

**Az alvásfüggő légzészavar hatása a deklaratív és nem-
deklaratív emlékezeti folyamatokra gyermek- és
felnőttkorban**

Csábi, Eszter
Ph.D. Tézisfüzet

Szegedi Tudományegyetem

Pszichológia Intézet

Kognitív- és Neuropszichológia Tanszék

Supervisor: NÉMETH, Dezső PhD.

Szeged
2016

Összefoglalás

Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy az alvás szerepet játszik az emlékezeti konszolidációban azáltal, hogy ideje alatt olyan neurális változások következnek be az érintett agyi struktúrákban, melyek hozzájárulnak az emléknymok megszilárdulásához és hosszú távú rögzüléséhez. Keveset tudunk azonban arról, hogy az alvászavarok milyen hatással vannak a különböző emlékezeti komponensek működésére. Ezért disszertációmban négy olyan vizsgálatot mutatok be, amelyek az alvászavarok hatását vizsgálják eltérő emlékezeti rendszerek működésére felnőtt- és gyermekkorban. Az ötödik vizsgálat célja pedig az alvászavarok okozta kognitív funkcióromlás reverzibilitásának feltérképezése rövidtávú légsín terápias kezelést követően.

Az **első vizsgálatban** az alvászavar hatását vizsgáltuk a deklaratív és nem-deklaratív emlékezeti rendszerek működésére alvásfüggő légzésvizsgálatban (SDB – Sleep Disordered Breathing) szenvedő gyerekek körében. A **második vizsgálatban** pedig ennek a két típusú emlékezeti működésnek az alvás alatti konszolidációját szintén alvásfüggő légzésvizsgálatban szenvedő gyerekeknél. Eredményeink alapján az alvászavaros gyerekek alacsonyabb teljesítményt mutattak a deklaratív emlékezeti működésben az egészséges kontroll csoporthoz képest, azonban a nem-deklaratív emlékezeti működés megtartott. Az alvás alatti konszolidáció tekintetében intakt teljesítményt találtunk az alvásfüggő légzésvizsgálatban szenvedő gyerekeknél, mind a deklaratív, mind a nem-deklaratív emlékezetnél, illetve ez utóbbi emlékezeti komponens két aspektusa, az általános készségtanulás és a szekvencia-specifikus tanulás esetében is. A **harmadik vizsgálatban** a munkamemória és a nem-deklaratív emlékezeti működést vizsgáltuk felnőtt obstruktív alvási apnoés (OSA – Obstructive Sleep Apnea) betegek körében egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva. Nem találtunk különbséget az apnoés és a kontroll csoport között sem az általános készségtanulás, sem a szekvencia specifikus tanulásban, viszont a munkamemória teszteken az apnoés csoport lényegesen alulteljesített a kontroll csoporthoz képest. A **negyedik vizsgálatban** a nem-deklaratív emlékezeti működés alvás alatti konszolidációját vizsgáltuk szintén obstruktív alvási apnoe szindrómás betegek körében. Eredményeink azt mutatták, hogy a szekvencia-specifikus tanulás alvás alatti konszolidációjában nincs különbség az apnoés és a kontroll csoport között, azonban disszociációt találtunk az általános készségtanulásban a csoportok között. A kontroll csoport esetében javulás jelent meg estéről reggelre, amíg az apnoés csoportnál nem. Végül, az **ötödik vizsgálatban** az obstruktív alvási apnoe kezelésére alkalmazott légsín terápias kezelés hatékonyságát vizsgáltuk rövidtávon. Eredményeink alapján két és fél hónapos használatot követően jelentős javulás jelent meg az alvás alatti

légzésben, amely az alvásmintázat normalizálódását eredményezte. Ennek következtében csökkent a napközbeni aluszékonyosság. A kognitív funkciók tekintetében, javulást találtunk a komplex munkamemória, a rövid- és hosszú távú verbális és a rövidtávú vizuális emlékezeti működésben. Azonban, a kezelés ellenére a hosszú távú vizuális emlékezet romlást mutatott. A kezelés hatására javulás jelent meg az állapot szorongás szintjében, illetve tendencia szintű javulás mutatkozott a vonásszorongás szintjében. Mindemellett, összefüggést találtunk a mélyalvás és a végrehajtó funkciók között, valamint az alvás alatti hypoxiás epizódok mutatói, illetve a végrehajtó funkciók és az explicit emlékezet között.

Eredményeink hozzájárulhatnak ahhoz, hogy jobban megértsük az alvás szerepét az agy fejlődésében, illetve az emlékezeti reprezentációk hosszú távú rögzülésében. Mindemellett, mélyebben megérthetjük, hogyan változik az életkorral az alvás és emlékezeti folyamatok közötti kapcsolat. Kutatásaink lehetőséget adnak arra, hogy eredményeink által szofisztikáltabb, a klinikumban is használható diagnosztikus eszközöket hozzunk létre, illetve ennek révén egy pontosabb neuropszichológiai státuszt állítsunk fel, melyek egy hatékonyabb rehabilitációs program kidolgozásának első lépése lehet. Mindemellett eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy az alvás kevesebb szerepet játszhat az implicit folyamatokhoz kapcsolódó agyi struktúrák működésében.

Bevezetés

Napjainkra egyre nagyobb érdeklődés övezi az emlékezeti konszolidáció mögött meghúzódó mechanizmusok megértését, azaz, hogy az emlékezeti reprezentációk hogyan válnak egyre stabilabbá és ellenállóbbá az interferenciával és a felejtéssel szemben (Diekelman & Born, 2010). Egészséges résztvevőkkel végzett korábbi tanulmányok igazolták, hogy az alvás hozzájárul az emléknymok konszolidációjához a neurális plaszticitás fokozásával, stabilizálva ezzel az emlékezeti reprezentációkat. Ennek ellenére keveset tudunk arról, hogy az alvászavarok milyen hatással vannak a különböző emlékezeti rendszerek működésére és a konszolidációs folyamatra. Sőt, a meglévő kutatások ellenmondásos eredményeket mutatnak, ezért disszertációm célja az alvászavarok hatásának feltérképezése a deklaratív és nem-deklaratív emlékezeti rendszerek működésére és konszolidációjára gyermek- és felnőttkorban.

Kutatások célja

Kutatásaink célja annak feltérképezése, hogy az alvászavar milyen hatással van a különböző emlékezeti rendszerek működésére gyermek- és felnőttkorban. Az első vizsgálatban az alvásfüggő légzésvizavar hatását vizsgáltuk a deklaratív és nem-deklaratív emlékezeti rendszerek működésére alvásfüggő légzésvizavarban (SDB) szenvedő gyermekeknél. A második vizsgálatban pedig ugyanezen rendszerek alvás alatti konszolidációját vetettük össze SDB-s gyerekek és egészséges kontroll csoport estében. A harmadik vizsgálatban felnőtt obstruktív alvási apnoés (OSA – Obstructive Sleep Apnea) betegek esetében vizsgáltuk a kevesebb figyelmet igénylő implicit szekvencia-tanulást, illetve a több figyelmi forrást igénylő munkamemória teljesítményt, egészséges kontroll csoporthoz képest. A negyedik vizsgálatban szintén felnőtt OSA betegnél vizsgáltuk az implicit szekvencia-tanulás alvás alatti konszolidációját. Végül, az ötödik vizsgálatban az OSA kezelésére alkalmazott pozitív felső légúti nyomásterápia (légsín terápia) rövidtávú hatását vizsgáltuk az alvásmintázatra, az aluszékonyság szintjére, a kognitív funkciókra és a szorongásra.

Vizsgálat I.

Résztvevők és módszerek

A vizsgálatban 10 fő alvásfüggő légzésvizavarban (SDB) szenvedő gyermek (átlag életkor: 8.8 év, SD: 1.68; iskolázottság átlaga: 2.1 év, SD: 1.66: 5 fiú/ 5 lány) és 10 fő

egészséges kontroll személy (átlag életkor: 9.3 év, SD: 2.45; iskolázottság átlaga: 3.3 év, SD: 2.54; 7 lány/ 3 fiú) vett részt. A két csoportot illesztettük életkorban és iskolai végzettségben. A nem-deklaratív/ implicit szekvencia tanulás mérésére az Alternáló Szeriális Reakcióidő (ASRT-Alternating Serial Reaction Time Task) feladatot használtuk. A feladat során, egy stimulus (jelen esetben egy kutyafej) jelent meg a monitor képernyőjén lévő négy üres kör egyikén, a vizsgálati személy feladata pedig az volt, hogy az inger megjelenésekor megnyomja a megfelelő válaszgombot a lehető leggyorsabban (Howard & Howard, 1997). A deklaratív emlékezet mérésére a Szellemek háborúja tesztet alkalmaztuk, amelynek során a résztvevőknek egy történetet kellett végighallgatniuk, majd visszaidézni belőle minél több mindent azonnal, illetve késleltetve (Bartlett, 1932). A tesztek felvétele egy alkalommal történt este 19:00 és 21:00 óra között, mindkét csoport esetében.

Eredmények

Az SDB csoport szignifikánsan alacsonyabb teljesítményt mutatott a kontroll csoporthoz képest a deklaratív emlékezeti teljesítményben, azonban a nem-deklaratív emlékezeti működés megtartott volt. A nem-deklaratív emlékezet teljesítmény esetében, sem az általános készségtanulás, sem a szekvencia-specifikus tanulásnál nem találunk különbséget a csoportok között.

Vizsgálat II.

Résztvevők és módszerek

A vizsgálatban 16 fő SDB-s gyermeket (átlag életkor: 8.56 év, SD: 2.31; 6 lány/ 10 fiú) hasonlítottunk össze 16 fő egészséges kontroll személlyel (átlag életkor: 8.75 év, SD: 1.44; 8 lány/ 8 fiú). A csoportokat kiegyenlítettük életkor, nem és a szülők iskolai végzettsége alapján. A nem-deklaratív emlékezet mérésére az ASRT feladatot használtuk, a deklaratív emlékezet mérésére a Szellemek Háborúja tesztet. Két alkalommal történt a tesztfelvétel, az első mérésre (tanulási fázis) egy 19:00 és 21:00 óra között került sor, a második mérésre (teszt fázis) másnap reggel 7:00 és 9:00 óra között. A két tesztelés között eltelt idő mindkét csoport esetében 12 óra volt.

Eredmények

Habár az SDB csoport mind az esti, mind a reggeli tesztfelvétel során szignifikánsan rosszabbul teljesített a deklaratív feladaton, mint a kontroll csoport, az éjszakai konszolidáció tekintetében nincs különbség a csoportok között. A nem-deklaratív emlékezet esetében

szintén nincs különbség a csoportok között a konzolidáció mértékében, sem az általános készségtanulás, sem a szekvencia-specifikus tanulás tekintetében.

Vizsgálat III.

Résztevők és módszerek

A vizsgálatban 20 fő obstruktív alvási apnoe (OSA) szindrómás beteget (átlag életkor: 52.70 év, SD: 9.60; iskolázottság átlaga: 11.95 év, SD: 2.62, 3 nő/17 férfi) hasonlítottunk össze 20 fő egészséges kontroll személlyel (átlag életkor: 52.40 év, SD: 15.04, iskolázottság átlaga: 12.65 év, SD: 3.56, 5 nő/15 férfi, Apnoe-Hypopnoe Index (AHI) átlaga: 50.76 esemény/óra, SD: 22.20). A két csoportot illesztettük életkorban, iskolázottságban és nemben. A nem-deklaratív emlékezet mérésére ASRT feladatot használtuk, a munkamemória teljesítmény mérésére pedig a Hallási Mondatterjedelem tesztet (Janacsek et al., 2009). A tesztek felvételére egy alkalommal került sor, este 18:00 és 20:00 óra között, mindkét csoport esetében.

Eredmények

Nem találtunk különbséget az OSA és a kontroll csoport között a kevesebb figyelmi kapacitást igénylő általános készségtanulásban és szekvencia-specifikus tanulás esetében, azonban a több figyelmi forrást igénylő munkamemória feladaton az OSA csoport szignifikánsan rosszabb teljesítményt mutatott.

Vizsgálat IV.

Résztevők és módszerek

A vizsgálat során 17 OSA beteget (átlag életkor: 52.41 év, SD: 9.67; 2 nő/15 férfi) hasonlítottunk össze 17 egészséges kontroll személlyel (átlag életkor: 54.24 év, SD: 7.29). A csoportokat egyeztettük életkorban és munkamemória teljesítményben. Az implicit tanulás mérésére az ASRT feladatot használtuk. Mindkét csoport esetében két alkalommal történt tesztfelvétel, az első alkalom (tanulási fázis) este 19:00 és 20:00 óra között, a második alkalom (teszt fázis) másnap reggel 7:00 és 8:00 óra között. A két tesztfelvétel között mindkét csoport esetében 12 óra telt el.

Eredmények

Eredményeink alapján disszociációt találtunk az általános készségtanulás alvás alatt konzolidációjában az OSA és a kontroll csoport között. A kontroll csoport javulást mutatott

estéről reggelre, tehát begyorsultak a második tesztfelvétel alkalmával, azonban az OSA csoportnál nem találtunk ilyen offline javulást. Ezzel ellentétben az szekvencia-specifikus tanulás alvás alatti konszolidációjában nem jelent meg különbség a csoportok között.

Vizsgálat V.

Résztvevők és módszerek

Összesen 24 fő, korábban kezeletlen OSA beteg vett részt a vizsgálatban (átlag életkor: 53.21 év, SD: 12.11; iskolázottság átlaga: 12.17 év, SD: 2.20; 1 nő/15férfi). A csoport AHI átlaga: 54.07 esemény/óra (SD: 23.26) volt. A vizsgálat során mértük a rövid és hosszú távú verbális és vizuális memóriát, a végrehajtó funkciókat, a szorongás szintjét, valamint az alvás struktúrájának és az aluszékonyság szintjének változását. Összesen két neuropszichológiai mérés volt minden résztvevő esetében. Az első a diagnosztikus éjszaka előtt, a második pedig két és fél hónapos légsín terápiát kezelést követően. Ez alatt az idő alatt a betegek megközelítőleg 370 órát használták a készüléket. Az adatfelvételekre minden esetben este 19:00 és 20:00 óra között került sor.

Eredmények

Két és fél hónapos légsín terápiás kezelést követően szignifikáns javulást találtunk az alvás alatti légzés eseményekben, azaz csökkent a hypoxiás epizódok száma, amely jelentős javulást eredményezett az alvás struktúrájában és a napközbeni aluszékonyság szintjében. A kognitív funkciók tekintetében szignifikáns javulás volt megfigyelhető a komplex munkamemória, a rövid- és hosszú távú verbális, valamint a rövidtávú vizuális emlékezeti működésekben. A kezelés ellenére azonban a hosszú távú vizuális emlékezeti működés romlást mutatott. A szorongás tekintetében szignifikáns javulást találtunk az állapot szorongás mértékében és tendencia szintű javulást a vonás szorongásban, amely összefüggés mutatott az éjszakai hypoxiás állapotok számának csökkenésével. Tehát a terápia jótékony hatással volt a szorongás szintjére is. Emellett közepesen erős pozitív összefüggést találtunk a lassú hullámú aktivitás és a végrehajtó működések között, illetve a NREM 3 és NREM 4 alvástádiumok és a komplex munkamemória működések között volt megfigyelhető közepesen erős pozitív korreláció. Az alvás alatti légzési események tekintetében, a hypoxiás epizódok száma és az aluszékonyság mutatott negatív összefüggést a végrehajtó működésekkel. Továbbá, az azonnali és a késleltetett felidézés korrelált mérsékelt mértékben negatívan az alvás alatti hypoxiás eseményekkel.

Megvitatás

Az **első** és a **második vizsgálatban** az alvászavar hatását vizsgálatuk a deklaratív és nem-deklaratív emlékezeti folyamatokra és az alvás alatti konszolidációra alvásfüggő légzésvizsgálatban szenvedő gyermekek esetében. Eredményeink alapján az egészséges kontroll csoporthoz képest a deklaratív emlékezeti működés sérül SDB-ben, azonban a nem-deklaratív emlékezeti folyamatok megtartottak. Nem találtunk különbséget a csoportok között sem a deklaratív, sem a nem-deklaratív emlékezet alvás alatti konszolidációjában az SDB és a kontroll csoport között.

A deklaratív emlékezeti teljesítménnyel kapcsolatos eredményink megegyeznek azoknak a korábbi kutatásoknak az eredményeivel, amelyek szintén alacsonyabb teljesítményt mutattak alvásfüggő légzésvizsgálatos gyerekeknél (Gottlieb et al., 2004). Az emlékezeti deficit hátterében álló okok még nem teljesen tisztázottak, de a tanulmányok azt feltételezik, hogy a hypoxia és a fragmentált alvás negatív hatással van a fejlődő agyi struktúrákra, strukturális változást idéznek elő elsősorban a hippocampus és a frontális lebeny területén (Halbower et al., 2006). Habár az SDB csoport összességében alacsonyabb teljesítményt mutatott a deklaratív emlékezeti feladaton, mint a kontroll csoport, az alvás alatti konszolidáció mértékében nem volt különbség a csoportok között. Ez az eredmény ellentétben áll Kheriandish-Gozal és munkatársai (2010) eredményeivel, akik csökkent deklaratív emlékezeti konszolidációt találtak obstruktív alvási apnoés gyereknél. Az eltérő eredmények egyik magyarázata lehet, hogy a két vizsgálat eltérő feladatot alkalmazott (verbális és nem-verbális feladat). Továbbá nem zárhatjuk ki annak a lehetőségét, hogy a fáradtság illetve az alacsonyabb éberségi szint okozta az alacsonyabb teljesítményt a deklaratív feladaton, amely több figyelmi forrást igényel, mint a nem-deklaratív feladat, amely esetében nem jelent meg romló teljesítmény.

Kevés tanulmány vizsgálta eddig a nem-deklaratív tanulást alvásfüggő légzésvizsgálatos gyerekeknél. Eredményeink azonban megegyeznek azokkal a korábbi kutatásokkal, amelyek nem találtak különbséget a teljesítményben obstruktív alvási apnoés gyerekek és egészséges kontroll csoport között (Halbower et al., 2006). Illetve, adataink megerősítik azokat a kísérleti adatokat is, amelyek nem mutattak ki alvásfüggő javulást a nem-deklaratív emlékezeti feladaton nem alvászavaros gyerekek esetében (Prehn-Kristensen et al., 2009). Ezért arra következtetünk, ahogy a permanens alvászavar kevesebb hatással van a szekvencia-specifikus tanulásra gyermekkorban. Ezt a feltételezésünket azok az alvásdeprivációs vizsgálatok is alátámasztják, amelyek intakt teljesítményt találtak a nem-deklaratív feladaton (Szeriális Reakcióidő Feladat) felnőttek esetében (Van der Werf et al., 2011). Tudomásunk szerint a

nem-deklaratív emlékezeti konszolidációt SDB gyerekek esetében eddig még nem vizsgálták. Csak néhány korábbi vizsgálat foglalkozott a nem-deklaratív emlékezeti konszolidációval, azonban ezek a vizsgálatok felnőtt OSA betegeket néztek. Például, Djonlagic és munkatársai (2012) hasonló eredményt talált felnőtt OSA betegeknél a kontroll csoporthoz képest a szekvencia-tanulási feladaton, de a kontroll csoport nagyobb javulást mutatott a másnap reggeli újratesztelésen, mint az OSA csoport. A szerzők az alacsonyabb teljesítményt a fragmentált alvással magyarázták. A felnőtt és a gyermek populáció eredményei közti különbségek felhívják a figyelmet a nem-deklaratív emlékezet konszolidációjának fejlődéstani aspektusaira is. Azaz, hogy az alvásfüggő légzéscsavar eltérően hat a mögöttes neurális hálózatra felnőtt- és gyermekkorban.

A **harmadik vizsgálat** célja az alvászavar hatásának vizsgálata a nem-deklaratív/implicit szekvencia-tanulásra, illetve a munkamemória működésére felnőtt obstruktív alvási apnoe szindrómás betegek esetében. A **negyedik kutatás** célja pedig a nem-deklaratív/implicit szekvencia-tanulás konszolidációjának vizsgálata szintén OSA betegeknél. A tanulási fázis tekintetében az OSA csoport a hypoxia és a fragmentált alvás ellenére ugyanolyan teljesítményt mutatott, mint az egészséges kontroll csoport, azonban a munkamemória teljesítmény károsodást mutatott a betegcsoportban. A konszolidációt tekintve, az általános készségtanulásban találtunk különbséget az OSA és a kontroll csoport között. A kontroll csoport javulást mutatott az éjszakai alvást követően, azaz gyorsabb reakcióidőket mutattak, amíg az OSA csoport esetében nem jelent meg ilyen javulás. A szekvencia-specifikus tanulás esetében nem találtunk különbséget a csoportok között, tehát disszociáció jelent meg a nem-deklaratív emlékezet e két aspektusának konszolidációjában.

A munkamemória teljesítményről illetőleg eredményeink megegyeznek azokkal a korábbi eredményekkel, amelyek szintén károsodást találtak OSA betegnél a munkamemória működésében, amelyet a frontális lebeny diszfunkciójával hoztak összefüggésbe (Cosentino et al., 2008). A nem-deklaratív emlékezet esetében intakt teljesítményt találtunk, amely megegyezik azokkal a korábbi kutatások eredményeivel, amelyek szintén ép tanulási mintázatot találtak OSA betegnél (Archbold et al., 2009). Eredményünket az alvásmegvonást alkalmazó kutatások is alátámasztják, amelyek az alvás depriváció ellenére ép teljesítményt találtak a nem-deklaratív emlékezetet mérő feladatokon egészséges populációnál (Van der Werf et al., 2011). Habár Naegele és munkatársai (1995) alacsonyabb teljesítményt regisztráltak OSA betegeknél az általuk használt szenzomotoros feladatnál, amit azzal a szenzomotoros koordináció nehézségével magyaráztak.

A nem-deklaratív emlékezet éjszakai konszolidációjának tekintetében az OSA csoportnál nem találtunk olyan mértékű javulást estéről reggelre az általános készségtanulásban, mint a kontroll csoportnál, amely megegyezik azzal az eredménnyel, amit korábban Djonlagic és munkatársai (2012) is kimutattak. Vizsgálatukban szintén az OSA csoport a tanulási fázisban hasonló eredményt produkált, mint a kontroll csoport, azonban az egészséges kontroll csoport nagyobb javulást mutatott az éjszakai alvást követően. A szerzők szerint ezt az alacsonyabb teljesítményt a fragmentált alvás okozza. A szekvencia-specifikus tanulás esetében nem találtunk különbséget a csoportok között, ami arra enged következtetni, hogy az alvás kevesebb szerepet játszhat a nem-deklaratív emlékezet ezen aspektusában.

Az ötödik vizsgálatban a rövidtávú pozitív felső légúti nyomás terápia (légsín terápia) hatását vizsgáltuk az alvás struktúrájára, az aluszékonyságra, a kognitív funkciókra és a szorongás szintjére obstruktív alvási apnoés betegeknél. Eredményeink alapján, két és fél hónapos kezelést követően javulás jelent meg az alvás alatti légzésben, azaz csökkent az alvás alatti hypoxiás epizódok száma, amelynek hatására normalizálódott az alvásmintázat és csökkent a napközbeni aluszékonyság szintje. A kognitív funkciók tekintetében jelentős javulást találtunk a komplex munkamemória, a rövid- és hosszú távú verbális, illetve a rövidtávú vizuális emlékezeti működésben. Azonban a hosszú távú vizuális emlékezeti működés a kezelés ellenére romlást mutatott. A szorongás tekintetében, javulást találtunk az állapot szorongás szintjében, illetve tendencia szintű javulás jelent meg az állapot szorongás mértékében is két és fél hónapos légsín terápias kezelést követően. Pozitív összefüggést találtunk a lassú hullámú aktivitás és a végrehajtó funkciók között, illetve a mélyalvás alatti alvási orsózás és a komplex munkamemória működése között. A légzési események tekintetében, a végrehajtó funkciók negatív korrelációt mutattak az alvási alatti hypoxiás epizódok számával és az aluszékonysággal. Továbbá, a hypoxiás epizódok száma közepes szintű negatív összefüggést mutatott az azonnali és késleltetett történet felidézéssel.

Eredményeink megegyeznek azokkal a korábbi kutatási eredményekkel, amelyek szintén javulást találtak a kezelés hatására az alvás alatti légzésben, amelynek hatására nőtt a mélyalvás mennyisége és csökkent a felületes alvásstádiumok aránya az éjszakai alvás alatt, csökkentve ezzel a napközbeni aluszékonyságot (Heinzer et al., 2001). A kognitív funkciók tekintetében Felver-Gant és munkatársai (2007) szintén a munkamemória károsodását találták OSA betegeknél, habár a verbális epizodikus emlékezet esetében ők a mi eredményeinkkel ellentétben nem találtak javulást. Eredményeinkkel szintén ellentétben Thomas és munkatársai (2005) sem találtak javulást a munkamemória teljesítményben két és fél hónapos kezelést követően OSA betegnél. A szerzők ebből arra következtettek, hogy az alvási apnoe

visszafordíthatatlan mértékű károsodást okozott a munkamemória működések mögött meghúzódó dorsolaterális prefrontális területeken. Eredményeinkkel megegyezően, korábbi tanulmányok szintén javulást találtak a verbális epizodikus emlékezeti működésben, mind rövid, mind hosszú távú légsín terápiais kezelést követően. Habár ezek a tanulmányok eredményeinkkel ellentétben nem találtak a kezelés ellenére romló teljesítményt a hosszú távú vizuális emlékezeti működésben (Borak et al., 1996). Az eltérő eredmények magyarázata lehet, hogy az említett tanulmányok enyhe alvási apnoés betegeket vizsgáltak, vizsgálatukban viszont közepesen súlyos és súlyos OSA betegek vettek részt.

A szorongás tekintetében, korábbi kutatásokhoz hasonlóan javulást találtunk a szorongás mértékében (Jokic et al., 1998), habár eredményeinkkel ellentétben Munoz és munkatársai (2000) nem találtak javulást a szorongásban sem 3 sem 9 hónapos kezelés után. Sőt, amíg vizsgálatunkban a szorongás és a hypoxiás epizódok között találtunk összefüggés, Borak és munkatársai (1996) a fragmentált alvás és a szorongás között feltételeztek kapcsolatot.

Továbbra is vitatott, hogy a fragmentált alvás (Adams et al., 2001) vagy a hypoxia (Heinzer et al., 2001) vagy mindkettő felelős az obstruktív alvási apnoe során megjelenő kognitív funkcióromlásért. Eredményeink alapján mindkettő kognitív deficithez vezet, ugyanis a végrehajtó funkciók mind a lassú hullámú aktivitás növekedésével, mind a hypoxiás epizódok csökkenésével összefüggést mutattak. Továbbá, a hypoxiás események hatással voltak a rövid- és hosszú távú epizodikus emlékezeti teljesítménnyel és a szorongás szintjével is. A fragmentált alvás által okozott aluszékonyság pedig szintén korrelált a végrehajtó működésekkel és a rövidtávú verbális emlékezeti teljesítménnyel.

Konklúziók

Kutatásaink alapján az alábbi következtetéseket lehet levonni:

1. Disszociációt találtunk alvásfüggő légzésszavarban szenvedő gyerekeknél a deklaratív és nem deklaratív emlékezeti rendszerek érintettségében, a deklaratív emlékezeti működés károsodott, amíg a nem-deklaratív emlékezet megtartott a hypoxia és a megzavar alvásstruktúra ellenére.
2. Alvásfüggő légzésszavarban szenvedő gyereknél intakt a konszolidációs folyamat, mind a deklaratív, mind a nem-deklaratív emlékezeti működés (általános készségtanulás és szekvencia-specifikus tanuláshoz egyaránt) tekintetében.
3. Eredményeink alapján azt feltételezzük, hogy a permanens alvászavar kisebb hatást gyakorol gyermekkorban az implicit szekvencia tanulási mechanizmusokra.

4. Felnőtt obstruktív alvási apnoe szindrómás betegek esetében a károsodás hasonló mintázatát találtuk, mint az alvásfüggő légzészavarban szenvedő gyerekekénél, a munkamemória károsodott, azonban az implicit szekvencia-tanulás megtartott a hypoxia és az alvásdepriváció ellenére.
5. Eredményeink megegyeznek azon korábbi kutatások eredményeivel, amelyek azt feltételezik, hogy a munkamemória és a szekvencia tanulás nem függ össze.
6. A hypoxia és a megzavart alvásstruktúra hatással van a több figyelmi kapacitás igénylő, corticalis területek (például: prefrontális kéreg, mediotemporális lebeny) által irányított folyamatokra, amíg a kevesebb figyelmi forrást igénylő, subcorticalis területek (például: nucleus caudatus, putamen) által irányított nem – deklaratív folyamatokra nincs, vagy kisebb hatással van.
7. Obstruktív alvási apnoés betegek esetében különbséget találtunk az általános készségtanulás alvás alatti konszolidációjában, az egészséges kontroll csoporthoz képest. A kontroll csoport javulást mutatott estéről reggelre, tehát gyorsabbak lettek, amíg az apnoés csoport nem.
8. A szekvencia-specifikus tudás alvás alatti konszolidációja tekintetében nem találtunk különbséget az apnoés és a kontroll csoport között, ami arra enged következtetni, hogy az alvás talán kevesebb szerepet játszik a nem-deklaratív tanulás ezen aspektusában.
9. Az obstruktív alvási apnoe során fennálló alvászavar hosszútávon eltérően hat a nem-deklaratív tanulás két aspektusának konszolidációjára.
10. Rövidtávú légsín terápiais kezelés hatására javulást jelentik meg az alvás alatti légzésben, amelynek hatására normalizálódik az alvásmintázat és csökken a napközbeni aluszékonyosság.
11. A rövidtávú légsín terápiais kezelés hatására csökkenhet a szorongás szintje és javulás jelenhet meg olyan kognitív funkciókban, mint a munkamemória vagy a rövid- és hosszú távú verbális emlékezet. Habár a kezelés ellenére a hosszú távú vizuális memória továbbra is károsodást mutatott.
12. Eredményeink alapján a hypoxia és a fragmentált alvás együttesen okozhatják a kognitív funkcióromlást obstruktív alvási apnoe szindrómában.
13. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy az obstruktív alvási apnoében megjelenő kognitív funkcióromlás bizonyos funkciók tekintetében már rövidtávon visszafordítható légsín terápiais kezeléssel.

Felhasznált irodalom

- Adams, N., Strauss, M., Schluchter, M., & Redline, S. (2001). Relation of measures of sleep-disordered breathing to neuropsychological functioning. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *163*, 1626-1631.
- Archbold, K. H., Borghesani, P. R., Mahurin, R. K., Kapur, V. K., & Landis, C. A. (2009). Neuronal activation pattern during working memory tasks and OSA disease severity: preliminary findings. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *5*, 21-27.
- Barnes, M. E., Houston, D., Worsnop, C. J., Neill, A. M., Mykytyn, I. J., Kay, A., Trinder, J., Saunders, N. A., MyEvoy, D., & Pierce, R. J. (2002). A Randomized Controlled Trial of Continuous Airway Pressure in Mild Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *165*, 773-780.
- Bartlett, F. C. (1932). *Remembering: An Experimental and social study*. Cambridge: Cambridge University.
- Borak, J., Cieslicki, J. K., Koziej, M., Matuszowski, A., & Zielinski, J. (1996). Effects of CPAP treatment on psychologic status in patients with severe obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research*, *5*, 123-127.
- Cosentino, F.I.I., Bosco, P., Drago, V., Prestianni, G., Lanuzza, B., Iero, I., Tripodi, M., Spada, R. S., Toscano, G., caraci, F., & Ferri, R. (2008). The APOE E4 allele increases the risk of impaired spatial working memory in obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*, 831-839
- Diekelman, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Medicine Reviews*, *13*, 309-321.
- Diekelman, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*, 115-126.
- Djonlagic, I., Saboisky, J., Carusona, A., Stickgold, R., & Malhotra, A. (2012). Increased sleep fragmentation leads to impaired offline consolidation of motor memories in humans. *Plos One*, *7*(3), e34106.
- Felver-Gant, J. C., Bruce, A. S., Zimmerman, S., Sweet, L. H., Millman, R. P., & Aloia, M. S. (2007). Working Memory in Obstructive Sleep Apnea: Construct Validity and Treatment Effects. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *3*(6), 589-594.
- Gottlieb, D. J., Yao, Q., Redline, S., Ali, T., & Mahowald, M. W. (2000). Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *162*, 1512-1517.

- Heinzer, R., Gaudreau, H., Décary, A., Sforza, E., Petit, D., Morisson, F., & Montplaisir, J. (2001). Slow-Wave Activity in Sleep Apnea Patients Before and After Continuous Positive Airway Pressure Treatment: Contribution to Daytime Sleepiness. *Chest, 119*, 1807-1813.
- Howard, J. H., & Howard, D. V. (1997). Age differences in implicit learning in higher-order dependencies in serial patterns. *Psychology & Aging, 19*, 79-92.
- Janacsek, K., Tánzos, T., Mészáros, T., & Nemeth, D. (2009). Hungarian version of Listening Span Task. *Hungarian Review of Psychology, 64*(2), 385-406.
- Jokic, R., Klimaszewski, A., Shridhar, G., & Fitzpatrick, M. F. (1998). Continuous positive airway pressure requirement during the first month of treatment in patients with severe obstructive sleep apnea. *Chest, 114*, 1061-1069.
- Kheirandish, L., & Gozal, D. (2006). Neurocognitive dysfunction in children with sleep disorders. *Developmental Science, 9*(4), 388-399.
- Halbower, A. C., Degaonkar, M., Barker, P. B., Earley, C. J., Marcus, C. L., Smith, P. L., Prahme, M. C., & Mahone, E. M. (2006). Childhood Obstructive Sleep Apnea Associates with Neuropsychological Deficits and Neuronal Brain Injury. *Plos Medicine, 3*(8), e301.
- Munoz, A., Mayoralas, L. R., Barbé, F., Pericas, J., & Agustí, A. G. N. (2000). Long-term effects of CPAP on daytime functioning in patients with sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal, 15*, 676-681.
- Naegele, B., Thouvard, V., Pepin, J. L., Lévy, P., Bonnet, C., Perret, J. E., Pellat, J., & Feuerstein, C. (1995). Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep, 18*, 43-52.
- Prehn-Kristensen, A., Göder, R., Chirobeja, S., Breßmann, I., Ferstl, R., & Baving, L. (2009). Sleep in children enhances preferentially emotional declarative but not procedural memories. *Journal of Experimental Child Psychology, 104*, 132-139.
- Thomas, R. J., Rosen, B. R., Stern, C. E., Weiss, J. W., Kwong, K. K. (2005). Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *Journal of Applied Psychology, 98*, 2226-2234.
- Van Der Werf, Y., Altena, E., Vis, J., Koene, T., & Van Someren, E. (2011). Reduction of nocturnal slow-wave activity affects daytime vigilance lapses and memory encoding but not reaction time or implicit learning. *Progress in Brain Research, 193*, 245.

Értekezés alapját képező első vagy kiemelt szerzős publikációk:

- I. Csábi, E., Benedek, P., Janacsek, K., & Nemeth, D. (2014). Sleep disorder in childhood impairs declarative but not nondeclarative forms of learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(7), 677-685.
- II. Csábi, E., Benedek, P., Janacsek, K., Zavecz, Zs., Katona, G., & Németh, D. (2016). Declarative and non-declarative memory consolidation in children with sleep disorder. *Frontier in Human Neuroscience*, 9, 709.
- III. Németh, D., Csábi, E., Janacsek, K., Várszegi, M., & Mari, Z. (2012). Intact implicit probabilistic sequence learning in obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research*, 21(4), 396-401.
- IV. Csábi, E., Várszegi-Schulz, M., Janacsek, K., Malacek, N., & Németh D. (2014). The consolidation of implicit sequence memory in obstructive sleep apnea. *PlosOne*, 9(10), e109010.
- V. Csábi, E., Várszegi, M., Sefcsik, T., & Németh D. (2012). Effect of two month positive airway pressure therapy on the structure of sleep, cognitive function and anxiety. *Clinical Neuroscience/Idegyógyászati Szemle*, 65(5-6), 181-194.

Cumulative impact factor of the papers: 12.338

Értekezéshez kapcsolódó publikációk:

- I. Csábi E., Janacsek, K., Várszegi, M., & Nemeth D. (2011). Different effect of sleep on working memory and skill learning: cognitive function in sleep apnea. *Psychiatria Hungarica*, 26(2), 78-86.
- II. Csábi, E., & Nemeth, D. (2014). The role of sleep in the implicit learning processes. *Clinical Neuroscience*, 67(1-2), 9-18.
- III. Benedek, P., Kiss, G., Csábi, E., & Katona, G. (2014). Postoperative monitoring of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Orvosi Hetilap*, 155(18), 703-707.

Értekezéshez kapcsolódó konferenciaszereplések:

- I. Csábi E., Benedek, P., Janacsek, K., Katona, P., & Németh D. The consolidation of declarative and non-declarative memory in children with sleep-disordered breathing. 22nd Congress of the European Sleep Research Society, Tallin, Estonia, September 16-20, 2014.

- II. Csábi, E., Schultz-Várszegi, M., Janacsek K., & Németh, D. Dissociationg Effect of sleep disruption on memory consolidation. XVI. Conference of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, Hungary, January 17-19, 2013.
- III. Csábi, E., Várszegi, M., Sefcsik, T., Janacsek, K., & Németh, D. The 5th International Conference on Memory (ICOM5), York, United Kingdom, July 31-August 5, 2011.
- IV. Benedek, P., Csábi, E., Janacsek, K., Katona, G., & Németh D. The effect of sleep disturbance on different memory processes in childhood. IX. Conference of Hungarian Sleep Society, Budapest, Hungary, November 11-15. 2013.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszöni témavezetőnek, Dr. Németh Dezsőnek a támogatását, illetve Dr. Janacsek Karolinának a statisztikai kérdésekben nyújtott segítségét. Hálával tartozom Dr. Várszegi Máriának és Dr. Benedek Pálmának, akik nélkül nem valósulhattak volna meg ezek a kutatások. Szeretnék köszönetet mondani Dr. Mari Zoltánnak, Sefcsik Tamásnak, Nick Malaceknek, Dr. Katona Gábornak és Zavec Zsófiának együttműködésért. Külön szeretném megköszöni mind a Heim Pál Gyermekkórház alváslaborjának, mind a szegedi Somnocenter-ben dolgozó nővéreknek a munkáját és segítségét. Nem utolsó sorban szeretném megköszöni a Családomnak és a barátaimnak türelmüket, szeretetüket és támogatásukat.



Eötvös Loránd Tudományegyetem * Pszichológiai Intézet
KLINIKAI PSZICHOLÓGIA ÉS ADDIKTOLÓGIA TANSZÉK
TEL.: 461-2600 * 1064 BUDAPEST, IZABELLA U. 46. * FAX: 461-2695
Tanszékvezető: Dr. Demetrovics Zsolt

Téma: Igazolás – Csábi Eszter részére

Igazolom, hogy Csábi Eszterrel közös publikációinkban (lásd lent) Csábi Eszter egyenrangú, kiemelt szerzőként **első szerzőnek** számítandó. Ez a publikáció első oldalán hivatalosan jelölve is van.

Publikáció adatai:

Németh, D., Csábi, E., Janacsek, K., Várszegi, M., & Mari, Z. (2012). Intact implicit probabilistic sequence learning in obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research*, 21(4), 396-401.

Budapest, 2016-01-18

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Né Dezső'.

Tisztelettel

Dr. Németh Dezső

Habilitált Egyetemi docens

ELTE PPK Pszichológiai Intézet