvel is megelőzheti. Az RBD korai megjelenése nem csak a klinikai lefolyást súlyosbíthatja, de kimutatták, hogy az RBD-ben szenvedő Parkinson betegek idővel súlyosabb kognitív hanyatlást mutatnak, mint azok, akiknél ez nem áll fenn. Ez összességében felveti az alvás, különösen a REM alvás szerepét a kognitív funkciók fenntartásában Parkinson-kórban.

## 2. Célkitűzések

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

### 3. Módszerek

Klinikai vizsgálatunkat a budapesti Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet (korábban Országos Klinikai Idegtudományi Intézet) Neurológiai Osztályán végeztük 2016 és 2019 között. Vizsgálatunkba 30 általunk klinikailag PK-ral diagnosztizált beteget és 20 korban hasonló, de nem illesztett egészséges kontrollt (EK) vontunk be részletes klinikai kivizsgálást és tájékozott beleegyezést követően. A központi idegrendszer bármely egyéb betegsége, pl. daganat, fertőzés, kiterjedt érrendszeri elváltozások, idiopatiás epilepszia, egyéb neurodegeneráció valószínűsége, genetikai betegségek és súlyos autoimmun betegségek, alkohol- vagy kábítószerfüggőség, valamint egyéb senyvesztő betegség együttes fennállása kizáró ok volt mind a PK csoport, mind az EK csoport összeállításában.

A Parkinson betegek klinikai diagnózisának felállítására az aktuális klinikai diagnosztikai kritériumrendszert használtuk, melyet széleskörű kivizsgálási folyamat előzött meg. A klinikai előrehaladottság meghatározására a Hoehn-Yahr (HY) skálát alkalmaztuk, a motoros tünetek súlyosságát a Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale- III (MDS-UPDRS III) pontszáma alapján határoztuk meg. Kognitív felmérésre egységesen az Addenbrooke kognitív vizsgálat magyarra adaptált változatát használtuk (AKV). A hangulati panaszok feltárására a Beck depressziós kérdőív (BDI) magyar

változatát alkalmaztuk. Minden résztvevő esetében 24 órás, 18 csatornás (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2) ambuláns poligráfias Holter-EEG vizsgálatot végeztünk a standard 10-20-as elektróda-rendszer felhelyezésével, kiegészítve electrocardiográffal, elektrooculográffal és állra helyezett elektromyográffal (Morpheus Polysomnograph, Micromed S.p.A., Treviso, Olaszország). Vizsgálatunk első szakaszában az alvás makrostruktúra megváltozását, valamint annak a kognitív teljesítménnyel való összefüggéseit vizsgáltuk. A 24 órás EEG felvételek vizuális elemzéséhez a Fercio's EEG Plus Polysomnography programot használtunk. Az alvás stádiumbeosztáshoz bipoláris montázsban, egységesen 20 s hosszú szakaszokat vettünk alapul, majd az „American Academy of Sleep Medicine” (AASM) kritériumrendszerét alkalmaztuk. A 24 órás felvételeket végig analizáltuk, majd további részletes elemzésre 8 órás éjszakai alvás szakaszokat választottunk ki egységesen a reggeli ébredéstől visszaszámítva (teljes vizsgált idő = TVI). A PK csoportban kapott alvás paramétereket és az AKV pontszámokat az EK csoportban mért értékekkel hasonlítottuk össze. Ezt követően a AKV pontszámok és alvás paraméterek segítségével a kognitív teljesítmény és alvás közötti összefüggéseket vizsgáltuk a teljes mintában, valamint csoportok szerint. Kiegészítésként a PK csoporton belül a heteroanamnézis és alvás-EEG elemzése alapján elkülönítettük az RBD-ben szenvedő és azzal nem élő betegeket. Ezután csoportösszehasonlítást végeztünk az



alvási paraméterekre és kognitív eredményekre vonatkozóan a két csoportban. Megvizsgáltuk továbbá a mintánkban fellelhető egyes klinikai altípusok közötti esetleges eltéréseket.

Vizsgálatunk második szakaszában az alvási orsó paramétereinek megváltozását vizsgáltuk. Alvási orsó elemzésre szintén a Fercio's EEG Plus Polysomnography programot alkalmaztuk, ehhez 20 PK és 18 EK megfelelő minőségű EEG felvételét választottuk ki. Az analízisre a korábbiakban kapott 8 órás éjszakai EEG felvételeket használtuk átlag-referencia montázsban. Először az EEG felvételek vizuális műtermékmentesítését végeztük 4s hosszú szakaszok szerint. A műtermékmentesített N2 és N3 szakaszokon automatizált alvási orsó elemzést futtattunk egyedileg illesztett orsódetektálási módszer (Individual Adjustment Method = IAM) segítségével, melynek lényege, hogy rögzített frekvencia tartományok helyett az orsókat az egyénre jellemző (individuális) amplitúdó és frekvencia tartományok alapján észleli. Külön vizsgáltuk a lassú és a gyors orsók tulajdonságait: az orsósűrűséget (orsó/perc), az orsóhosszt (s), a középamplitúdót ( $\mu V$ ), valamint az oszcillációs frekvenciát (Hz). A lassú és gyors orsók tulajdonságait külön-külön vizsgáltuk az egyes EEG csatornák felett (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F8, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4), majd azok típusos megjelenési helyén is. Így a lassú orsók jellemzőit a frontalis (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7 és F8) elvezetéseken, a gyors orsókét pedig a centro-parietalis (C3, C4, Cz, P3, P4, Pz) elvezetéseken átlagoltuk. Az alvási orsó paramétereket vizsgáltuk a N2+N3-ban, de

külön az N2 és N3 alvás szakaszokban is. A kapott értékeken csoportanalízist végeztünk, megvizsgálva ezzel a csoportok közötti különbségeket. Az orsó paraméterek és a kognitív teljesítmény között további összefüggéseket keresve korrelációs vizsgálatokat folytattunk a teljes mintában és külön a két csoportban is.

A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS Statistics 25.0 verzióját (IBM Corp., Armonk, NY, USA) használtuk. Az adatok eloszlását a Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével elemeztük. A demográfiai adatok csoportok közti összehasonlítására t-próbát alkalmaztunk a parametrikus eloszlást mutató, és Mann-Whitney U tesztet a nem-parametrikus eloszlást mutató változók esetében. A kategorikus változók összehasonlítására Khinégyszet próbát végeztünk. Az alvási EEG paraméterek csoportösszehasonlítására többváltozós általános lineáris modellt (General Linear Model = GLM) alkalmaztunk, melyet olyan kovariánsokkal súlyoztunk, mint az életkor, a nem, a BDI pontszám, a levodopa, ropinirol és benzodiazepin használat, valamint a társbetegségek megléte (magas vérnyomás, cukorbetegség), becsült marginális átlagokkal a legkisebb szignifikáns különbség (LSD) kiigazításával. A neuropszichológiai változók csoportösszehasonlítására szintén GLM módszert használtunk. A PK alcsoportjainak (RBD-vel és anélkül illetve klinikai fenotípus szerinti) csoportok közti elemzéséhez, tekintettel az alacsony esetszámra, Mann-Whitney U tesztet választottunk. Az alvási orsó jellemzőinek csoportösszehasonlítására szintén GLM módszert alkalmaztunk a fentiek szerinti súlyozó

tényezőkkal, egyes esetben az N1 és N2 százalékos arányával kiegészítve. Orsóelemzésünk során a nem-parametrikus eloszlást mutató változók esetében, annak céljából, hogy kovariánsokkal súlyozott GLM vizsgálatot végezhessünk, az adatokat logaritmikus transzformációval alakítottuk át. A hatásméret (effect size) meghatározásához a GLM-ben  $\eta^2$ -t (kis hatás  $<0,01$ , közepes hatás  $0,01-0,06$ , nagy hatás  $>0,14$ ), a Mann-Whitney U tesztben r-t (kis hatás  $<0,3$ , közepes hatás  $0,3-0,5$ , nagy hatás  $>0,5$ ), a t-próbában Cohen d értéket (kis hatás  $0,2$ , közepes hatás  $0,5$ , nagy hatás  $0,8$ ) számoltunk. Korrelációanalízisre a parametrikus eloszlást mutató változók esetén Pearson-módszert, a nem-parametrikus eloszlású változók esetében Spearman-módszert választottunk. Egyes esetben részleges korrelációs módszert is alkalmaztunk. Az ordinális adatok további részletes regressziós vizsgálatához ordinális logisztikus regressziós (OLR) módszert alkalmaztunk (generalizált lineáris modellben Wald Kí-négyzet statisztikát használva). A szignifikanciát  $p<0,05$ -nél állapítottuk meg.

#### 4. Eredmények

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

Az alvás makrostruktúra csoportok közötti vizsgálatának eredményei alapján a PK-ban az N3 alvás százalékos aránya szignifikánsan alacsonyabb volt ( $F=2,899$ ,  $*p=0,011$ ,  $\eta^2=0,427$ ), ugyanígy kevesebb volt a REM% ( $F=2,895$ ,  $*p=0,011$ ,  $\eta^2=0,427$ ), míg az N2% szignifikánsan magasabb volt ( $F=4,709$ ,  $*p<0,001$ ,  $\eta^2=0,548$ ) a kontrollokéhoz viszonyítva. Bár nem szignifikánsan, de a teljes alvási idő ( $F=1,859$ ,  $p=0,092$ ,  $\eta^2=0,323$ ) és az átlagos REM-periódus időtartama ( $F=1,925$ ,  $p=0,081$ ,  $\eta^2=0,331$ ) rövidebbnek, míg az elalvást követő ébren töltött idő hosszabbnak ( $F=1,676$ ,  $p=0,132$ ,  $\eta^2=0,301$ ) mutatkozott a betegek körében.

A két csoport kognitív teljesítményét összehasonlítva az AKV pontszám a Parkinson betegekénél szignifikánsan alacsonyabb volt ( $F= 8,573$ ,  $*p=0,005$ ,  $\eta^2=0,166$ ), ellenben az MMSE pontszámok nem különböztek a két csoportban ( $F=0,766$ ,  $p=0,386$ ,  $\eta^2=0,018$ ). Major kognitív deficit fennállására utaló pontszámcsökkenést betegeink esetében sem észleltünk. Az AKV részfeladatainak elemzése alapján a Parkinson betegek szignifikánsan alacsonyabb pontszámokat értek el a verbális fluencia feladatokban ( $F= 39,108$ ,  $*p=<0,001$ ,  $\eta^2= 0,47$ ), mind a fonémikus ( $F= 18,938$ ,  $*p<0,001$ ,  $\eta^2= 0,306$ ), mind a szemantikus verbális fluencia ( $F= 33,515$ ,  $*p<0,001$ ,  $\eta^2= 0,438$ ) alfeladat elvégzésekor a kontrollokhoz viszonyítva. A PK csoportban végzett részletes vizsgálatok alapján a napi levodopa dózis pozitívan korrelált a verbális fluencia során (*Spearman*  $r= 0,386$ ,  $p= 0,056$ ,  $R^2=0,155$ ; *OLR*:  $1,004$  [ $95\%CI: 1,000-1,007$ ]), valamint a fonémikus fluencia (*Spearman*  $r=0,372$ ,  $p=0,067$ ,  $R^2=0,128$ ; *OLR*: *Wald Ké-nyezet*=  $3,89$ ,  $*p=0,049$ , *OR*= $1,003$  [ $95\%CI: 1,000-1,007$ ]) során mért teljesítménnyel.

A különböző AKV részfeladatok pontszámai és az alvás paraméterek számmutatói közötti korrelációs vizsgálatok során a verbális fluencia esetében találtunk szignifikáns összefüggéseket. A teljes mintánkban vizsgálva ( $n=45$ ) az N2 fázis arányának növekedésével (*Spearman*  $r=-0,505$ ,  $*p<0,001$ ,  $R^2=0,223$ ) valamint a REM alvás arányának csökkenésével (*Spearman*  $r=0,425$ ,  $*p=0,004$ ,  $R^2=0,194$ ) egyaránt szignifikánsan alacsonyabb pontszámokat láttunk a verbális fluencia

részfeladatban. Szintén a teljes mintában vizsgálva (n=45) negatív korrelációt találtunk azN2 arány és a fonémikus (*Spearman*  $r=-0,468$ ,  $*p<0,001$ ,  $R^2=0,177$ ), valamint a szemantikus fluencia (*Spearman*  $r=-0,452$ ,  $*p=0,002$ ,  $R^2=0,174$ ) részpontok között; ezzel ellentétben pozitív korrelációt találtunk a REM arány és a fonémikus valamint a szemantikus fluencia részpontok között (*Spearman*  $r=0,428$ ,  $*p=0,003$ ,  $R^2=0,185$  az előbbiben, és *Spearman*  $r=0,364$ ,  $*p=0,014$ ,  $R^2=0,124$  az utóbbiban). Az egyes csoportokban ezen korrelációkat külön vizsgálva nem észleltünk szignifikáns korrelációt, a PK csoportban a fonémikus fluencia pontok és N2% (*Spearman*  $r=-0,278$ ,  $p=0,178$ ,  $R^2=0,045$ ) valamint a REM% (*Spearman*  $r=0,293$ ,  $p=0,155$ ,  $R^2=0,061$ ) között csak tendenciaszerű összefüggés mutatkozott. Figyelembe véve a dopamin fentebb részletezett esetleges hatását a fonémikus fluencia teljesítményre, a PK csoportban további OLR vizsgálatot végezve, a levodopa dózist súlyozóként használva az N2 aránya szignifikáns negatív korrelációt (*Wald Khi-négyzet*=4,192,  $*p=0,041$ ,  $OR=0,913$  [ $p5\%CI=0,836-0,996$ ]), a REM aránya pedig marginális szignifikáns pozitív korrelációt (*Wald Khi-négyzet*=3,517,  $p=0,061$ ,  $OR=1,104$  [ $95\%CI=0,996-1,224$ ]) mutatott a fonémikus fluencia teljesítménnyel.

20 Parkinson betegből 10 esetben állapítottuk meg RBD jelenlétét. Az alvásparaméterek csoportanalízise során az RBD+ Parkinson betegeknel szignifikánsan rövidebb N3 alvást mértünk ( $U=46,0$ ,  $Z=-0,302$ ,  $*p=0,049$ ,  $r=0,440$ ), az egyéb

alvásparaméterekben valamint a kognitív teljesítményben szignifikáns különbséget nem észleltünk. Az egyes Parkinson altípusok (TD és AR) csoportösszehasonlító vizsgálatai nem tártak fel szignifikáns különbséget sem az alvásparaméterek, sem a kognitív teljesítmény esetében.

A 8 órás éjszakai poligráfias EEG-felvételek automata orsódetektáló (IAM) elemzését követően a csoportösszehasonlítás során használva a súlyozó tényezőket nem találtunk szignifikáns eltérést a lassú vagy gyors orsó sűrűségében sem a teljes N2+N3 periódusban, sem az N2 és N3 szakaszokban. A lassú és gyors orsó hosszát illetően sem észleltünk szignifikáns különbséget. A közép amplitúdó értékeket összehasonlítva a gyors orsó esetében a Parkinson betegekben szignifikánsan alacsonyabb értékeket találtunk a kontrollokhoz viszonyítva mind az N2+N3 alvásban ( $F=3,798$ ,  $*p=0,003$ ,  $\eta^2=0,550$ ), mind külön az N2-ben ( $F=4,360$ ,  $*p=0,001$ ,  $\eta^2=0,618$ ) és N3-ban ( $F=3,716$ ,  $*p=0,003$ ,  $\eta^2=0,579$ ). A lassú orsók esetében nem észleltünk markáns amplitúdó eltérést. Az orsók oszcillációs frekvenciáját illetően nem észleltünk jelentős eltérést a két csoport között sem a gyors, sem a lassú orsók esetében.

Az orsóparaméterek és a kognitív teljesítmény közötti összefüggéseket megvizsgálva az EK csoportban az AKV pontszám negatív korrelációt mutatott a lassú orsó sűrűségével és hosszával az N2+N3 alvás alatt mérve (*Spearman*  $r=-0,544$ ,  $*p=0,019$ ,  $R^2=0,240$  és *Spearman*  $r=-0,624$ ,  $*p=0,006$ ,  $R^2=0,219$ ) és külön az

N2-ben is (*Spearman*  $r=-0,556$ ,  $p=0,017$ ,  $R^2=0,268$  és *Spearman*  $r=-0,594$   $p=0,009$ ,  $R^2=0,192$ ). Szintén egészségeseknél a hosszabb idejű lassú orsókhöz gyengébb teljesítmény társult a késleltetett felidézés részfeladatban mind az N2+N3-ban (*Spearman*  $r=-0,540$ ,  $*p=0,021$ ,  $R^2=0,193$ ), mind az N2 alvás során (*Spearman*  $r=-0,512$ ,  $p=0,030$ ,  $R^2=0,206$ ). Az EK csoportban emellett a gyors orsók percenkénti száma pozitívan korrelált a retrograd memória részfeladat során elért eredménnyel az N2+N3 alvásban (*Spearman*  $r=0,599$ ,  $*p=0,009$ ,  $R^2=0,292$ , *ORL: Wald Kí-négyzet*= 4,612,  $*p=0,032$ , *OR*= 3,030 [*95%CI*=1,102-8,332]) és az N3-ban is (*Spearman*  $r=0,668$ ,  $*p=0,002$ ,  $R^2=0,470$ , *ORL: Wald Kí-négyzet*= 7,028,  $*p=0,008$ , *OR*= 3,262, [*95%CI*=1,361-7,819]). A PK csoportban a gyors orsók közép amplitúdójának nagysága pozitívan korrelált az AKV pontszámmal N2 (*Spearman*  $r=0,484$ ,  $*p=0,031$ ,  $R^2=0,265$ ) és N3 alvásban is (*Spearman*  $r=0,656$ ,  $*p=0,002$ ,  $R^2=0,361$  az N3-ban). N3 alvásban vizsgálva nagyobb amplitúdó jobb memória teljesítménnyel társult (*Spearman*  $r=0,516$ ,  $*p=0,020$ ,  $R^2=0,235$ ), de egyértelmű kapcsolat feltételezhető a felidézés (recall) részfeladatban elért pontszám és az amplitúdó között is N2+N3-ban is (*Spearman*  $r=0,599$ ,  $*p=0,005$ ,  $R^2=0,426$ ), N2-ben (*Spearman*  $r=0,686$ ,  $*p=0,001$ ,  $R^2=0,50$ ) valamint az N3 alvás során is (*Spearman*  $r=0,818$   $*p<0,001$ ,  $R^2=0,516$ ). Szignifikáns korreláció mutatkozott az amplitúdó és a késleltetett felidézés között is, melyet az N2-ben (*Spearman*  $r=0,505$ ,  $*p=0,023$ ,  $R^2=0,186$ ), valamint az N3 alvásban is megfigyeltünk



(Spearman  $r=0,563$ ,  $*p=0,010$ ,  $R^2= 0,253$ ). A PK csoportban az RBD+ és RBD- alcsoportok közötti összehasonlító elemzés során a gyors és lassú orsókat illetően nem találtunk szignifikáns különbséget sem az N2+N3 alvásban, sem külön az N2-ban vagy N3-ban. A TD és AR altípusok összehasonlító vizsgálata esetében szintén nem tudtunk markáns eltérést igazolni a két csoportban megjelenő orsózási aktivitást illetően.

## 5. Következtetések

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

- Eredményeink hozzájárulhatnak az N2 alvás memória konszolidációban betöltött szerepének megerősítéséhez.
- Az így igazolt megváltozott alvásstruktúra javítására irányuló esetleges terápiás beavatkozásnak hatása lehet a későbbi kognitív hanyatlás megelőzésében PK-ban.

## **6. Új eredmények:**

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

## 7. Publikációk

### 7.1.1. *A disszertációhoz kapcsolódó közlemények jegyzéke*

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

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

### 7.1.2. *A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények jegyzéke*

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

Orbán-Szigeti, Papp, A.; Kamondi, A.; Szekeres, GY.T.: A meningitis carcinomatosa komplex megjelenése

ORVOSI HETILAP 162 : 43 pp. 1744-1748. 5 p. (2021)  
PMID: 34689135 DOI: [10.1556/650.2021.32175](https://doi.org/10.1556/650.2021.32175)

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

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

A. Papp, A. Horváth, D. Fabó, GG. Kovács, A. Kamondi, A. Szűcs N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Masking Creutzfeldt-Jakob Disease. EC Neurology 10.8 (2018): 653-657.  
<https://www.econicon.com/ecne/pdf/ECNE-10-00365.pdf>)