

Egyetemi doktori (Ph. D.) értekezés

**Az Alzheimer demencia korai felismerése és differenciáldiagnózisa klinikai
vizsgálómódszerekkel**

Dr. Égerházi Anikó

Témavezető: Prof. Dr. Degrell István egyetemi tanár

Debreceni Egyetem
Orvos és Egészségtudományi Centrum
Általános Orvostudományi Kar
Pszichiátriai Tanszék

Debrecen

2007

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS

1.1. Az Alzheimer demencia (AD) korai felismerése

1.2. A korai felismerés lehetőségei

1.2.1. Hajlamosító tényezők

1.2.2. Klinikai vizsgálatok

1.2.3. Képző eljárások

1.3. Az AD differenciáldiagnózisa

2. CÉLKITŰZÉSEK

3. IRODALMI ELŐZMÉNYEK

3.1. Enyhe kognitív zavar (Mild Cognitive Impairment - MCI)

3.1.1. Az enyhe kognitív zavar meghatározása

3.1.2. Miért fontos klinikai szempontból az enyhe kognitív zavar?

3.1.3. Az MCI neuropathológiája

3.1.4. Terápiás megfontolások

3.2. A demencia és a depresszió kapcsolata

3.3. Neuropszichológiai vizsgálatok demenciában és depresszióban

3.4. A demencia elektrofiziológiai vizsgálata

3.5. Szérum paraoxonáz (PON) aktivitás és a lipid anyagcsere-termékek demenciában

3.6. Az apotózis biokémiai markere demenciában

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1. Számítógépes neurokognitív vizsgálat (CANTAB)

4.2. P300 vizsgálat

4.3. Lipid anyagcsere-termékek és paraoxonáz aktivitás meghatározása szérumban

4.4. Nε(γ-glutamil)lizin izodipeptid (IDP) koncentráció mérése agy-gerincvelői

folyadékban (AGF)

5. EREDMÉNYEK

5.1. A CANTAB vizsgálat eredményei

5.2. Az AEP P300 komponensének változásai

5.3. Szérum lipid anyagcsere-termékek és a paraoxonáz (PON) vizsgálat eredményei

5.4. Az agy-gerincvelői folyadék (AGF) Nε(γ-glutamil)lizin izodipeptid (IDP)

vizsgálat eredményei

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. CANTAB

6.2. P300

6.3. Szérum paraoxonáz (PON)

6.4. Nε(γ-glutamil)lizin izodipeptid (IDP) az agy gerincvelői folyadékban
folyadékban (AGF)

7. ÖSSZEFOGLALÁS

8. IRODALOMJEGYZÉK

8.1. Felhasznált irodalom

8.2. Az értekezésben felhasznált közlemények

8.3. Egyéb közlemények demencia témában

8.4. Könyvrészletek

8.5. Egyéb témájú közlemények

9. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

11. FÜGGELÉK

TÁRGYSZAVAK:

Alzheimer demencia / Alzheimer's Disease

vaszkuláris demencia / Vascular Dementia

enyhe kognitív zavar / Mild Cognitive Impairment

kognitív működések / Cognitive Functions

automatizált neuropszichológiai vizsgálat / Automated Neuropsychological Test

auditoros kiváltott potenciál / Auditory Event Related Potential

P300 / P300

paraoxonáz / Paraoxonase

apoptózis / Apoptosis

1. BEVEZETÉS

Alois Alzheimer (1864-1915) 1907-ben írta le a később róla elnevezett betegséget, amit klinikailag fokozatosan előrehaladó szellemi hanyatlás jellemzett; háttérben plaque-oknak és filamentumoknak nevezett kórszövettani elváltozást talált. Alzheimer Auguste D. esetét elemezte; a beteget 5 évig, 56 éves korban bekövetkezett haláláig kezelte (Alzheimer, 1907). A következő 70 évben a kórt a relatíve fiatalabb életkorhoz kötődő állapotnak tekintették. Az 1960-as évekig a vaszkuláris demenciát tartották a leggyakoribb demencia formának. Ezután derült ki, hogy az összes demencia kb. 60 %-a Alzheimer típusú. Az utóbbi 30 évben az Alzheimer demenciát (AD) az idős kor egyre nagyobb népegészségügyi problémájának tekintjük. Kérdés, hogy a korai kezdetű, (korábban „presenilis forma”) és a késői kezdetű (korábban „senilis forma”) pathogenezeise elég hasonló-e ahhoz, hogy egy betegségnek lehessen tekinteni, mint ahogy azt Katzman 1976-ban felvetette (Katzman, 1976). Klinikailag a korai kezdetű esetekben általában gyorsabb a progresszió, míg a későbbi kezdetű esetek kórlefolyása hosszabb. Az Alzheimer-kór diagnózisának kiterjesztését a szenilis demencia hasonló formáira egyenesen az „alzheimerizáció” elnevezéssel illették (Adelman, 1995). Ennek mintájára született meg az „amyloidizáció” kifejezés, utalva a kóros amyloidot tartalmazó extracelluláris plaque-okra, melyeket AD-n kívül nem demens idősokban, Lewy testes demenciában, temporális epilepsziában, cerebrovaszkuláris betegségekben és Down szindrómában is kimutattak. A plaque-okban felhalmozódott béta amyloid ($A\beta$) a neuronok megfelelő működéséhez szükséges amyloid precursor protein (APP) lebomlásából jön létre (Zheng és mtsai, 1995). Az intracelluláris neurofibrillumok hiperfoszforilált tau proteinekből állnak. A neurofibrillumok AD-ra jellegzetesek és számuk sokkal inkább összefügg a klinikailag megjelenő demenciával, mint a plaque-ok számával, de a filamentumok mégsem a legjobb jelzői a kognitív károsodásnak. A szövettani markerek közül a szinaptikus denzitás csökkenése függ össze leginkább a klinikai állapottal (Coleman és mtsai, 2004).

Az Alzheimer-típusú demencia DSM-IV-TR ismérvei (2000)

A. Többszörös kognitív károsodás kifejlődése, amit jellemez az alábbi kettő:

(1) memóriakárosodás (új dolgok megtanulásának vagy korábban megtanult információk visszahívásának csökkent képessége)

(2) egy (vagy több) az alábbi kognitív zavarok közül:

(a) afázia (beszédzavar)

(b) apraxia (az intakt motoros funkciók ellenére a motoros tevékenységek kivitelezésének károsodása)

(c) agnózia (az intakt szenzoros funkciók ellenére tárgyak felismerésének vagy azonosításának hibája)

(d) zavar a végrehajtó funkciókban (tervezés, szervezés, következtetés, absztrakt műveletek)

B. Az A1- és A2-ben jelzett kognitív deficittek mindegyike a szociális vagy foglalkozási működésben jelentős károsodást okoz és az adaptív működés korábbi szintjének jelentős hanyatlásában nyilvánul meg.

C. A kórlefolyást fokozatos jelentkezés és folyamatos kognitív hanyatlás jellemzi.

D. Az A1- és A2-ben jelzett kognitív deficittek nem az alábbiak következményei:

(1) más központi idegrendszeri állapotok, amelyek a memóriában és a kognitív működésben progresszív kiesést okoznak (pl. cerebrovaszkuláris betegség, Parkinson betegség, Huntington betegség, szubdurális haematoma, normális nyomású hydrocephalus, agydaganat)

(2) szisztémás állapotok, amelyek ismeretesen demenciát okozhatnak (pl. hypothyreoidismus, B₁₂ vitamin- vagy folsavhiány, nikotinsavamid-hiány, hipercalcaemia, neurosyphilis, HIV infekció)

(3) pszichoaktív szer okozta állapotok

E. A deficit nem kizárólag delírium folyamán fordul elő.

F. A zavar nem magyarázható jobban más, I. tengelyen jelzett zavarral (pl. major depressziós zavar, szkizofrénia).

1.1. Az Alzheimer demencia (AD) korai felismerése

A demencia pathomechanizmusáról egyre többet tudunk meg, aminek alapján közelebb kerültünk az eredményes oki terápiához, ill. a megelőzéshez. A jelenlegi kezelések tünetiek (kolinészteráz gátlók, NMDA receptor antagonisták – memantin, nootropikumok, stb.), de intenzív kutatások történtek az oki kezeléssel kapcsolatban is (enzimgátlás, immunizáció – Cummings, 2004, Kennedy és mtsai, 2007). Az elpusztult idegsejtet nem lehet pótolni, emiatt a korai terápia és a megelőzés segíthet. A betegség klinikai tüneteinek megjelenése előtt, akár évtizedekkel korábban elindul a kórlefolyás, melyet Braak és Braak kutatásai egyértelműen alátámasztanak (Braak és Braak, 1991). Ma már az Alzheimer plaque-ok in vivo is kimutathatók (Nordberg, 2004, Nichols és mtsai, 2006). Ha nem tudunk kimutatni kóros folyamatot, pl. a PET kép normális anyagcserére utal, évekig nem várható AD. A mediális temporális lebeny csökkent anyagcseréje a legspecifikusabb és a legérzékenyebb korai PET jele az AD-nak (Mosconi, 2005).

Az újabb kezelések az AD korai stádiumában lassíthatják a betegség progresszióját és késleltethetik az újabb tünetek kialakulását, így annál több eredmény várható tőlük, minél korábban kezdik el az alkalmazásukat. Emiatt is szükség van olyan diagnosztikus markerekre, melyek korán jelzik vagy előre jelezhetik az AD kialakulását.

1.2. A korai felismerés lehetőségei

1.2.1. Hajlamosító tényezők

Vannak biológiai és pszichoszociális tényezők, melyek növelik az AD kialakulásának esélyét. Ezek közé tartozik az idősebb életkor, a nem, az alacsonyabb iskolai végzettség, családi halmozódás, fejsérülés, depresszió (Gauthier, 1999). Az enyhe kognitív károsodás nagyobb kockázatot jelent bármilyen demencia kialakulására (Petersen és mtsai, 2001, Tariska, 2000)

- Genetikai hajlam:

Az epidemiológiai adatok alapján a populációban két AD csoportot lehet jól elkülöníteni. Az egyik felismerhetően autoszomális domináns öröklődésű, a másik nem. Az első csoportba tartozók sokkal fiatalabbak. A késői kezdetű forma megjelenhet sporadikusan vagy pszeudosporadikus formában. A pszeudosporadikus megjelölés látszik megfelelőbbnek, mivel jól ismert, hogy míg a klasszikus mendeli öröklődés egyértelműen nem demonstrálható, addig a késői formákban az AD betegeknek nagyobb valószínűséggel van AD beteg hozzátartozójuk, mint a nem AD betegeknek (Hendrie, 1998). Három meghatározó autoszomális domináns gén ismert. Ezek mutációja vezethet AD-hoz: APP (amyloid precursor protein) gén a 21-es kromoszómán, presenilin 1 a 14-es kromoszómán és a preszenilin 2 gén az 1-es kromoszómán. Ezek mutációja az APP lebomlásából származó béta amyloid fokozott termelődéséhez vezet. Az APP gén duplikációja Down szindrómában is megtalálható (Goate és mtsai, 1991).

- Apolipoprotein E ϵ 4 allél jelenléte:

A késői kezdetű AD nem hozható összefüggésbe meghatározó génmutációval, bár genetikailag ez is befolyásolt. A leginkább megalapozott genetikai kockázati tényező a 19-es kromoszómán elhelyezkedő Apolipoprotein E gén. Három alléja ismert, ApoE2, ApoE3 és az ApoE4. Az ApoE4 allél hordozóknak nagyobb az esélye az AD-ra, de az AD esetek kb. felében nem lehet ApoE4 allélt kimutatni (Myers és mtsai, 1996, Kálmán és mtsai, 1997).

- Depresszió

Nagy beteganyagon végzett vizsgálatok alapján a depressziós betegeknek kétszer akkora esélyük van a demencia kialakulására, mint azoknak, akiknek nincs depresszió az anamnézisben (Jansing, 2001). A demencia kialakulásának esélye egyéb krónikus lefolyású betegségekben is megnő, de a demencia kialakulásának valószínűsége ezekhez képest (pl.

diabetes, polyarthrititis) a recurrens depresszió esetén még nagyobb (Kessing és Nilsson, 2003).

- Enyhe kognitív zavar (Mild Cognitive Impairment - MCI)

Az MCI a fiziológiás öregedést kísérő memóriazavar és a demencia közti állapotnak tekinthető. A definíció a tünetek és a pathogenezis szempontjából heterogén. A kiemelkedően emlékezetzavarral járó úgynevezett amnesztikus MCI (aMCI) fokozott kockázatot jelent AD kialakulására.

1.2.2. Klinikai vizsgálatok

A kognitív károsodás mértékének megállapítására klinikai szűrővizsgálat során MMSE tesztet használunk, mely a betegség progressziójának követésére is alkalmas (Folstein és mtsai, 1975). Enyhe tünetek esetén az MMSE csak a demencia kizárására alkalmas, az MCI diagnózisához a Clinical Dementia Rating (CDR) használható (Berg, 1988). Az órarajzolás teszt a vizuospatialis funkciók, a praxis, az időfogalom és az egzekutív működések érzékeny jelzője. Az egyes kognitív részterületek érzékenyebben vizsgálhatók a különböző neuropszichológiai módszerekkel. Ezek egyik számítógépes változata, a Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB, Cambridge Cognition, Cambridge, United Kingdom), mellyel elkülöníthetők a frontális, a parietális és a temporális lebenyhez kötött funkciók károsodása. Gyakran a kognitív károsodással a napi aktivitás nem változik párhuzamosan. Előfordul, hogy a tünetek közül először a napi teendők ellátásában mutatkozó zavar tűnik fel a beteg környezetében élőknek. Ennek felmérésére legjobban elterjedt az Activity of Daily Living (ADL) kérdőív.

1.2.3. Képalkotó eljárások

A strukturális képalkotó eljárások közül az AD korai stádiumában a koponya CT-n csak enyhe kamratágulat látható, mely elváltozás nem specifikus AD-ra. A koponya MR koronális síkú felvételein jól látható a hippocampus, melynek atrófiája AD-ban korán kimutatható. A regionális vérátfolyás vizsgálata (SPECT) az AD és a VD elkülönítésében nagyobb segítséget nyújthat, mint a korai felismerésben. A PET-en kimutatható anyagcsere csökkenés a hippocampusban, ill. az entorhinális kéregben az AD korai stádiumában már észlelhető. A kognitív feladattal összekötött funkcionális MRI és PET vizsgálatokkal az agyi károsodás még pontosabban feltérképezhető. Az elektrofiziológiai módszerek közül a kiváltott válasz

késői komponense (P300), mint a kognitív működések markere, már enyhe tünetek esetén is objektív jelzője lehet a háttérben zajló neuropathológiai kórfolyamatnak.

1.3. Az AD differenciáldiagnózisa

Számtalan betegség járhat tünetileg demenciával. Két olyan betegséget emelünk ki, melyek gyakran okoznak differenciáldiagnosztikai nehézséget.

- Vaszkuláris demencia

Az öregedéssel járó neurodegeneratív változások megjelennek az agy szürke állományában (polio-araiosis) és a fehér állományban (leuko-araiosis) is, és az agyi vérátáramlás csökkenése is közre játszik a folyamatban. 60 éves kor után a polio- és leuko-araiosis kiterjedése felgyorsul és kortikális és szubkortikális atrófiához, valamint kamratágulathoz vezet. A cerebrovaszkuláris kockázati tényezők, mint pl. a magasvérnyomás, felgyorsítják a korral járó agyi degeneratív változásokat. Több kockázati tényező tartós fenállása tovább súlyosbítja ezeket a változásokat és ez is egyik oka annak, hogy stroke után egyes esetekben kialakul a demencia, más esetekben meg nem. Ez magyarázatot ad arra is, hogy a magasvérnyomás, az ateroszklerózis és a szívbetegség nemcsak VD-re, hanem AD-ra is nagyobb esélyt jelent. A „normális”, korral járó agyi kortikális atrófia a neuronpusztulásnak és/vagy a csökkent kortikális szinaptikus denzitásnak a következménye. Mások a neuronok apoptózisát hangsúlyozzák, melyet a cerebrális iszkémia és a genetikai tényezők súlyosbíthatnak. (Meyer, 2000). Az AD és a VD patológiai folyamatai összeadódnak és gyakran látható a két demencia típus keveredése.

A vaszkuláris demencia DSM-IV-TR ismérvei (2000)

A. Többszörös kognitív deficit kifejlődése, amit jellemez az alábbi kettő:

(1) memóriakárosodás (új dolgok megtanulásának és korábban megtanult információk visszahívásának csökkent képessége)

(2) egy (vagy több) az alábbi kognitív zavarok közül:

(a) afázia (beszédzavar)

(b) apraxia (az ép motoros működések ellenére a motoros tevékenységek kivételének károsodása)

(c) agnózia (az intakt szenzoros funkciók ellenére tárgyak felismerésének vagy azonosításának hiánya)

(d) zavar a végrehajtó működésekben (tervezés, szervezés, következtetés, absztrakt műveletek)

B Az A1- és A2-ben jelzett kognitív deficit mindegyike a szociális vagy foglalkozási működésben jelentős károsodást okoz és az adaptív működés korábbi szintjének jelentős hanyatlásában nyilvánul meg.

C. Neurológiai gócjelek és tünetek (pl. fokozott ínreflexek, Babinski-tünet, pseudobulbaris paralysis, járászavar, végtaggyengeség) vagy cerebrovaszkuláris betegség laboratóriumi lelete (pl. kortikális és fehérállománybeli multiplex infarktuszok), amelyek a zavarral etiológiai kapcsolatban levőnek ítéelhetők.

D. A deficit nem kizárólag delírium folyamán fordul elő.

- Depresszió

65 év felett a legtöbb pszichiátriai megbetegedés az organikus pszichiátriai kórképek közé tartozik, a második leggyakoribb tünetegyüttes a depresszió (Kovács, 2003). Gyakori tévedés, hogy a demencia tüneteit az időskornak tulajdonítják és nem történik meg az ilyenkor szükséges átvizsgálás. A részletes átvizsgálással kiszűrhetők a másodlagos demenciák, melyek potenciálisan gyógyíthatónak tekinthetők, vagy primer demencia esetén elkezdhető a tünetjavító/progressziót lassító kezelés. Ennek a fordítottja is előfordul, amikor a korral járó memóriahanyatlást tekintik demenciának. Mindezek mellett az idős ember gyakran nem fordul orvoshoz depressziós tünetei miatt, mert nem tudja, hogy betegségről van szó, sőt gyógyítható. Másrészt az egészségügyben megjelent betegek egy részénél azért nincs megfelelően kezelve a depresszió, mert az orvos nem ismeri fel. Az eddig említettekhez társul, hogy a demencia korai stádiumában depresszióra emlékeztető hangulati tünetek lehetnek előtérben („pszeudodepresszió”) és a depresszió idős korban még gyakrabban járhat kognitív tünetekkel (pszeudodemencia). Mindezek nehezítik a korai felismerést és a helyes diagnózis felállítását.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Általános célkitűzésünk az volt, hogy minél jobb diagnosztikai pontossággal tudjuk az Alzheimer demenciát megállapítani, súlyosságát mérni, elkülöníteni olyan kognitív károsodástól, melyek potenciálisan reverzibilisnek tekinthetők és oki kezelésük a tünetek jelentős javulását eredményezhetik. Arra törekedtünk, hogy minél érzékenyebben felismerjük a kognitív tüneteket kiváltó kóros eltéréseket és minél korábban észlelhető jeleket találjunk a már zajló kórfolyamat kimutatására.

Konkrét célkitűzések:

I. Számítógépes neuropszichológiai vizsgálat (CANTAB)

Arra kerestük a választ, hogy a kognitív funkciók vizsgálatára újabban kifejlesztett számítógépes neuropszichológiai módszerrel (CANTAB)

1. kimutatható-e az Alzheimer demenciára jellegzetes kognitív mintázat?
2. amnesztikus enyhe kognitív károsodásban (aMCI), mely nagyrészt az AD tüneteinek megjelenését megelőző állapot, kimutatható-e eltérés az egyes kognitív részfunkciókban a normálhoz képest és ez hasonlít-e az AD-ban talált kognitív mintázatra?
3. van-e major depresszióra (MD) jellegzetes eltérés az egyes kognitív részfunkciókban és ez segít-e elkülöníteni a demenciától?
4. változik-e a kognitív teljesítmény a depressziós periódushoz képest a depressziós tünetek gyógyulásával a MD remissziós időszakában (MD rem)?

II. Kiváltott válasz vizsgálatok

Kérdésfeltevésünk az volt, hogy a „kognitív potenciálnak” is nevezett P300

1. paramétereinek változása tükrözi-e a demencia súlyosságát?
2. segítségével elkülöníthető-e az AD és a VD?
3. eltér-e a normálistól a demenciát megelőző állapotokban (aMCI)?
4. elég érzékeny módszer-e arra, hogy az aMCI két csoportját elkülönítsük vele
 - a. aMCI normális agyi struktúrával,
 - b. aMCI kimutatható cerebrális atrófiával?

III. Biokémiai vizsgálatok

Tekintettel arra, hogy jelenleg az Alzheimer demenciának nincs biztos in vivo felismerési lehetősége, ezért két lehetséges biokémiai marker jelenlétét és mennyiségét vizsgáltuk:

1. az oxidatív folyamatokban védő szerepet játszó szérum paraoxonáz (PON) aktivitását határoztuk meg AD-ban és VD-ban,
2. az apoptózis markerének tekinthető Nε(γ-glutamil)lizin izodipeptid koncentrációját mértük az agy-gerincvelői folyadékban AD-ban és VD-ban.

A fenti adatokat összegyűjtve választ kívántunk kapni arra, hogy ezek a vizsgálatok egyenként ill. összességében mennyire segítik az AD és az azt megelőző állapotok felismerését és a betegség elkülönítését egyéb kognitív károsodással járó állapotoktól.

3. IRODALMI ELŐZMÉNYEK

3.1. Enyhe kognitív zavar (Mild Cognitive Impairment - MCI)

3.1.1. Az MCI meghatározása

A demenciával nem járó időskori kognitív károsodásra az idők során sokféle elnevezést javasoltak, mint pl. jóindulatú időskori feledékenység („benign senescent forgetfulness”- Kral, 1962), korfüggő emlékezet károsodás („age-associated memory impairment”- Crook és mtsai, 1986), enyhe kognitív hanyatlás („mild cognitive decline”- BNO-10, 1983), enyhe neurokognitív zavar („mild neurocognitive decline”- DSM-IV, 1994), enyhe kognitív zavar („mild cognitive impairment”- Petersen és mtsai, 1999).

Az öregedéssel járó fiziológiai folyamatok következtében kialakult kognitív változásokat nevezik korfüggő feledékenységnek (age associated memory impairment – AAMI) (Crook és mtsai, 1986, Tariska, 2002).

A korfüggő feledékenység meghatározása:

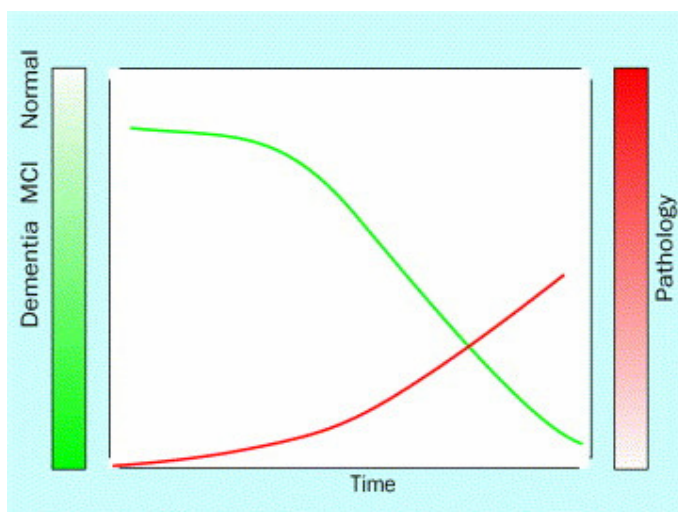
- Feledékenységre vonatkozó panaszok nehezítik a mindennapi életet (nehéz bemutatkozás után az új név felidézése, az eltett tárgyak helyét elfelejti, összetett feladatok elvégzése, telefonszámok felidézése, vagy pl. a gyors felidézés nehéz). A veszteség fokozatos, nem az utóbbi hónapokban fellépő panaszról van szó.
- Kimutatható eltérés van az adott életkor átlagától legalább egy teljesítménysztesztben (Benton, Raven stb.): legalább egy standard deviáció csökkenés az életkor csoportátlagához képest, ugyanakkor
- intellektuális hanyatlás nincs standardizált tesztvizsgálat szerint.

Kizárható minden organikus vagy nem-organikus kórok vagy működészavar (pl. gyógyszerhatás lehetősége), mely kognitív zavart okozhat.

A neuropathológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy AD-ban az agyszöveti változások jóval a klinikai tünetek megjelenése előtt kialakulnak. Ezek a kóros eltérések ritkán láthatók egészséges öregedésben, de igen gyakran kimutathatók olyan memóriazavarban, ahol a demencia kritériumai nem teljesülnek (Price és Morris, 1999, Morris és mtsai, 2001). Ennek

alapján feltételezhető, hogy a kialakuló demencia előtt rövid idővel megjelenő szignifikáns memóriazavar átmeneti állapot a normális öregedési folyamat és a demencia között (Petersen és mtsai, 1999, 2001, DeCarli, 2003, Morris and Price, 2001) (1. ábra).

1. ábra. Átmenet az egészséges öregedésből a demenciába. A klinikai és a patológiai változások időbeli lefolyása alapján az AD tüneti megjelenését hosszú preszimptomatikus fázis előzi meg, amikor a patológiai folyamatok (piros vonal) már elkezdődtek, de klinikailag még tünetmentes (zöld vonal) (DeCarli, 2003).



Az MCI mai meghatározása szerteágazó, különböző prognózissal és patológiával, ami több ellentmondáshoz is vezet az irodalomban. Kral már 1962-ben foglalkozott azzal, hogy ez a feledékenység betegség tünete-e, vagy a korral járó változások része. Megkülönböztetett „benignus” és „malignus” feledékenységet aszerint, hogy az idősödő elme tartós, enyhe változásáról van-e szó, vagy egy kialakulóban levő betegség korai tünetéről. Crook (1986) meghatározásában az idős személy olyan szubjektív memória zavarára utal, melyet memória teszttel vizsgálva a fiatalabb felnőttekhez képest legalább egy standard deviációval (SD) eltér. Ezt az elképzelést Levy (1994) kritizálta, szerinte a meghatározás nagyon leszűkített, mivel a korral járó kognitív károsodás nemcsak a memóriát érinti, hanem más kognitív funkciók is zavart szenvedhetnek. A BNO-10 (1983) meghatározása a memóriazavaron kívül magába foglalja a tanulás és a koncentrációképesség zavarát is. A DSM-IV (1994) által bevezetett hasonló kategória, az enyhe neurokognitív zavar, a memóriazavaron és a tanulási nehézségen kívül tartalmazza az érző-motoros, a nyelvi és a centrális végrehajtó funkciók zavarát.

Petersen (1999) első meghatározása szerint a memóriazavar mellett az egyéb kognitív funkciók és a napi aktivitás nem károsodnak. Ritchie és munkatársai (2000) arra a következtetésre jutottak, hogy az MCI az idősödő populációra alkalmazható tünetegyüttes, nem szisztémás betegség következménye és nem jelent nagyobb kockázatot szenilis demenciára. Más szerzők az MCI-t az AD prodromális fázisának tekintik vagy olyan klinikailag heterogén betegségcsoportnak, mely nagyobb kockázatot jelent bármilyen demencia kialakulására (Petersen és mtsai, 2001, DeCarli és mtsai, 2001). Így a memóriazavar mellett más kognitív funkciót is érintő zavar idővel átalakulhat AD-ba vagy VD-ba, vagy nem a memóriát érintő egyéb kognitív károsodás vezethet frontotemporális demenciához, Lewy-testes demenciához, primer progresszív afáziához vagy Parkinson betegséghez az AD-n kívül (Petersen és mtsai, 2001).

A betegségcsoport heterogenitásának felismerése felveti az MCI alcsoportokra történő osztásának szükségességét. A választott meghatározást egyértelműen különböző prevalencia, etiológia és prognózis jellemzi.

1. A memóriazavaron alapuló meghatározás (amnesic MCI - aMCI) (Petersen és mtsai, 1999)

- a. Panasz a memóriára, heteroanamnézis által megerősítve
- b. Memóriazavar, igazolva a késleltetett felidézéssel
- c. Az egyéb kognitív funkciók normálisak a Clinical Dementia Rating (CDR) és a MMSE alapján
- d. A napi aktivitásban nincs vagy minimális a károsodás
- e. A kognitív és a funkcionális károsodás mértéke nem éri el a NINCDS-ADRDA szerinti AD kritériumokat

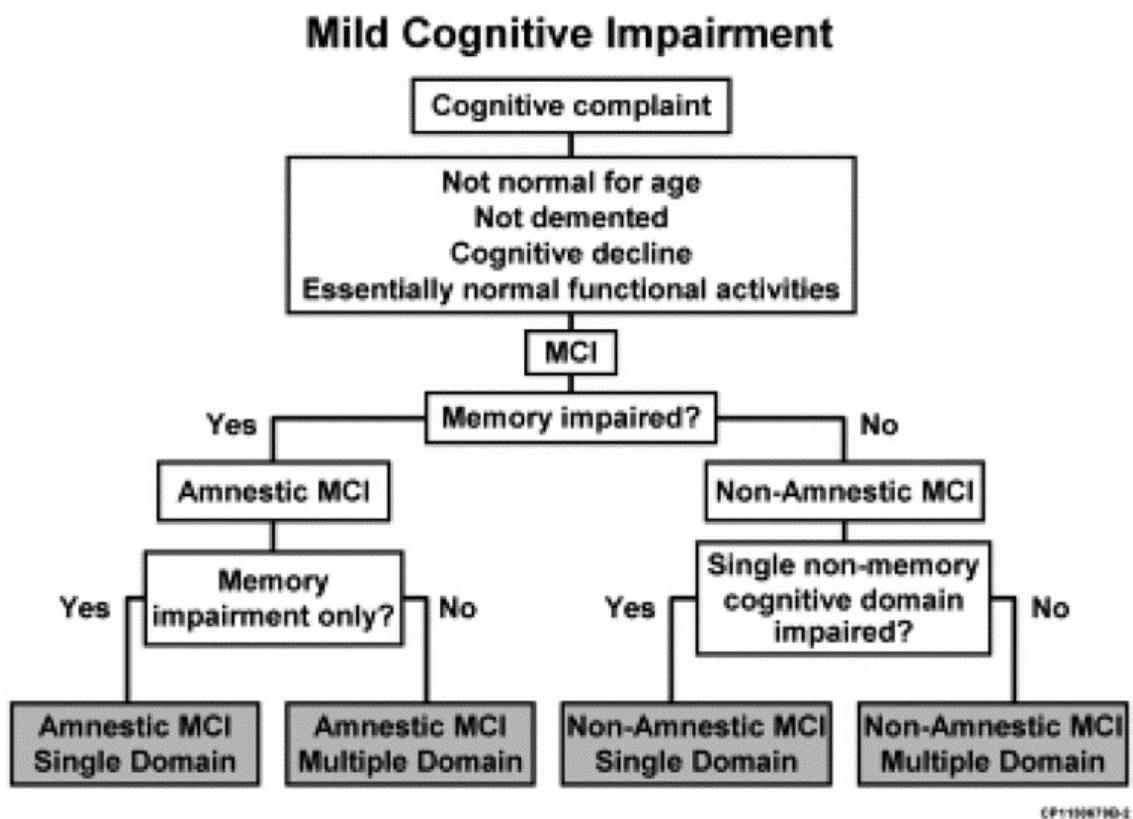
2. Kognitív károsodás demencia nélkül (Cognitive Impairment No Dementia - CIND)

Az időskori kognitív károsodás nem korlátozódik csak az emlékezetre. A „kognitív károsodás demencia nélkül” (CIND) általánosabb meghatározása a kognitív zavarnak, beleértve a nyelvi kifejezés, a végrehajtó funkciók és a térbeli vizuális memória zavarát. Ez a meghatározás az AD-n kívül több betegség esélyét is felveti.

Újabb ajánlás szerint az osztályozás alapjául az elsődlegesen kialakult, domináló tüneteket veszik (Grundman és mtsai, 2006). Ennek alapján az amnesztikus MCI fogalmába tartozik az is, ha az elsődlegesen kialakult memóriazavarhoz egyéb kognitív funkciók enyhe károsodása

társul. A másik formában az egyéb kognitív működések károsodása az elsődleges, ez érinthet egy vagy több funkcionális területet. Ezt egyre inkább vaszkuláris MCI-nek tekintik. A Petersen (2004) által ajánlott osztályozás a 2. ábrán látható, az altípusok lehetséges etiológiai hátterét a 3. ábra mutatja (Petersen, 2003).

2. ábra. Az MCI klinikai osztályozása (Petersen, 2004)



3. ábra. Az MCI klinikai altípusainak etiológiája (Petersen, 2003)

MCI Subtypes

		Etiology			
		Degen- erative	Vascular	Psychiatric	Medical conditions
Clinical classification	Amnesic MCI	AD		Depr	
	Multiple domain	AD	VaD	Depr	
Non- amnesic MCI	Single domain	FTD			
	Multiple domain	DLB	VaD		

(VaD: Vascular dementia/Vaszkuláris demencia; FTD: Frontal type dementia/Frontális típusú demencia; DLB: Dementia Lewy-body /Lewy-testes demencia)

Az elsődlegesen memóriazavarral járó amnesztikus MCI háttérében állhat kezdődő AD, vagy depresszió. Ha más kognitív terület enyhe károsodása is társul a memóriazavarhoz, az AD-n és depresszió mellett vaszkuláris demencia kórfolyamatai is feltételezhetők kiváltó okként. Ha nem a memória, hanem más kognitív funkciók károsodása az elsődleges, egy terület érintettsége esetén frontális típusú demencia, több funkcionális terület károsodása esetén Lewy-testes demencia, vagy kezdődő vaszkuláris demencia valószínűsíthető a tünetek háttérében.

3.1.2. Miért fontos klinikai szempontból az enyhe kognitív zavar?

Az előfordulás gyakorisága

Az amnesztikus MCI a legjobban körülhatárolt forma. Előfordulási gyakorisága a 65 évnél idősebbek körében 2-4-szer nagyobb, mint a klinikailag diagnosztizált AD előfordulása. A vizsgálatok alapján évente kb. 10-15 %-a alakul át AD-ba (Petersen és mtsai, 1999, Bennett és mtsai, 2002). A demencia kialakulására nagyobb az esélye mindazoknak, akiknek bármilyen panaszuk van a memóriára, beleértve a korfüggő feledékenységet is (Ritchie és mtsai, 2001). Az átalakulás esélyét növeli az idősebb életkor, ha súlyosabb a kognitív zavar, ha az egyén apolipoprotein E ϵ 4 allél hordozó. 5 éves követés alapján mind az amnesztikus MCI, mind a CIND esetek kb. 50 %-a torkollik demenciába (Rockwood és mtsai, 1999).

A kognitív károsodás vizsgálata MCI-ben

Annak meghatározására, hogy egy tünetegyüttes kimeríti-e a demencia kritériumait, alkalmazható az MMSE és a neuropszichológiai tesztek. Azon túl, hogy nem demens, az MCI diagnózisának felállításához a CDR (Berg, 1988) javasolt, mellyel jól elkülöníthető a memóriazavarra szűkített forma és az AD-ba történő progresszió is követhető, valamint az AD korai stádiumában is érzékenyen jelzi a változásokat.

3.1.3. Az MCI neuropatológiája

Az olyan kognitív károsodás, amely a demencia szintjét nem éri el, számos betegség következtében kialakulhat, különösen akkor, ha a kognitív károsodást CIND fogalmával határozzuk meg. Még ha a szigorúbban körülhatárolt amnesztikus MCI fogalmat használjuk, akkor is lehetséges különböző prognózis és kezelés. Ennek oka az eltérő kiváltó kórfolyamat.

MCI és Alzheimer demencia

A neurofibrilláris fonatok az entorhinális kortextben és a hippocampusban a normális öregedésben is kimutathatók (Price és Morris, 1999). A szenilis plaque-ok jelenléte és a neuronok pusztulása sokkal fontosabb jel a normális öregedéstől való elkülönítéshez. Olyan betegcsoportban, ahol a demencia diagnózisa kérdéses volt, AD-ra jellemző patológiai eltéréseket mutattak ki (Morris és Price, 2001). A „Nun Study” (75-107 éves életkorú, 678 katolikus nővér kognitív és fizikális állapotát követték és vetették össze a posztmortem neuropatológiai eltérésekkel) alapján megállapították, hogy a neurofibrilláris fonatok nem

demens betegnél arra a betegcsoportra voltak jellemzőbbek, ahol a memóriakárosodás vezető tünet volt (Riley és mtsai, 2002, Snowden, 2003). Az agypatológiai vizsgálatokkal elhunyt MCI betegekben az esetek 80 %-ában lehetett kimutatni Alzheimer betegségre jellemző, Braak 3 vagy súlyosabb stádiumú patológiai eltéréseket (Braak és Braak, 1991, Bennett és mtsai, 2005).

Az MCI és az AD közös vonásainak összefoglalását az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat. MCI és az AD közös vonásai (de Leon és mtsai, 2006):

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Kognitív tünetek• hippocampus atrófia mutatható ki• ApoE-ε4 gyakori• β amyloid és tau változás hasonló• hasonló szövettani elváltozás |
|---|

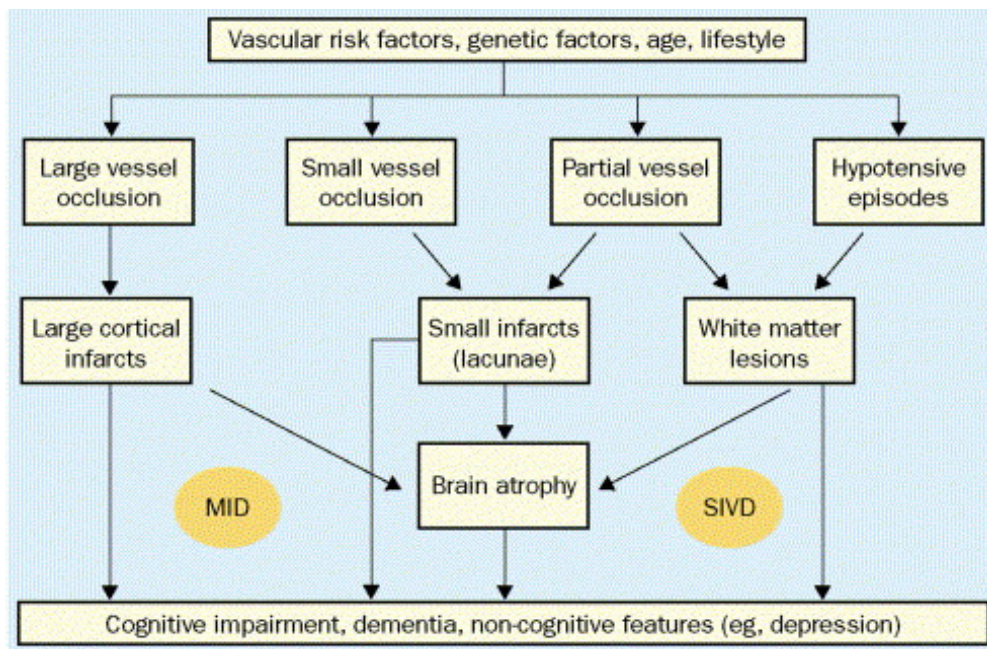
Az eltérés a felsoroltak mértékében ill. mennyiségében nyilvánul meg.

MCI és cerebrovaszkuláris betegség

MCI-ben a vaszkuláris kockázati tényezők és a cerebrovaszkuláris agyi károsodás valószínűsége szignifikánsan nagyobb, mint egészségesekben. Ennek hátterében a frontális szubkortikális keringés érintettsége feltételezhető (DeCarli és mtsai, 2001). A Willis-kör ereinek súlyos arterioszklerózisában makroszkopikus cerebrális infarktusok jelenléte nélkül is háromszor nagyobb az amnesztikus MCI valószínűsége (Riley és mtsai, 2002).

A cerebrovaszkuláris betegségek (Cerebrovascular Disease - CVD) következtében kialakult kognitív tünetek jelölésére ajánlják a vaszkuláris kognitív károsodás (Vascular Cognitive Impairment – VCI) kifejezést. Ez a fogalom átfogja a CVD miatt kialakult kognitív tünetek széles spektrumát, a legenyhébb tünetektől a súlyos demenciáig. A figyelem a nem demens VCI betegcsoportra irányul, mivel nagy a demencia kialakulásának kockázata és a kezelést már ekkor érdemes lenne elkezdeni (Desmond, 2004). A kognitív károsodást számos vaszkuláris lézió előidézheti, melyek között a kis erek betegségét tartják a legfontosabbnak. A multiinfartusos demencia ritkább, a szubkortikális iszkémiás vaszkuláris betegség aránya sokkal nagyobb (O'Brien és mtsai, 2003). Ezen vaszkuláris mechanizmusok összefoglalása látható a 4. ábrán.

4. ábra. A vaszkuláris kognitív károsodás fő pathofiziológiai mechanizmusai (O'Brien, 2003)



MID: Multi-infarct dementia/Multiinfarktusos demencia; SIVD: Subcortical ischaemic vascular disease/Szubkortikális iszkémiás betegség

3.1.4. Terápiás megfontolások

Petersen és mtsai felismerték az AD korai diagnózisának jelentőségét és meghatározták azokat a kritériumokat, melyek az AD kialakulásának valószínűségét jelzik MCI-ben, de nem adtak ajánlást a kezelésre (Petersen és mtsai, 2001). Jelenleg intenzívek a vizsgálatok a kezelt MCI esetek nyomonkövetésére. MCI-ben az AD-ra jellemző pathológiai folyamatok még enyhébbek, és az AD kezelésében jelenleg alkalmazott módszerek eredményesebbek lehetnek MCI-ben, mint a teljesen kifejlődött demenciában (DeCarli, 2003). Az a felismerés, hogy az MCI a demenciát megelőző állapot lehet, segítheti a korai diagnózist és előrevetíti annak lehetőségét, hogy megfelelő terápiával a demencia kialakulása késleltethető vagy megelőzhető.

3.2. A demencia és a depresszió kapcsolata

Mint ahogy depresszióban kialakulhat kognitív zavar, a demenciában is megjelenhetnek depressziós tünetek. A demenciában jelentkező depresszióban az apátiával és a motivációzavarral összefüggő tünetek túlsúlya látható (Szubkortikofrontális diszfunkció – motivációzavar).

A tünettani átfedés mellett más tényezők is jelzik a kapcsolatot:

- Depresszió az előzményben növeli a demencia kialakulásának kockázatát
- Demenciában szenvedő betegen a depresszió előfordulása gyakoribb

A depresszió, mint a demencia előjele: depresszió az előzményben kétszeresére növeli a demencia kialakulásának kockázatát.

Hipotézisek a kapcsolat magyarázatára:

- Az időskori depresszió a demencia korai, prodromális szakasza (a depresszió, a kognitív károsodás és a degeneratív demencia egy összefüggő kórfolyamat egyes állomásai)
- A depresszió elősegíti a demencia klinikai tüneteinek megjelenését
- A depresszió a hippokampusz károsodásához vezet a glukokortikoid kaszkádon keresztül. A glukokortikoszteroidok szintje idősebb korban emelkedik, (AD-ban, depresszióban még magasabb) és szerepet játszik a kognitív károsodás kialakulásában, melyet a hippokampális neuronokra kifejtett toxikus hatásával hoznak kapcsolatba. Mivel a hippokampusz gátolja a hipotalamusz-adenohipofízis-mellékvese tengelyt, így az emelkedett szteroid szint miatti hippokampusz károsodás tovább növeli a szteroid szintet („glucocorticoid cascád”- Janzing, 2003)

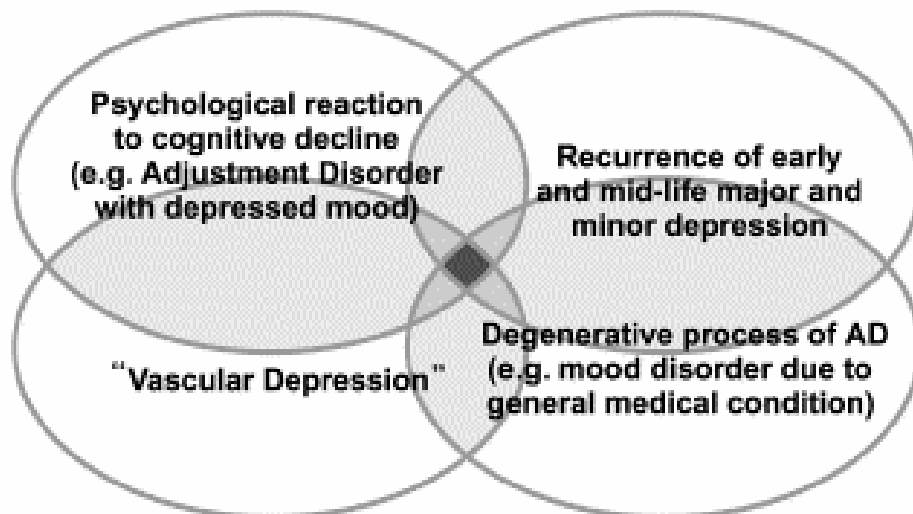
A demencia, mint a depresszió előjele: Összehasonlították a depresszió előfordulási gyakoriságát demens betegekben és egyéb krónikus testi betegségben szenvedőkben (osteoporózis, diabetes). A vizsgálat eredménye azt igazolta, hogy a depresszió és a mánia is szignifikánsan gyakrabban jelentkezik demenciában, mint a vizsgált egyéb krónikus betegségekben. A specifikus összefüggés az organikus okokban keresendő (Nilsson és mtsai, 2002).

A demencia típusa és a depresszió

- **Az Alzheimer beteg depressziója**

Az Alzheimer betegek nagy részének „nem kognitív” pszichiátriai tünetei is vannak. A depresszió az egyik leggyakoribb társuló betegség, az AD betegek legalább felében észlelhető. A depresszió nagyobb terhet jelent a beteg és a gondozója számára is. Nagyobb az esélye az intézetbe kerülésnek, mert több a probléma a napi aktivitással, a gondozó esélye is megnő a depresszióra. Az AD-ban megjelenő depresszió gyakoriságára való tekintettel javasolják külön diagnosztikus kategóriába sorolását és kialakulásának magyarázatára több elképzelés is született. Felismerését megnehezíti, hogy nehéz elkülöníteni az AD-ban gyakori apátiától, az idős depressziós hajlamos elutasítani, hogy rossz a hangulata, a demens beteg nem képes megfelelően kommunikálni érzelmi problémáit. Genetikailag közös háttér egyrészt, hogy az ApoE 4/4 gyakrabban fordul elő AD-ban és időskori depresszióban is, kapcsolatot feltételeznek a hippocampusz térfogat csökkenésével. Másrészt mindkét betegségben jelentőséget tulajdonítanak a szerotonin transzporter génnek. Az AD-ban megjelenő depresszió kialakulásának magyarázatára született elképzelések a következők: 1. a kognitív deficit miatti érzelmi reakció következménye; 2. már korábban meglévő affektív betegség visszatérése; 3. vaszkuláris károsodás miatt jön létre; 4. az AD-ban zajló neurodegeneratív folyamatok okozzák (Lee és Lyketsos, 2003) (5. ábra).

5. ábra. Az AD-ban megjelenő depresszió etiológiai heterogenitása (Lee és Lyketsos, 2003)



- **A vaszkuláris betegségek és a depresszió**

A „vaszkuláris depresszió” hipotézis feltételezi, hogy a vaszkuláris betegségek hajlamosítanak depresszióra, elősegítik vagy rontják a depressziót. A kapcsolat kétirányú, a depresszió maga is kiválthatja és súlyosbítja a vaszkuláris betegségeket. A miokardiális infarktus után a társuló major depresszió nagymértékben növeli a kardiális mortalitást, a post-stroke depresszió súlyosbítja a cerebrovaszkuláris betegség prognózisát. A vaszkuláris demenciában, főleg szubkortikális károsodásban, gyakoribb a depresszió (Thomas és mtsai, 2002). Az időskorban kezdődő depresszióban a fehérállományban és a bazális ganglionokban gyakrabban kimutatható bilaterális hiperintenzitás, amely cerebrovaszkuláris betegséggel hozható összefüggésbe. Feltételezik, hogy a vaszkuláris depresszió a szubkortikális léziókkal, a frontostriatális pályák károsodásával magyarázható (Alexopoulos és mtsai, 1997).

A kezelés fő szempontjai a demencia és a depresszió együttes előfordulásakor

A demencia kezelésében irányadó a részletes átvizsgálás eredménye (AD-ban AchE-gátló kezelés vagy memantin, szekunder demenciákban az alapbetegség kezelése). Időskori depresszióban az affektív betegségek kezelésére vonatkozó általános szempontok érvényesek (farmakoterápia és pszichoterápia kombinációja, nonresponderekben augmentáció, illetve gyógyszerváltás, farmakoterápia-rezisztens esetekben egyéb biológiai kezelések, mint alvásmegvonás, fényterápia, esetleg electroconvulsiv terápia - Tariska, 2002). Időskorban különös figyelmet kell fordítani a mellékhatásokra, interakciókra, ezért antidepresszívumként főleg a szelektív szerotonin visszavételt gátló (SSRI) és reverzibilis monoamino-oxidáz gátló (MAO-I) javasolt a kedvezőbb mellékhatásprofil miatt. Amennyiben mindkét szindróma jelenlétére utalnak tünetek, mindkét betegséget kezelni kell.

3.3. Neuropszichológiai tünetek demenciában és depresszióban

Alzheimer-kórban a neurofibrilláris fonadék és az amyloid plaque-ok elsőként a medio-temporális területeken, főleg az entorhinális kortexben jelennek meg (Braak és Braak, 1991). Korán kialakul a hátsó cingulum atrofíája is, amely az asszociációs neokortex és a medio-temporális területek kapcsolatainak károsodására utal. Mindez a klinikai képben megjegyző emlékezet károsodását vonja maga után. Később a neurodegeneratív folyamatok az asszociációs neokortexre is kiterjednek, ennek következménye az agnózia, afázia és apraxia. A motoros és szenzoros működések viszonylag sokáig megkíméltek. A végrehajtó (egzekutív)

működések kifejezés olyan összetett mentális folyamatot takar, melynek a munka-memória képezi az alapját. Feladata az információáramlás indítása, fenntartása, szervezése és a cselekedetek összehangolása, melynek zavarai már korai stádiumban megjelenhetnek (Twamley és mtsai, 2006). A betegség egyes stádiumaiban kialakult kognitív deficitminta jól korrelál a neuropatológiai eltérésekkel. A neurofibrilláris fonadékok kialakulásának üteme és topográfiája alapján kialakított három AD-stádium: 1. transzientorhinális, 2. limbikus, 3. izokortikális, melyekhez klinikailag társulhat 1. az epizódikus memória, 2. az egzekutív funkciók, 3. a munkamemória progrediáló károsodása (Cotman, 1994, Kása és mtsai, 1997).

Vaszkuláris demenciában már a betegség korai szakaszában kifejezettebb az egzekutív funkciók károsodása, mint AD-ban, de a memóriateszteken jobban teljesítenek, mint az AD betegek. A VD betegek kognitív teljesítményét „foltos” károsodás jellemzi és jellemző a fluktuáció. VD-ben a frontális funkciók károsodása van tehát túlsúlyban, mely magába foglalja a tervezést és a sorrendiséget, a mentális működések tempóját, a nem strukturált feladatok végrehajtását, és a figyelmet. A beszéd gördülékenysége jobban károsodik VD-ban, mint AD-ban. A beszéd motoros része károsodhat, de az egyéb beszédfunkciók viszonylag megtartottak. Jellemző a perszeveráció, főleg a frontális lebenyhez kötött feladatoknál. A memóriakárosodás a cerebrovaszkuláris betegségekben egyértelmű az AD-val társuló esetekben, de lehet elsődleges az arteria cerebri posterior ellátási területéhez tartozó mediális temporális lebeny infarktusai következményeként, vagy kialakulhat másodlagosan az egzekutív funkciók károsodásával összefüggő figyelemzavar miatt. Stroke után a tünetek nagyon változékonyak az infarktus lokalizációjától, számától és méretétől függően. Egy nagy kiterjedésű kérgi infarktus kevesebb klinikai tünettel járhat, mint egy kis kiterjedésű szubkortikális infarktus, ha az fontos területet érint. (Desmond, 2004).

Visszatérő major depresszióban (MD) a depressziós tünetek jelenlétekor több kognitív részfunkció károsodását találták. Károsodik a pszichomotoros tempó, a memória, a fenntartott figyelem, és a végrehajtó/kivitelező funkciók, beleértve a munka memóriát és a komplex problémamegoldást. MD-re specifikus kognitív mintázat azonban nem körvonalazódott. A klinikai tünetekkel összefüggésben megfigyelhető, hogy minél súlyosabb a depresszió, annál súlyosabb a kognitív károsodás. Remisszióban levő MD pácienseken is mutattak ki neurokognitív zavart, leginkább a fenntartott figyelemben, finom eltéréseket találtak a munkamemóriában és a pszichomotoros működésekben. A vizuális memória és a tanulási funkciók épek voltak, és az egzekutív funkciókban sem tudtak egyértelmű károsodást kimutatni (Weiland-Fiedler és mtsai, 2004).

A neuropszichológiai vizsgálat célja a pszichológiai károsodás meghatározása és mérése. Alapja a kognitív károsodás és diszfunkció, az érzelmi állapot, a beállítódás és a végrehajtott képességek, amelyekben az agyi károsodás a viselkedés szintjén megjelenik. Az agyi károsodás mindig von maga után valamilyen változást a viselkedésben. Egyes betegekben a deficit vagy működészavar lehet olyan enyhe, hogy csak az összes funkció átfogó értékelése hozhatja felszínre, vagy emocionálisan kihívást jelentő helyzetekben jelenik meg. Másoknál ez a károsodás a szokványos vizsgálati technikákkal nem is kerül felszínre. Az agyi károsodás ritkán korlátozódik egy viselkedési mozzanatra vagy funkcióra, a kognitív funkciók átfogó értékelése szükséges (Lezak, 1995). A Luria-Nebraska Neuropszichológia Tesztcsomag Emlékezeti tesztje a szavakkal, mondatokkal és képekkel kapcsolatos tanulási teljesítményt mutatja, több altesztje a végrehajtott működések állapotát is méri. A klinikai gyakorlatban az alkalmazását nehezíti, hogy legalább hat órát igényel a feladatok végrehajtása és emiatt egy ülésben nem lehet elvégezni a vizsgálatot. Rövidebb az időigénye az automatizált tesztsorozatoknak. A CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) kb. másfél óra alatt kivitelezhető és jól használható a kognitív károsodás feltérképezésére. Ez a számítógépes tesztcsomag 13 feladatból áll, specifikusan méri a vizuális memóriát, a figyelmet, a munka-memóriát és a tervező funkciókat. Előnye, hogy nyelvtől és kulturától független, enyhe afázia esetén is elvégezhető. Használhatóságát több neurológiai és pszichiátriai betegségben igazolták, mint pl. demencia, szkizofrénia, depresszió, Parkinson betegség (Foltnie és mtsai, 2003, Weiland-Fiedler és mtsai, 2004, Bartók és mtsai, 2005).

3.4. A demencia elektrofiziológiai vizsgálata

1932-ben Berger írta le először az elektroencefalográfia (EEG) jelentőségét demenciában. Azóta számos közlemény foglalkozott az EEG, a kiváltott válasz (EP), az EEG- és EP-mapping alkalmazásával a demencia vizsgálatában. A hagyományos EEG vizsgálattal a súlyos demencia jele a lassú hullámok frontális megjelenése, a korai stádiumú demenciában viszont nem látható jelentős eltérés. Az auditoros kiváltott átlagolt potenciál (AEP) késői komponense szorosan összefügg a kognitív folyamatokkal, mint pl. az inger felfogása, a figyelem, az inger értékelése és a memória (Hillyard és Picton, 1979). A P300 latencia változásait az információ feldolgozás folyamata jelzőjének tekintik, a megnyúlt latencia lehet az időskorral járó kognitív változások következménye és jelezheti a mentális funkciók károsodását demenciában. A P300 eredete nem teljesen tisztázott, egyes vizsgálatok a limbikus/meziális temporális struktúrák károsodásával hozzák összefüggésbe (McCarthy és mtsai, 1989), míg mások kérgi eredetűnek vélik (Rogers és mtsai, 1991). Az újabb képalkotó

eljárásokkal, mint pl. a funkcionális MRI vagy a PET, kortikális és szubkortikális területekből – szupramarginális, felső temporális, elülső cinguláris girusok, talamusz, inzula, frontális operkulum - eredőnek találták (Linden és mtsai, 1999, Emri és mtsai, 2006). A P300 eredésének non-invazív módszerrel történő lokalizálása több hasonlóságot mutat a mélyelektrodás vizsgálatokkal és különböző eredések átfedését lehet regisztrálni a skalpon. Az alkomponensek átfedéséből eredő P300 aktivitás az ingerhez képest 240-420 msec múlva a prefrontális kéregben, a cingulum elülső és mediális részében, a cingulum hátsó részében, a parietális kéregben és a temporális lebenyben jelenik meg (Anderer és mtsai, 2003).

A P300 paraméterei és az életkor közötti kapcsolat jól ismert: A középkorúaknál csak enyhén változik, míg 60 év felett a P300 latenciája jelentősen nő (Goodin, 1990, Pfefferbaum és mtsai, 1990). A P300 latencia korrall összefüggő növekedését és a korrall járó memória károsodásban (AAMI) tapasztalt hasonló változást az információ feldolgozás lassulásával hozták összefüggésbe. A korrall a P300 latenciája évente 1-2 msec-mal nő, 60 év fölött 2 ms (Anderer és mtsai, 2002). Ismételt vizsgálat esetén egy vizsgált személyre vonatkoztatva a korrelációs koefficiens 0.50 és 0.80 között mozog az amplitudó tekintetében, és 0.40 és 0.70 között van a latenciára nézve, így a betegség progressziójának követésére használható módszer (Polich és Criado, 2006). Golob vizsgálatai szerint MCI-ben az AEP egyes jellemzői egyrészt az egészséges, korrall járó változásokhoz hasonlóan változnak (RP/prestimulus readiness potential, N100, P200, N200), egyéb paraméterei pedig az AD-ben látható eltérésekhez hasonlíthatnak (megnyúlt P300 latencia, lassult reakció idő) (Golob és Starr, 2002). A demenciában kialakult kognitív károsodás és a P300 komponens amplitudó és latencia változásai között jelentős korrelációt találtak (Barett és mtsai, 1987, Syndulko és mtsai, 1982). Számos szerző vizsgálta a P300 klinikai használhatóságát, szenzitivitását és specificitását (Rajna és mtsai, 2005). Általánosan elfogadott ajánlás nincs, de a legtöbb szerző egyetért azzal, hogy a P300 használható szűrést biztosít a demencia-gyanús esetekben (Polich, 1987).

3.5. Szérum paraoxonáz (PON) aktivitás és a lipid anyagcseretermékek demenciában

Az AD kórfolyamatainak biokémiai módszerekkel való tettenéréséhez egyik lehetséges út lehet az oxidatív folyamatokkal összefüggő lipidek mérése és a paraoxonáz aktivitás meghatározása. Az emelkedett szérum koleszterin szint nagyobb kockázatot jelent AD-ra is, nemcsak VD-re. Az ApoE izoformokat 1993-ban írták le először AD-ban. Az ApoE2 izoform jelenléte véd az AD kialakulása ellen, míg az ApoE4 jelenléte esetén nő a kockázat. Az ApoE2 és ApoE3 stabil kötést hoz létre a tau proteinnel, míg az ApoE4 instabil kötést alkot

vele. A stabil kötés gátolja a tau fehérje foszforilációját, míg az instabil kötés esetén kóros foszforiláció és neuronpusztulás jön létre (Morris, 1994). A tau izoformok intraneuronális filamentumokká aggregálódása fontos patogenetikai tényező az AD kialakulásában, emellett a beta amyloid felhalmozódás, az oxigénhiány és a lipid peroxidáció folyamatainak kombinációja is kóros tényező. Az arterioszklerotikus folyamatok, akár csak az AD, a fehérállomány léziójához vezetnek. Ez a hasonló kórfolyamat adódhat aból, hogy a HDL-koleszterin fontos szerepet játszik mindkét betegségben, mivel a HDL gátolja az oxidatív folyamatokat és az ateroszklerózist. Ez a védő funkció egyrészt a HDL reverz-koleszterin transzportjából, másrészt a HDL-lel összefüggő paraoxonáz (PON) aktivitásából adódik. A HDL-lel összefüggő PON egyike azoknak az antioxidatív enzimeknek, melyek csökkenthetik az LDL oxidációját és megakadályozza a lipidperoxidok felhalmozódását az LDL-ben (Mackness és mtsai, 1991). Csökkent PON aktivitás mutatható ki AD-ban és ateroszklerotikus folyamatokban, itt tehát ez a védő funkció kevésbé érvényesül. (Janka és mtsai, 2002).

3.6. Az apoptózis biokémiai markere demenciában

A biológiai markereket általában a medicinában a diagnózis felállításához, a prognózis előrejelzéséhez és a betegség lefolyásának követéséhez használják. Az ideális biomarker a betegség alapvető patofiziológiai folyamatainak érzékeny jelzője, és ennek alapján a betegség jól elkülöníthető egyéb betegségektől. A biomarker legyen megbízható, mérése relatíve non-invazív, egyszerűen kivitelezhető és olcsó. Ezt csak kevés biomarker teljesíti, de a tudományos fejlődés e téren is folyamatos. Az AD diagnosztikus és a betegség súlyosságát mérő markere lehet neuropszichológiai teszt, de nincs egy kiválasztott teszt sorozat, mely megfelelné egy standardizált biomarker kritériumainak. Az AD több genetikai markerét meghatározták és három kromoszóma ismert, melyek többszörös mutációja összefüggésbe hozható az AD-vel. Ezek önmagukban nem határozzák meg az AD alapjául szolgáló biológiai folyamatokat, a tünetek klinikailag csak akkor jelennek meg, ha a beteg elég sokáig él, hogy elérje a vulnerabilis életkort. Ezek a specifikus mutációk prognosztikai, és nem diagnosztikai biomarkerek, azaz betegség markerek (trait marker) és nem állapotjelzők (state marker). A strukturális és a funkcionális képalkotó vizsgálatok talán a legtöbbet kutatott eljárások az AD markereinek sorában. A vér biokémiai vizsgálatának használhatósága kétséges, mivel nem tudni, hogy a vizsgált anyag szérum szintje szignifikánsan összefügg-e az agyban jelenlevő mennyiséggel és a betegség folyamatával. Az agy-gerincvelői folyadék vizsgálata ígéretesebb az agyi folyamatok megítélésére. Így a béta amyloid 1-42, az összes tau és a foszforilált tau

protein mérése jelzője lehet az AD kórfolyamatának (Consensus Report of the Working group on: „Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer' Disease”, 1998).

Az 1970-es években több közleményben leírták, hogy szövettenyészetekben a szaporodás egy idő után leáll, programozottnak tűnő sejthalál következik be. Az apoptózis ennek a programozott sejthalálnak egyik jól meghatározott formája. A neuronok pusztulását AD-ban és VD-ban is kapcsolatba hozzák az apoptózissal, ill. az apoptózissal összefüggő biokémiai folyamatokkal. Az apoptótikus sejtől kiáramló Nε(γ-glutamil)lizin izodipeptid (IDP) keresztkötetést alkot a transzglutamináz enzimmel. A transzglutamináz aktivációja az apoptózis markere és az emelkedett IDP koncentráció a testfolyadékokban korrelálhat az apoptótikus sejtpusztulás intenzitásával (Fésüs és mtsai, 1991). Nem valószínű, hogy az IDP a vér-agy gáton aktív transzporttal átjuthat, így a központi idegrendszerből kiáramló IDP az agygerincvelői folyadékban halmozódik fel és koncentrációja utalhat az apoptózis folyamatára.

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A DE OEC Pszichiátriai Tanszéken fekvő és járóbetegek közül választottuk a vizsgálatba kerülő személyeket a BNO-10 és a DSM-IV meghatározásai, valamint a NINCDS-ADRDA és a NINDS-AIREN alapján. A CANTAB és a kiváltott válasz vizsgálat a Pszichiátriai Tanszéken történt. A társszerzőként végzett vizsgálatokban az én feladatom a betegek átvizsgálása és a diagnózis megállapítása, kiválasztása a vizsgálatba és a mintavétel lebonyolítása volt: A PON meghatározást a DE OEC I. Belklinikájával együttműködésben végeztük, az IDP meghatározása a DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében történt.

4.1. Számítógépes neurokognitív vizsgálat (CANTAB)

Betegcsoportok

I. AD csoport: 15 (nő/ffi: 8/7) DSM-IV és a NINCDS-ADRDA szerint valószínűsíthető AD beteg, átlagéletkoruk (\pm SD) 58 ± 6 év (42-83 év). A diagnózis a betegek anamnézisének, részletes belgyógyászati, neurológiai és pszichiátriai vizsgálaton alapult. Minden beteg CT/MRI vizsgálata AD-ra utalt, cerebrális atrófia volt látható, mely a temporo-mezialis régióban volt a legkifejezettebb. A diagnózist a Hachinski iszkémiás pontozó skála értéke is megerősítette (minden beteg pont értéke ≤ 4). A demencia súlyosságának mérésére az MMSE tesztet használtuk, az MMSE pontszám átlaga (\pm SD) 21 ± 1.2 volt.

II. Amnesztikus MCI (aMCI) csoport: 25 (nő/ffi: 13/12) páciens, átlagéletkoruk (\pm SD) 55 ± 6 év (46-86 év). Az MCI diagnózisához a Petersen és mtsai (1999) által leírt amnesztikus MCI kritériumait használtuk, a Berg (1988) által leírt Clinical Dementia Rating (CDR) minden esetben 0.5 volt. A pszichiátriai vizsgálatnál a rövid távú memória enyhe zavarát lehetett kimutatni, de a demencia DSM-IV szerinti tünetei nem teljesültek. Az MMSE pontszám minden esetben nagyobb volt 26 pontnál. A betegeknek nem volt neurológiai tünetük, vagy más testi betegségük, CT/MRI eredménye normális volt.

A betegcsoportok átlagéletkorában, nemükben és az iskolázottságukban nem volt szignifikáns eltérés. A betegek gyógyszeres kezelésben nem részesültek. A vizsgálat céljáról tájékoztatást kaptak és a részvételbe beleegyeztek (2. táblázat).

2. táblázat. Az AD és az aMCI betegcsoportok jellemző adatai

Betegcsoport	Átlagéletkor \pm SD	MMSE (átlag \pm SD)	CDR (átlag \pm SD)
AD (n=15)	58 \pm 6	21 \pm 1.2	2.1 \pm 1.3
MCI (n=25)	55 \pm 6	28 \pm 0.6	0.5

III. Major depresszió (MD) vizsgálati csoport: 25 (ffi/nő: 11/14) beteg, akiknek a DSM-IV meghatározása alapján visszatérő unipoláris major depressziójuk volt, átlagéletkoruk (\pm SD) 56,8 \pm 8 év (39-64 év). A depresszió súlyosságának mérésére Hamilton Depressziós Skálát (HDRS) használtunk, melynek átlagértéke (\pm SD) 23 \pm 6. Azokat a betegeket nem vettük be a vizsgálatba, akiknek egyéb pszichiátriai betegségük, neurológiai betegségük, vagy egyéb testi betegségük volt. A vizsgálat a depresszió gyógyszeres kezelésének megkezdése előtt történt. Kizártuk azokat, akiknek a koponya CT-n kóros eltérést lehetett látni. Az MMSE pontszám alapján demencia kizárható volt.

IV. MD remisszióban (MD rem): A depressziós csoport betegei közül fél év múlva 11 (nő/ffi: 9/2) beteget, akik remisszióban voltak, újra megvizsgáltunk, átlagéletkoruk (\pm SD) 55 \pm 6 év (42-60 év), HDRS (átlag \pm SD) 8 \pm 3.6. Ekkor ezek a betegek folyamatosan antidepresszívumot kaptak, hét beteg szelektív szerotonin visszavételt gátló készítményt, egy mirtazapint, kettő venlafaxint kapott, egy beteg gyógyszermentes volt (3. táblázat).

3. táblázat. Az MD és az MD rem betegcsoportok jellemző adatai

Betegcsoport	Átlagéletkor \pm SD	MMSE (átlag \pm SD)	HDRS (átlag \pm SD)
MD (n=25)	56.8 \pm 8	28 \pm 0.2	23 \pm 5.4
MD remisszióban (n=11)	55 \pm 6	29 \pm 1.6	8 \pm 3.6

A CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) 13 feladatból álló számítógépes neuropszichológiai tesztsorozat, mely alkalmas a vizuális memória, a figyelem, a munka-memória és a tervező funkciók érzékeny mérésére. Adatbázisa 3000 kontroll személy vizsgálata alapján készült, melynek értékeit a nem, az életkor és az IQ-érték

figyelembevételével számították ki. Az adatok magyar egészséges populációra történő validálásakor nem találtak szignifikáns eltérést a kognitív teljesítményben a tesztsomag saját adatbázisához képest (Bartók és mtsai, 2001). A vizsgált személyt először tájékoztattuk a feladatról. Arra kértük, hogy a számítógép képernyője elé kb. 0.5 m magas székre kényelmesen leülve, a képernyőn megjelenő feladatokat az asszisztens utasításai szerint hajtsák végre. A feladat azok számára is elvégezhető, akik számítógépet sosem használtak, mivel a képernyő megérintésével (touch-screen) vagy egy pedál megnyomásával kell végrehajtani. (A tesztek technikai leírása a Cambridge Cognition's website-on található: <http://www.cantab.com>).

A feladatokat a következő sorrendben kapták:

1. *Koordinált Mozgás Szűrése* (MOT, Motor Screening): A képernyőn megjelenő keresztet kell megérinteni a domináns kéz mutatóujjával. A teszt annak szűrésére szolgál, hogy a vizsgált személy képes-e a touch-screen használatára. Amennyiben nem képes, a teszt nem folytatódik.
2. *Nagy/Kicsi Körök* (BLC, Big Little Circle): Két különböző vizuális inger elkülönítése és kategorizálása. Egy nagyobb, majd egy kisebb kör jelenik meg a képernyőn és a teszt első részében a kisebb, a második részében a nagyobb kört kell megérinteni. Ez a feladat az új tanulás képességének súlyos zavarait zárja ki.
3. *Késleltetett Minta Felismerés* (DMS, Delayed Matching to Sample): Négyválasztásos késleltetett ráismerésen alapuló vizuális memória teszt.
4. *Előtér/Háttér Váltás* (IED, Intra/Extra Dimensional Shift): A vizuális elkülönítést és a figyelem terelhetőségét tesztelő szabályalkotási és -megfordítási teszt, mely némileg analóg a Wisconsin kártyaválogatási teszttel. Két ábra megjelenésénél rá kell jönnie mi a szabály, majd észre kell vennie, hogy a szabály megváltozott, és fel kell ismernie az új szabályt.
5. *Vizuális Minta Megfeleltetés* (MTS, Matching to Sample Visual Search): Két különböző vizuális inger megkülönböztetését és besorolását mérő feladat.
6. *Párosított Asszociációs Tanulás* (PAL, Paired Associate Learning): Az új információ tanulásának vizsgálata során mind az ingerre, mind annak térbeli elhelyezkedésére emlékezni kell. A képernyő szélein hat fehér négyzet véletlenszerűen megnyílik és az egyikben egy absztrakt minta helyezkedik el. Később a minta megjelenik a képernyő közepén és a vizsgált személynek azt a négyzetet kell megérintenie, amelyik alatt

- korábban a minta megjelent. Később egyre több négyzet alatt lesz valamilyen ábra és azt a fehér négyzetet kell majd kiválasztatnia, amelyik alatt az a minta volt látható.
7. *Minta Felismerő Memória* (PRM, Pattern Recognition Memory): A vizuális felismerő memóriát vizsgálja, mely során a képernyő közepén 12 absztrakt minta jelenik meg. A következő sorozatban mindig csak kettő, és meg kell érinteni azt, amelyiket az első sorozatban már látott.
 8. *Térbeli Felismerő Memória* (SRM, Spatial Recognition Memory): A vizuális térbeli emlékezetet vizsgáló kettős választásos teszt. Első sorozatban öt fehér négyzet jelenik meg rövid időre a képernyőn. A következőben kettő, és azt kell megérintenie a képernyőn, amelyik olyan helyen van, ahol az első sorozatban is megjelent fehér négyzet.
 9. *Reakció Idő* (RTI, Reaction Time): Azt vizsgálja, hogy milyen gyorsan tud a vizsgált személy válaszolni egy vizuális ingerre, amikor az kiszámítható, illetve kiszámíthatatlan. A feladatnál kézi kapcsolót használunk. Az egyszerű tesztnél a képernyőn egy kör látható. Amikor ebben felvillan egy sárga folt, fel kell engedni az addig lenyomott kapcsolót és meg kell érinteni a képernyőt. Az összetett tesztnél öt kör van, a feladat szintén a felvillanó sárga folt megérintése.
 10. *Gyors Vizuális Információ Feldolgozás* (RVP, Rapid Visual Information Processing): A fenntartott figyelem vizsgálatára szolgál, a folyamatos vizuális információ feldolgozási teljesítményt méri, mely során 3 számjegyből álló számsort kell megjegyezni, felismerni és kézi kapcsolóval jelezni, amikor megjelenik a megjegyzett számsor.
 11. *Cambridge-i Harisnyák* (SOC, Stockings of Cambridge): A „Tower of London” teszttel analóg vizsgálat a térbeli feladatmegoldó és tervező készség megítélésére alkalmas. Ez a teszt alkalmas az egzekutív funkciók vizsgálatára.
 12. *Térbeli Elhelyezkedés* (SSP, Spatial Span): A Corsi teszt számítógépes változata, térben megjelenő tárgyak tesztje, lényegében megfelel a szóbeli memória számisméltéses tesztjének (digit span). A feladat a tér különböző pontjain megjelenő ingerek sorrendjének felidézése.
 13. *Térbeli Munka-memória* (SWM, Spatial Working Memory): A vizsgált személynek azt a képességét vizsgálja, hogyan tudja emlékezetében tartani a térbeli információkat, és ezeket az adatokat hogyan tudja felhasználni a munka-memóriában. Rá kell mutatnia véletlenszerűen a képernyőn látható dobozokra, melyek közül az egyik alatt

van egy kék „tégla”. Meg kell jegyeznie, melyik alatt volt a kék „tégla”, mert az újabb sorozatokban ott már nem lesz. Minden sorozatban meg kell keresni a kék „téglat”.

Az adatok feldolgozásakor azt vizsgáltuk, hogy mennyire tér el az egyes személyek teljesítménye a korban megfelelő egészséges kontrollok átlagértékétől. A tesztcsomag normatív adatbázisához viszonyítva meghatároztuk a Z-score-t, melyhez egy mintás t-tesztet használtunk. A statisztikai számításokat a GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA, <http://www.graphpad.com>) segítségével végeztük, és a $p < 0.05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

4.2. P300 vizsgálat

Ebben a vizsgálati elrendezésben négy különböző betegcsoportot vizsgáltunk. Két betegcsoportba demencia betegek, a másik kettőbe pedig MCI betegek tartoztak. A két demencia betegcsoport: Alzheimer típusú és vaszkuláris demencia. Az MCI betegeket az alapján osztottuk két csoportba, hogy volt-e morfológiai elváltozás a strukturális képalkotó vizsgálattal, vagyis az egyik csoportba azokat soroltuk, akiknek normális CT/MRI leletük volt, a másik csoportba kerülő betegeknél enyhe kamratágulatot és kérgi atrófiát lehetett látni. A demencia és az MCI betegcsoportok átlagéletkora eltérő volt, ezért két, korban illeszkedő kontroll csoportot vizsgáltunk.

A P300 vizsgálatban részt vevő AD és VD betegek

I. AD betegcsoport: 17 (nő/ffi: 10/7) betegnek volt a DSM-IV és a NINCDS-ADRDA meghatározása alapján valószínűsíthető AD diagnózisa, átlagéletkoruk (\pm SD) 69.1 \pm 6.9 év (55-81 év). A diagnózis a betegek anamnézisének, részletes belgyógyászati, neurológiai és pszichiátriai vizsgálaton alapult. CT/MRI: cerebrális atrófia, főleg a temporo-mezialis strukturákban. Az MMSE átlag (\pm SD) 21.5 \pm 1.2 (17-24) volt.

II. VD betegcsoport: 14 (nő/ffi: 8/6) betegnek a DSM-IV és a NINDS-AIREN alapján vaszkuláris demenciája volt, átlagéletkoruk (\pm SD) 75.6 \pm 7.5 év (63-84 év). CT/MRI: multiplex vaszkuláris demielinizáció. A diagnózisokat a Hachinski Iszkémiás pontozó skála

eredménye is alátámasztotta (minden VD beteg pont értéke > 6). Az MMSE átlag (\pm SD) 21.5 ± 0.9 (18-24) volt.

Korban illeszkedő kontrollcsoport (A-kontroll - „idős kontroll”):

20 egészséges önkéntes személyt vizsgáltunk, átlagéletkoruk (\pm SD) 71.2 ± 6.5 (60-81 év) volt. (6. táblázat)

A P300 vizsgálatban részt vevő amnesztikus MCI (aMCI) betegek

28 (nő/ffi: 17/11) MCI beteget vizsgáltunk, akik diagnózisát az amnesztikus MCI meghatározása alapján állítottuk fel (Petersen és mtsai, 1999). A betegeknek vizsgálatuk alapján neurológiai eltérésük ill. egyéb betegségük nem volt, gyógyszereket nem szedtek. Az MMSE értéke minden esetben 26-nál nagyobb volt, a CDR értéke pedig 0.5.

III. aMCI negatív CT/MRI: Az egyik aMCI csoportba tartozó 18 betegnek a CT/MRI lelete normális volt, ahol a Huckmann index ≤ 4.5 cm (Meese és mtsai, 1980), az átlagéletkor (\pm SD) 51.7 ± 5.2 év (41-60 év).

IV. aMCI pozitív CT/MRI: A másik aMCI betegcsoportba tartozó 10 betegben enyhe cerebrális atrofiát lehetett kimutatni, ahol a Huckmann index (cm) (\pm SD) 5.8 ± 0.45 volt, az átlagéletkor (\pm SD) 47.6 ± 5.8 (42-63 év).

Korban illeszkedő kontrollcsoport (B-kontroll - „fiatal kontroll”):

20 egészséges önkéntes személy, átlagéletkoruk (\pm SD) 51.7 ± 5.2 év (41-60 év) (7. táblázat)

Auditoros kiváltott válasz (AEP) vizsgálat

A vizsgálatához Cadwell Spectrum 32 EEG készüléket használtunk, mely 21 különböző csatornán regisztrálja az elektromos hullámokat. Az átlagolt kiváltott potenciált kétoldali auditoros „megkülönböztetési feladat ingerrel” (odd-ball paradigm) hoztuk létre. A hanginger 0.91/sec gyakoriságú, 1000 Herz (nem figyelt) és 2000 Herz (figyelt) hangokból állt (figyelt jel/nem figyelt jel: 40/160). A beteget arra kértük, hogy számolja meg azokat a hangokat,

amelyek ritkábban jelentkeznek és minden sorozat végén közölje, hogy hányat számolt. Ezzel az ingerléssel a P3b komponens lehet kiváltani. Mivel ezt a feladatot súlyos demenciában a betegek nem tudják végrehajtani, enyhe-középsúlyos eseteket vizsgáltunk. Az EEG felvétele a scalpon 19 csatornán a nemzetközi 10-20 rendszer szerint elhelyezett, kolloidum géllel kitöltött Ag-AgCl elektródákkal történt, referenciának a mastoideust használtuk. A szűrés 0.5-70 Hz között volt. A P300 válasz paramétereit a centroparietális Cz elektródáról elvezetett görbén határoztuk meg. A P300 latenciáját és amplitudóját a legkiemelkedőbb csúcstól csúcsig mértük. Az időablak 256-500 ms volt. A műszer automatikus műtermék szűrőjét használtuk. Az egyes csoportokban kapott eredmények értékeléséhez egymintás ANOVA módszert alkalmaztunk, a kapott adatok analíziséhez Spearman tesztet. Szignifikáns eltérésnek a $p < 0.05$ értéket fogadtuk el. A statisztikai feldolgozáshoz a GraphPad Prism 4.00 Windows programot használtuk (GraphPad Software. San Diego, CA, USA, <http://www.graphpad.com>)

Társszerzőként végzett vizsgálatok:

4.3. Lipid anyagcseretermékek és paraoxonáz aktivitás meghatározása szérumban

A vizsgálatban 30 (nő/ffi: 20/10) AD beteg, 40 (nő/ffi: 27/13) VD beteg és 40 (nő/ffi: 26/14) korban illeszkedő egészséges önkéntes vett részt (8. táblázat). A beválasztáshoz a BNO-10 és a DSM-IV diagnosztikus rendszer meghatározásait használtuk. A szérum koleszterin és triglicerid szintet Boehringer Mannheim enzim kittel, a HDL-koleszterint foszforvolframát-magnézium kicsapásos módszerrel határoztuk meg. Az apolipoproteinek mérése immunnefelometriás módszerrel történt a DE OEC Központi Klinikai Kémiai Laboratórium rutin diagnosztikus laboratóriumában. A paraoxonáz aktivitás meghatározása spektrofotometriás módszerrel történt, szubsztrátként paraoxont (O,O-dietil-O-p-nitrofenilfoszfát Sigma) használtunk, mely a szérumban levő paraoxonáz enzim hatására 4-nitrofenollá alakul. A paraoxonáz fenotípusos megoszlásának meghatározása kettős szubsztrát módszerrel történt, ahol paraoxon és fenilacetát volt a szubsztrát. A vizsgálat a DE OEC I. Belklinikán történt (Paragh és mtsai, 2002).

4.4. Nε(γ-glutamil)lizin izodipeptid (IDP) koncentráció meghatározása agy-gerincvelői folyadékban (AGF)

14 (nő/ffi: 7/7) Alzheimer demens, 11 (nő/ffi: 7/4) vaszkuláris demens beteg AGF IDP koncentrációját hasonlítottuk össze 15 (nő/ffi: 6/9) nem demens, lumbális anesztéziában műtött sebészeti beteg AGF IDP szintjével. A diagnózis a BNO-10 és a DSM-IV meghatározásain alapult. A betegektől ülő helyzetben vettünk 3-4 ml lumbális agy-gerincvelői folyadékot. A vizsgálatba a betegek, a demens betegek esetén a hozzátartozójuk is, beleegyezésüket adták. Az ultrafiltrálással fehérjementesített agy-gerincvelői folyadék szabad IDP koncentrációjának meghatározása belső standard 3H-Nε(γ-glutamil)lizin hozzáadásával, fenilizocianát derivációt követően C18 HPLC alkalmazásával történt a DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében (Nemes és mtsai, 2001).

5. EREDMÉNYEK

5.1. A CANTAB vizsgálat eredményei

Az egyes tesztek eredményeit az AD és az aMCI betegcsoportokban a 4. táblázat tartalmazza, grafikus ábrázolásuk a 6. ábrán láthatók.

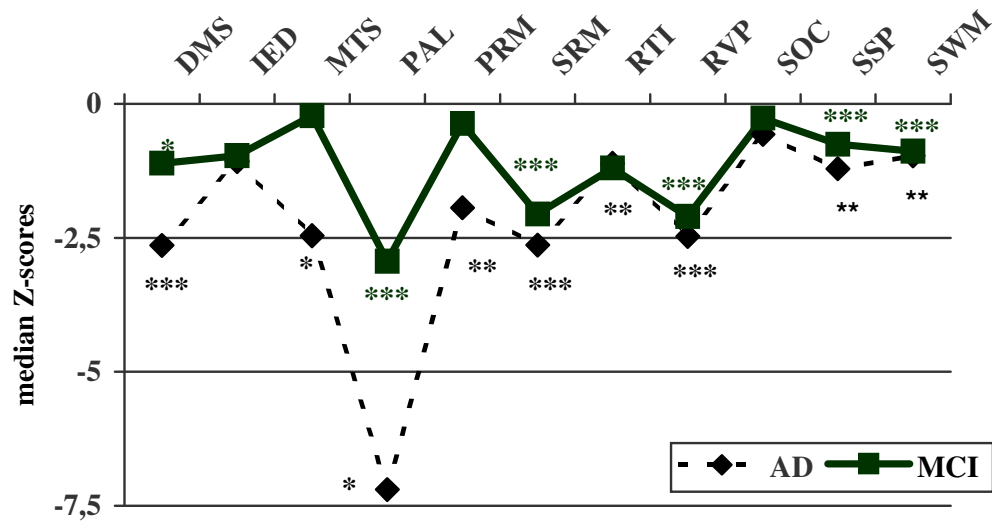
4. táblázat. A CANTAB tesztek median Z-score értékei az AD (n=15) és az MCI (n=25) betegcsoportban összehasonlítva az egészséges személyekkel

CANTAB tesztek	AD (n=15)		MCI (n=25)	
	Median Z-score	Szignifikancia (p)	Median Z-score	Szignifikancia (p)
Késleltetett Mintafelism. Memória (DMS)	-2.641	<0.001	-1.111	<0.05
Előtér/Háttér Váltás (IED)	-1.077	n.s.	-0.9705	n.s.
Vizuális Minta Megfeleltetés (MTS)	-2.464	<0.05	-0.2235	n.s.
Párosított Asszociációs Tanulás (PAL)	-7.196	<0.05	-2.942	<0.001
Minta Felismerő Memória (PRM)	-1.942	<0.01	-0.3715	n.s.
Térbeli Felismerő Memória (SRM)	-2.635	<0.001	-2.061	<0.001
Reakció Idő (RTI)	-1.109	<0.01	-1.2	n.s.
Gyors Vizuális Inf. Feldolgozás (RVP)	-2.474	<0.001	-2.101	<0.001
Cambridge-i Harisnyák (SOC)	-0.5713	n.s.	-0.2675	n.s.
Térbeli Elhelyezkedés (SSP)	-1.212	<0.01	-0.755	<0.001
Térbeli Munka-Memória (SWM)	-0.968	<0.01	-0.8871	<0.001

n.s.= nem szignifikáns

6. ábra. Az AD (n=15) és az MCI (n=25) betegcsoport CANTAB tesztjei median Z-score értékeinek eltérései az egészséges kontrolltól

Szignifikancia: * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$ az egészségesekhez hasonlítva



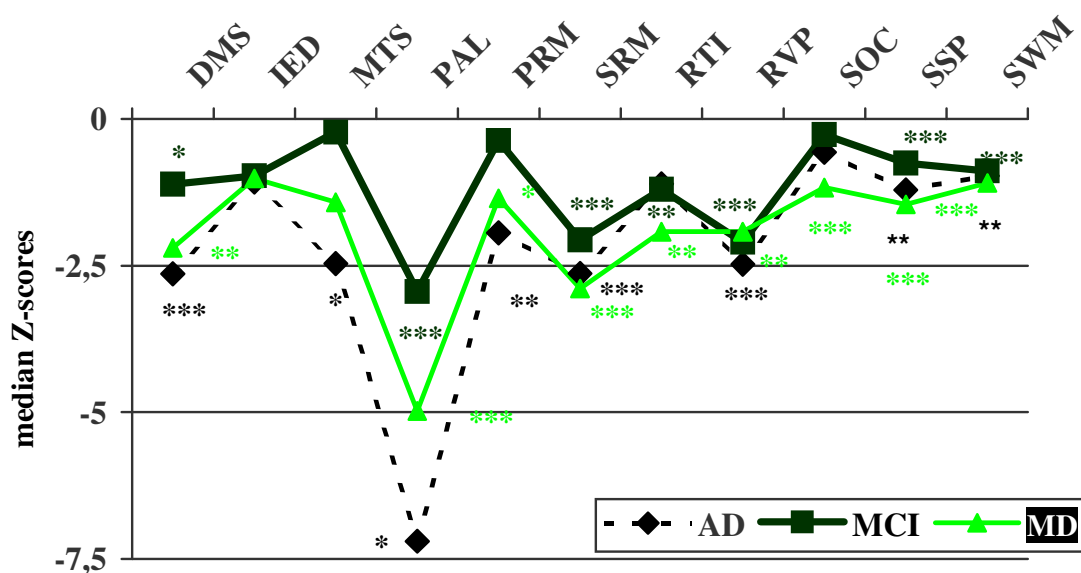
Az MD és az MD remisszióban betegcsoportok teszteredményeit tartalmazza az 5. táblázat. A 7. ábrán az MD betegcsoport eredményei láthatók grafikonon ábrázolva az AD és az MCI betegek grafikus eredményeivel együtt. A 8. ábra az MD betegek és a remisszióban levő MD betegek eredményeinek átlagtól való eltérését mutatja grafikonon ábrázolva.

5. táblázat. A CANTAB tesztek median Z-score értékei a major depresszió (MD) depressziós tünetekkel (n=25) és MD remisszióban (MD rem) (n=11) betegcsoportokban összehasonlítva az egészséges személyekkel

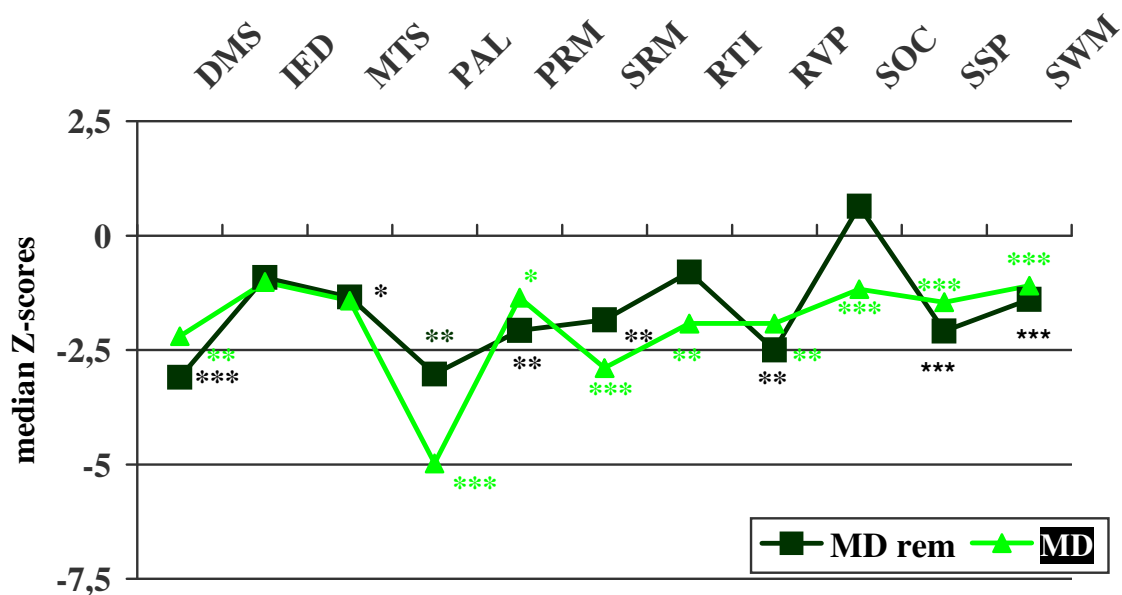
CANTAB tesztek	MD (n=25)		MD rem (n=25)	
	Median Z-score	Szignifikancia (p)	Median Z-score	Szignifikancia (p)
Késleltetett Mintafelism. Memória (DMS)	-2.198	<0.01	-3.095	<0.001
Előtér/Háttér Váltás (IED)	-1.017	n.s.	-0.916	n.s.
Vizuális Minta Megfeleltetés (MTS)	-1.421	n.s.	-1.346	<0.05
Párosított Asszociációs Tanulás (PAL)	-4.98	<0.001	-3.024	<0.01
Minta Felismerő Memória (PRM)	-1.354	<0.05	-2.071	<0.01
Térbeli Felismerő Memória (SRM)	-2.892	<0.001	-1.841	<0.01
Reaktió Idő (RTI)	-1.922	<0.01	-0.796	n.s.
Gyors Vizuális Inf. Feldolgozás (RVP)	-1.922	<0.01	-2.498	<0.01
Cambridge-i Harisnyák (SOC)	-1.171	<0.001	0.638	n.s.
Térbeli Elhelyezkedés (SSP)	-1.456	<0.001	-2.083	<0.001
Térbeli Munka-memória (SWM)	-1.094	<0.01	-1.398	<0.001

n.s.= nem szignifikáns

7. ábra. Az AD (n=15), az MCI (n=25) és a major depressziós (MD) (n=25) betegek CANTAB tesztjei median Z-score értékeinek eltérései az egészséges kontrollokétól
Szignifikancia: * = p<0.05, ** = p<0.01, *** = p<0.001 az egészségesekhez hasonlítva



8. ábra. A remisszióban levő MD betegek (n=11), és MD betegek depressziós tünetekkel (n=25) CANTAB teszthei median Z-score értékeinek eltérései az egészséges kontrolltól
 Szignifikancia: * = p<0.05, ** = p<0.01, *** = p<0.001 az egészségesekhez hasonlítva



5.2. Az AEP P300 komponensének változásai

P300 paramétereinek értékelése (AEP)

A P300 csúcslatenciáját és amplitudóját határoztuk meg, csúcstól-csúcsig amplitudót mértünk. A 6. táblázat az AD, a VD és a korban megfelelő kontroll csoport (A-kontroll csoport) P300 latencia és amplitudó átlagértékeit tartalmazza.

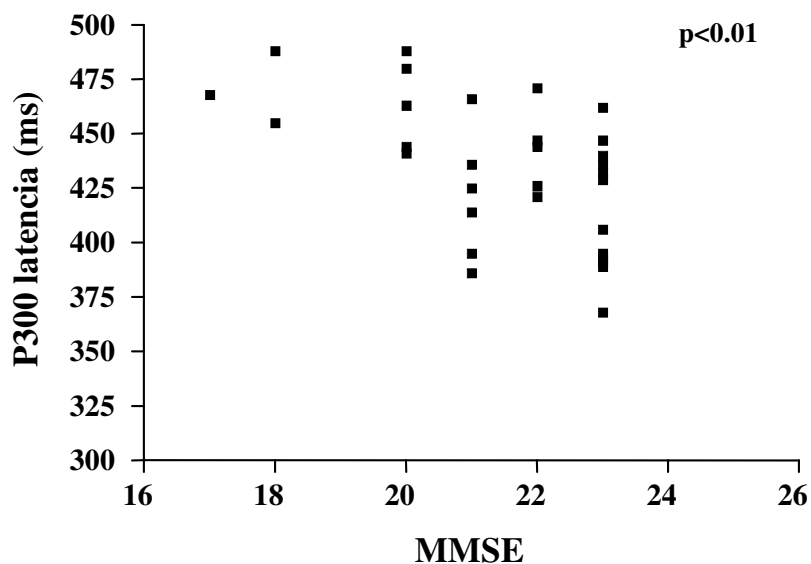
6. táblázat. A P300 latencia és amplitudó átlagértékei AD és VD betegeken összehasonlítva az A-kontroll csoporttal

Vizsgált személyek	Átlagéletkor (év) (átlag ± SD)	MMSE pontszám (átlag ± SD)	P300 latencia (msec) (átlag ± SD)	P300 amplitudó (µV) (átlag ± SD)
A-kontroll csoport (n=20)	71.2±6.5	27.6±0.8	354±30	12.4±4.8
AD (n=17)	69.1±6.9	21.5±1.2	436±31 p<0.01*	8.9±2.4 p<0.05*
VD (n=14)	75.6±7.5	21.5±0.9	430±33 p<0.01*	6.8±3 p<0.001*

* A-kontroll csoporthoz viszonyítva

A demencia súlyossága és a P300 latencia értéke között szignifikáns volt a korreláció ($r = -0.55$, $p < 0.01$) (9. ábra).

9. ábra. Összefüggés a demencia súlyossága és a P300 latencia között



A 7. táblázat az MCI betegek két csoportja és a korban megfelelő kontroll csoport (B-kontroll csoport) P300 latencia és amplitudó átlagértékeit tartalmazza.

Az idősebb átlagéletkorú kontroll csoportban (A-kontroll csoport) a P300 latencia átlagértéke szignifikánsan nagyobb volt, mint a fiatalabb átlagéletkorú kontroll csoportban (B-kontroll csoport).

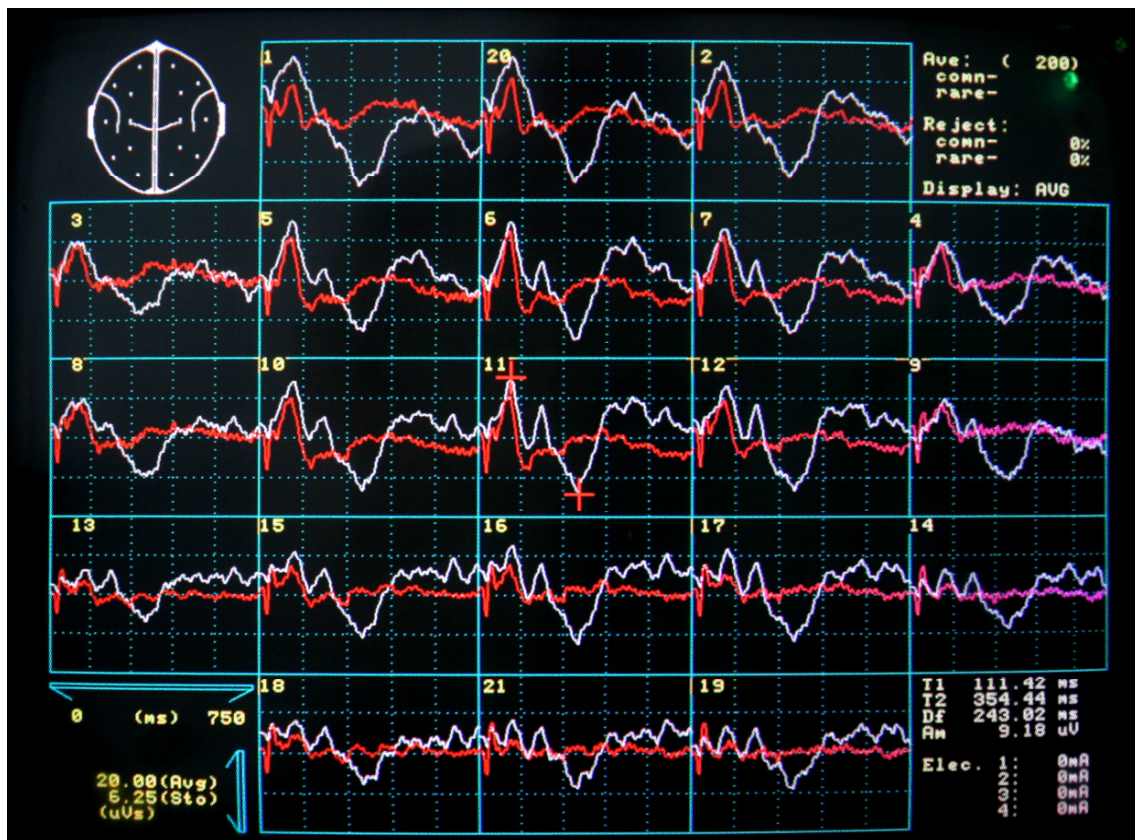
7. táblázat. A P300 latencia és amplitudó átlagértékei a két aMCI csoportban a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

Vizsgált személyek	Átlagéletkor (év) (átlag± SD)	MMSE pontszám (átlag± SD)	P300 latencia (msec) (átlag± SD)	P300 amplitudó (µV) (átlag± SD)
B-kontroll csoport (n=20)	51.5±5	29.8±0.1	327±18	14.3±5.1
MCI negatív CT/MRI (n=18)	51.7±5.2	28.6±0.5	340±17	11.3±2.6
MCI pozitív CT/MRI (n=10)	52.6±5.8	27.9±0.6	355±19 p<0.01*	11.7±2.9

* B-kontroll csoporthoz viszonyítva

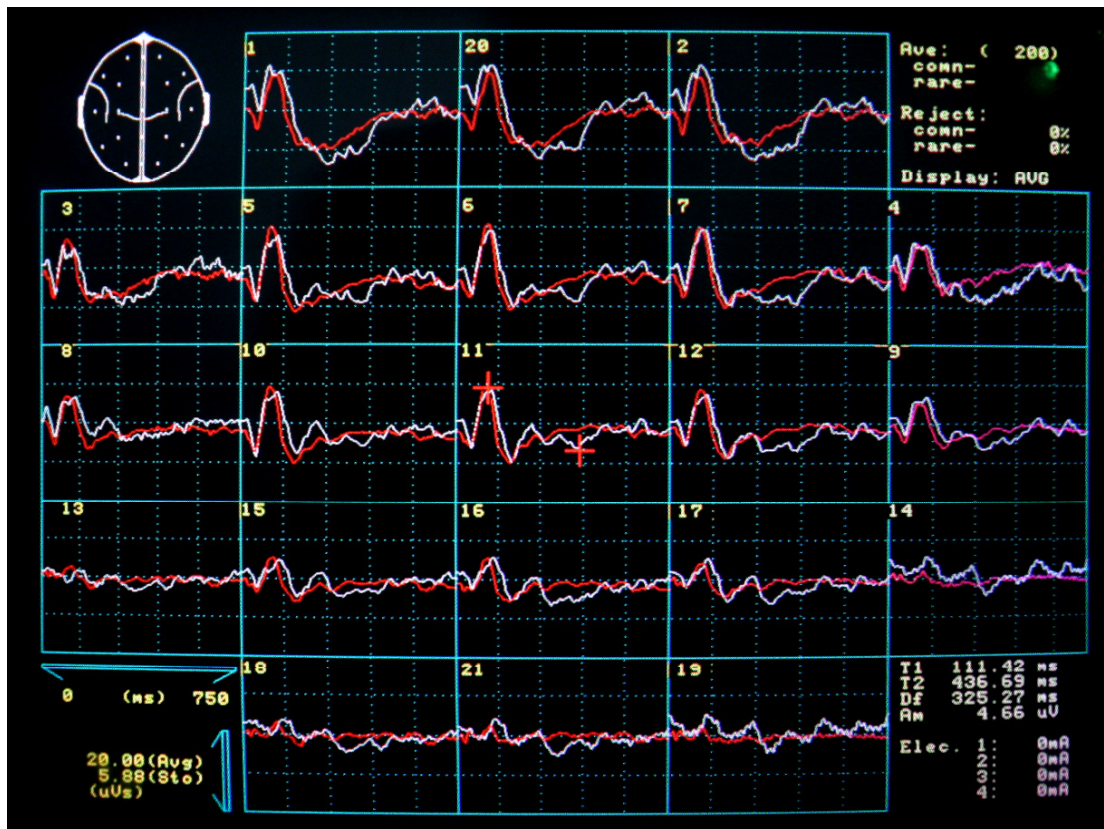
Az 10. ábrán az idős kontrollok (A-kontroll csoport), a 11. ábrán az AD betegek ERP válaszainak csoport-átlaga látható a különböző elvezetéseken.

10. ábra. Az átlagolt kiváltott válaszok (ERP) csoport-átlaga az idős kontroll csoportban (A-kontroll csoport)



Cz elvezetés a 11-es négyzetben látható. Minden négyzetben a vízszintes skála 750 msec, a függőleges skála 40 μ V. Piros vonal: nem figyelt stimulus átlagolt ERP, fehér vonal: figyelt stimulus átlagolt ERP. A lefelé mutató csúcs a pozitív, a kereszttel jelzett a P300. A két piros kereszt jelzi a csúcstól-csúcsig amplitudót.

11. ábra. Az auditoros átlagolt kiváltott válaszok (AEP) csoport-átlaga az AD csoportban.



Cz elvezetés a 11-es négyzetben látható. Minden négyzetben a vízszintes skála 750 msec, a függőleges skála 40 μ V. Piros vonal: nem figyelt stimulus átlagolt ERP, fehér vonal: figyelt stimulus átlagolt ERP. A lefelé mutató csúcs a pozitív, a kereszttel jelzett a P300. A két piros kereszt jelzi a csúcstól-csúcsig amplitúdót.

A P300 paramétereit minden vizsgált személynél egyenként határoztuk meg a Cz elvezetésben mérhető latencia és amplitúdó értékek alapján és ebből számoltuk a csoport-átlagot. Az ábrán látható összesített görbe a szemléltetést szolgálja. A P300 a kontroll csoport eredményén határozottan elkülönül, az AD csoportban kevésbé határozottan, kisebb amplitúdóval és nagyobb latenciával jelenik meg.

Társszerzőként végzett munkák:

5.3. Szérum lipid anyagcseretermékek és a paraoxonáz (PON) vizsgálat eredményei

A vizsgálat eredményeit a 8. táblázatban foglaltam össze.

8. táblázat. A szérum zsíryanagcseretermékek és a PON aktivitás vizsgálatban részt vevő személyek adatai és vizsgálati eredményei

	AD (n=30)	VD (n=40)	Kontroll (n=40)
Életkor (átlag±SD)	64.3±11.7	76.1±12.4	72.3±9.6
Nem (nő/ffi)	20/10	27/13	26/14
Koleszterin (mmol/l)	6.52±0.7	6.3±0.8	4.71±0.89
LDL-kol. (mmol/l)	3.84±0.6	3.96±0.8	2.6±0.6
Triglicerid (mmol/l)	1.68±0.1	1.47±0.8	1.06±0.52
HDL (mmol/l)	1.95±0.1	1.43±0.31	1.47±0.1
HDL-hez kötött PON (U/l)	131±40	151±47	188±55

Az ApoE-4 izoform gyakrabban fordult elő az AD, mint a VD betegcsoportban.

5.4. Az agy-gerincvelői folyadék (AGF) Nε(γ-glutamil)lizin izodipeptid (IDP) vizsgálat eredményei

A vizsgálati eredményeket a 9. táblázat tartalmazza.

9. táblázat. Az IDP vizsgálatban résztvevő személyek adatai és az IDP koncentrációja az agy-gerincvelői folyadékban és a szérumban

	AD (n=14)	VD (n=11)	Kontroll (n=15)
Nem (nő/ffi)	7/7	7/4	6/9
Életkor	66.5±8.5	67.6±9.4	66.1±12.1
MMSE (átlag±SD)	16.4±4.3	13.7±5.2	29.4±0.7
AGF IDP±SD (nM/l)	176.6±77.1	95.6±45.1	37.9±8.7
Szérum IDP (nM/l)	2.3±1.8	3.0±1.4±	2.1±0.9

Két VD beteg diagnózisát utólag kevert típusú demenciára kellett módosítani a postmortem szövettani eredmény alapján.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. CANTAB

A CANTAB feladatai csoportosíthatók az alapján, hogy főleg mely kognitív részterületek vizsgálatára használhatóak, de egyes feladatok végrehajtásához több funkció részvétele is szükséges lehet:

Vizuális emlékezet:

Párosított Asszociációs Teszt (PAL)

Egyidejű és Késleltetett Mintafelismerés (DMS)

Térbeli Felismerő Memória (SRM)

Figyelmi funkciók:

Előtér/Háttér Váltás (IED)

Reakció Idő (RTI)

Gyors Vizuális Mintafelismerés (RVP)

Minta Felismerő Memória (PRM)

Munkamemória és tervezés:

Téri Terjedelem (SSP)

Térbeli Munkamemória (SWM)

Cambridge-i Harisnyák (SOC)

A neuropszichológiai vizsgálati eredmények alapján MCI-ben és AD-ban is több kognitív részfunkció károsodott. A legmarkánsabb teljesítmény csökkenés a párosított asszociációs tanulásban (PAL teszt) látható mindkét betegcsoportban, de az AD betegek teljesítménye jelentősen rosszabb, mint az MCI betegeké. Ennek a feladatnak a sikeres végrehajtásához szükséges frontális stratégiai készség és emlékezési képesség, mely a medio-temporális lebeny megfelelő működéséhez kötött (Jakala és mtsai, 1999). A depressziós betegek teljesítménye is rosszabb ebben a memória tesztben (Lichtenberg és mtsai, 1995). Funkcionális agyi képalkotó eljárásokkal a medio-temporális lebeny funkció zavarát nemcsak a demencia korai stádiumában, hanem szkizofréniában is igazolták (Antonova és mtsai, 2004, Twamley és mtsai, 2006). Így ennek a tesztnek a *specifitása* kérdéses az Alzheimer demencia elkülönítésében, viszont *érzékenysége* lehetővé teszi, hogy a kórlefolást módosító kezelést már a neuron pusztulás korai stádiumában el lehessen kezdeni. A PAL teszt elvégzésekor a vizuális inger és a térbeli elhelyezkedés társításának tanulási folyamata zajlik,

melynek korrall összefüggő károsodását több vizsgálat igazolta (Robbins és mtsai, Rabbit és Lowe, 2000). Alzheimer betegségben a korrall járó teljesítményromláshoz viszonyítva még rosszabbak az eredmények (Sahakian és mtsai, 1990, Sahgal és mtsai, 1991). Funkcionális-MRI vizsgálattal különböző aktivitást találtak, amikor egy vizsgált személy teljesítménye a PAL tesztben 80%-os vagy 20%-os volt. Ez arra utalhat, hogy különböző kognitív stratégiák működnek a jobb és a gyengébb teljesítménynél, vagy a neuropathologiai károsodás kompenzálására más funkciók is bekapcsolódnak (Gould és mtsai, 2005). Enyhe kognitív tünetek esetén a később kialakuló AD előjele lehet, ha a vizsgált személy teljesítménye a PAL tesztben hat hónap alatt rosszabbodik (Fowler és mtsai, 1997, 2002). Ennek a csökkent kognitív teljesítménynek a háttérben a muszkarin kolinergias receptorok számának csökkenését és/vagy a kolinergias neurotranszmisszió károsodását feltételezik a parahippokampális régióban (Fowler és mtsai, 2002, Taffe és mtsai, 2004).

A Késleltetett Minta Felismerés (DMS) tesztet az MCI, és az AD betegek is rosszabbul teljesítették, mint az egészségesek. A feladat végrehajtása szintén a temporális régió megfelelő működéséhez kötött (Twamley és mtsai, 2006). Szignifikáns károsodást találtunk a Gyors Vizuális Információ Feldolgozás (RVP) teszténél, ami a fenntartott figyelem zavarára utal, de szelektív figyelem és munka-memória is szükséges a sikeres végrehajtáshoz. A munka-memória érzékeny tesztjei, a Térbeli Elhelyezkedés (SSP) és a Térbeli Munka-memória (SWM), a frontális lebeny működését jelzik (Owen és mtsai, 1995), és ezek is károsodást jeleztek mindkét vizsgált betegcsoportban. A Térbeli Felismerő Memória tesztjében (SRM) nyújtott csökkent teljesítmény a temporális lebeny mediális és alsó régiója, valamint a frontális lebeny érintettségére utal (Johnsrude és mtsai, 1999).

Az AD betegek, az MCI betegekkel szemben szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a figyelmet vizsgáló tesztekben: Vizuális Minta Megfeleltetés (MTS) és a Reakció Idő (RTI), valamint a Minta Felismerő Memória (PRM) tesztben, amelyek a hátsó agyi területek működészavarát jelzik (Owen és mtsai, 1995). Ez arra enged következtetni, hogy ezek a területek a már kialakult AD korai stádiumában jobban érintettek. A végrehajtó (egzekutív) funkciókat mérő (SOC) teszt nem jelzett szignifikáns károsodást egyik betegcsoportban sem, ami ezen funkciók viszonylagos megkíméltségét jelzi.

Visszatérő unipoláris major depresszióban (MD) a betegek teljesítménye az egészségesekhez képest az IED és az MTS kivételével minden tesztben szignifikánsan rosszabb volt. A legrosszabb teljesítményt a temporális lebenyhez kötött vizuális emlékezeti funkciókat mérő teszteken láttuk (PAL, SRM, DMS). A PAL tesztben volt a legmarkánsabb eltérés, hasonlóan az AD-hoz, mely a temporo-mesialis struktúrák diszfunkciójára utal. A depresszióban látható

memóriazavart összefüggésbe hozzák a hypothalamus-adenohypophysis-mellékvese tengely szabályozási zavarával, melyről feltételezik, hogy a stressz hormon hippokampuszra kifejett adverz hatásának következménye („glucocorticoid cascád”) (Bemelmans és mtsai, 1996, Janzing, 2003). Szintén rosszabb az eredmény a pszichomotoros tempó és a fenntartott figyelem tesztjein (RTI, RVP). Az egzekutív funkciókat mérő SOC teszten a depressziós betegek teljesítménye szignifikánsan rosszabb volt a kontrollhoz, az MCI és az AD betegcsoportokhoz képest is. Remisszióban jelentős javulás látható a PAL, SRM, RTI, SOC tesztek eredményeiben, vagyis javul a memória, a pszichomotoros tempó és a végrehajtó funkciók. Nem javult a teljesítmény a fenntartott figyelem és munka-memória tesztjein (RVP, SSP, SWM) és az egyik vizuális emlékezeti teszten (DMS), hasonlóan az irodalmi adatokhoz (Sweeney és mtsai, 2000, Weiland és mtsai, 2004).

Az MD betegek depressziós periódusban és remisszióban kapott eredményeit az AD betegek eredményeivel összevetve feltételezhető, hogy a depresszióban zajló pathofiziológiai folyamatok hasonlóak az AD kórfolyamataihoz, és nem specifikusak egyik betegségre sem. A depresszió gyógyulásával ezek a kórfolyamatok részben reverzibilisnek bizonyultak.

6.2. P300

A hagyományos technikával készült EEG vizsgálatok demenciában nem tekinthetők elég érzékeny diagnosztikus eljárásnak, még a spektrális EEG különbségek sem egybehangzóak. Az Alzheimer kór kutatásában inkább a kognitív feladattal kombinált EEG-módszereket javasolják (Günther és mtsai, 1993, Rajna és mtsai, 2005). Az átlagolással láthatóvá tehető az ingerhez kötött kiváltott potenciál, melynek korai komponensei a szenzoros pályákkal függnek össze. A késői komponensek már nem a szorosan vett szenzoros pályákhoz köthetők, hanem az adott inger feldolgozásával és raktározásával, vagyis a kognitív folyamatokkal kapcsolatosak. Ezek a hullámok akkor tehetőek jobban láthatóvá, ha a vizsgált személyt egyidejűleg feladathelyzetbe hozzuk, pl. egy gyakran megjelenő hanginger sorozatban meg kell számolnia a ritkábban jelentkező ingert, ez az ún. odd-ball paradigma. Ennek a feladatnak a végrehajtásához jelentős figyelmi működés szükséges, ezért nem alkalmazható a demencia súlyos eseteiben. A célinger után, a felismerés és azt követő feldolgozási folyamatok során, kb. 300 msec múlva jelenik meg a középvezetési környékén az EEG változás, a P300, melyet kognitív potenciálnak is neveznek. Ez jól elkülöníthető a 10. ábrán, melyen az egészséges idősök auditoros odd-ball paradigmával kiváltott átlagolt potenciál eredményeinek összegzett csoport-átlaga látható a különböző elvezetésekben. A 11. ábrán ugyanez látható az AD

betegek esetében, azonban itt a P300 szignifikánsan kisebb amplitudóval és nagyobb latenciával jelenik meg. A demencia betegcsoportokban a P300 latencia átlagértéke szignifikánsan nagyobb, mint a kontroll csoportban. A két demencia csoport P300 latencia értéke nem különbözött egymástól szignifikánsan. A P300 amplitudó átlagértéke mindkét demencia csoportban alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban ($p < 0.05$). A P300 paramétereit az elektród elhelyezése befolyásolhatja. Mivel a P300 a középvezetési zónában jelenik meg, így a középvezetési elektródákról (Fz, Cz, Pz) elvezetett görbék fontosak. Az amplitudó tekintetében nem találtak szignifikáns eltérést az egyes elvezetések között, míg a latencia esetén az Fz elvezetésben szignifikánsan kisebb volt a latencia, mint Cz vagy Pz elvezetésben (Golob, 2002). Vizsgálatainkban a Cz elvezetésen kapott eredményeket dolgoztuk fel.

Eredményeink alapján, az irodalmi adatokkal megegyezően, a P300 latenciája AD és VD betegeken nagyobb (Polich és Herbst, 2000). A demencia súlyossága és a P300 latenciája között pozitív korrelációt találtunk, súlyosabb demencia esetén (kisebb MMSE pontszám), nagyobb a P300 latencia. A két demencia típusban egyaránt nagyobb volt a latencia értéke – ami a korábbi vizsgálatoknak megfelelően – arra utal, hogy a latencia értéke jelzi a demencia súlyosságát, de nem jelzi a típusát.

Az eseményfüggő potenciál vizsgálómódszerével számos kognitív diszfunkcióval járó állapotot vizsgáltak (pl. szkizofrénia, alkohol- és egyéb kóros szerhasználat, figyelemzavar-szindróma, szorongásos zavarok), de a módszer klasszikus alkalmazási területe a memóriazavarok. A P300 nagyobb latenciája azon neuropszichológiai folyamatok funkciózavarával függ össze, amelyek a P300 létrejöttében szerepet játszanak. A P300 létrejötte függ az inger minőségétől. A hagyományos P300 hullám két elkülöníthető funkcionális részből tevődik össze, P3a és P3b. A P300 (P3b) a kétféle hangingerből álló stimulussal (odd-ball paradigm) váltható ki, ahol a vizsgált személyt felkészítjük arra, hogy mire kell számítnia, míg a P3a létrejöttét szokatlan, nem várt hangingerrel lehet előidézni. Az új stimulussal összefüggő figyelem kezdeti folyamatai hozzák létre a P3a-t, míg a P3b létrejötte a két különböző inger összehasonlításához szükséges memória folyamatokkal, a munka-memóriával hozható összefüggésbe. Mélyelektrodás vizsgálatok alapján a figyelmi működéssel összefüggő P3a-t frontális eredetűnek, a P3b-t hippokampális eredetűnek találták. (Knight és Mtsai, 1989, Molnár, 1994, Knight, 1996.). Az együttes ERP és fMRI vizsgálatok megerősítették, hogy kapcsolódó frontális-temporális-parietális aktiválódás kíséri a P300 létrejöttét (Kiehl és Mtsai, 2001)

Az amplitudó változásai nagymértékben függenek az elektród helyzetétől. A P300 amplitudója demenciában szignifikánsan kisebb volt a korban megfelelő kontrollhoz képest, az MCI

betegeknél nem találtunk jelentős amplitudó csökkenést. Feltételezik, hogy az entorhinális régióban, az amygdalában és a hippokampuszban létrejött sejtkárosodás következtében megváltozik a polaritás, az amplitudó térképen a P300 frontális eltolódása látható és ez eredményezheti a temporo-parietális amplitudó csökkenést (Maurer és Dierks, 1991).

A háttérben zajló neurodegeneratív folyamatok miatt (pl. AD-ben), a kimutatható latencianövekedés esetleg megelőzi a klinikai tünetek megjelenését (Mathalon és mtsai, 2003). Ugyanez vaszkuláris eredetű demenciában is igazolható, hiszen a kis lakunáris infarktusok már valószínűleg kialakultak a demencia tünetek megjelenése előtt. Ezek számának növekedése, ill. a memória folyamatok szempontjából lényeges agyi struktúrák károsodása vezet majd a tünetek klinikai megjelenéséhez. Ez támogatja a P300 alkalmazásának létjogosultságát a VD korai felismerésében is. Ennek alapján terjesztettük ki az AD-ban és VD-ban végzett EP vizsgálatokat az enyhe kognitív zavarra.

Több közlemény foglalkozik az MCI morfológiai hátterével (Honeycutt és mtsai, 1998, Fox és mtsai, 1999, Mosconi és mtsai, 2007). Azok az MCI esetek, ahol cerebrális atrófiát, hippokampusz atrófiát találtak, az utánkövetéses vizsgálatok alapján nagyobb eséllyel alakultak AD-ba (Korf és mtsai, 2004, den Heijer és mtsai, 2006). Összehasonlítottuk a P300 paramétereket aMCI betegeken ép agyi struktúra, ill. enyhe agyi atrófia esetén. A P300 latencia abban az aMCI csoportban volt szignifikánsan nagyobb a korban megfelelő kontroll csoporthoz képest, ahol CT/MRI pozitív volt. Abban az aMCI betegcsoportban, ahol a CT/MRI-ben eltérés nem volt, a P300 latencia átlagértéke nem tért el szignifikánsan a kontroll csoporttól. Az amplitudó átlagértékei egyik MCI csoportban sem tértek el szignifikánsan a kontroll értékektől. Mindkét előrejelző értékű vizsgálat (strukturális képalkotó vizsgálat és a P300) ugyanabban az aMCI csoportban jelzett nagyobb kockázatot az AD kialakulására, tehát a két eredmény egymást megerősíti.

6.3. Szérum paraoxonáz (PON)

Saját betegeinken is igazolódott, hogy az ApoE-4 izoform gyakrabban fordul elő Alzheimer típusú demenciában. A HDL-hez kötött paraoxonáz aktivitás szignifikánsan csökken AD-ban és VD-ban az egészséges kontrollhoz képest, ami az oxidatív folyamatokkal szembeni védőfunkció csökkenését jelzi. A lipidprofilban AD és VD betegeken a szérum triglicerid szintje nem volt magasabb, azonban a szérum koleszterin szint mind a két demencia típusban nagyobb volt a kontrollhoz viszonyítva. Ezek alapján hasonlóság feltételezhető az AD és az ateroszklerózis folyamatában, mivel az oxidatív stressznek és a lipid metabolizmusnak az

ateroszklerózisban is fontos szerepe van. **Az AD és VD pathomechanizmusában lehetnek közös elemek, gyakran a két kórfolyamat egyszerre zajlik a központi idegrendszerben és klinikailag a két kórkép keveredését láthatjuk** (Paragh és mtsai, 2001).

6.4. Nε(γ-glutamil)lizin izodipeptid (IDP) az agy gerincvelői folyadékban (AGF)

Az IDP koncentrációja az AGF-ban jelentősen nagyobb volt, mint szérumban, és a kettő között statisztikailag nem volt szignifikáns korreláció. Ez alátámasztja azt a feltételezést, hogy az IDP nem jut át a vér-agy gáton. Az apoptotikus sejtekből kiáramló IDP az AGF-ban mind AD-ban, mind VD-ban szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontroll csoportban, ami jelzi a sejtdegeneráció folyamatát. A betegek AGF IDP szintje nem különbözött szignifikánsan egymástól AD-ban és VD-ban és a különböző súlyosságú csoportokban sem. Két VD esetben normális volt az IDP szint, ami arra utalhat, hogy itt multiplex agyi vaszkuláris károsodás vezethet a neuron pusztuláshoz, nem neurodegeneratív folyamat.

Az értékek átfedése a két demencia típusban arra enged következtetni, hogy etiológiai átfedés lehet a két betegség létrejöttében. Ezt annak a két betegnek az esete is alátámasztja, ahol a korábbi VD diagnózist a szövettani vizsgálat alapján kevert formára kellett módosítani. A többi esetben is elképzelhető, hogy kevert formáról van szó, még ha nem is mutatható ki közvetlenül (Nemes és mtsai, 2001).

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az Alzheimer demencia korai diagnózisához olyan vizsgálómódszereket kerestünk, amelyekkel érzékenyen megragadható az enyhe klinikai tünetek mögött zajló kórfolyamat. Az agy magas szintű működése, regenerálódó képessége, bonyolult kapcsolatrendszere lehetővé teszi, hogy a kisebb károsodásokat kompenzálja. Egy ideig képes pótolni a hiányzó működéseket és emiatt a betegségekre jellegzetes klinikai tünetek csak később jelennek meg. Kerestük azokat a biológiai markereket, melyekkel már akár ebben az állapotban is tettenérhető az AD-ra jellemző kórfolyamat és előrejelző értékű lehet. Ez segítheti a megelőzést, ami az AD kialakulásában szerepet játszó egyéb (pl. vaszkuláris) kockázati tényezők kiküszöbölését jelentheti, és lehetővé teheti a megfelelő terápia minél korábbi elkezdését.

A neuropszichológiai vizsgálatok közül a számítógépes CANTAB tesztet használtuk, mellyel már az AD korai és prodromális szakában is jellemző kognitív mintázatot találtunk. A depresszió és a demencia elkülönítésében határozott segítséget nem nyújt, mert a kognitív mintázat nagyon hasonló. A gyógyuló depresszióban a teszteredményekben látható javuló teljesítmény összefüggésbe hozható azzal, hogy a kognitív károsodás hátterében nagyrészt funkciózavar és nem neurodegeneráció áll. Elterjedtebb használatát az is indokolja, hogy nyelvtől függetlenül alkalmazható, szótalálási nehézség esetén, vagy enyhe afáziában is elvégezhető. A kognitív funkciók részletesen feltérképezhetők és elvégzéséhez rövidebb idő szükséges, mint a hagyományos neuropszichológiai vizsgálatokhoz.

A késői „kognitív potenciál”, P300 mérése a pszichiátriában kevésbé elterjedt, pedig a paramétereinek változása jól jelzi a demencia súlyosságát. Az AD és a VD elkülönítésében nem nyújt segítséget, mert mindkét kórfolyamatban hasonlóan változik. A P300 latencia növekedése már enyhe kognitív tünetek esetén is mérhető, tehát kiterjedtebb alkalmazása a klinikai gyakorlatban a demenciát megelőző állapot felismerésére egyértelműen ajánlható.

A PON aktivitás csökkenése AD betegek szérumában jelzi az oxidatív stresszt, amit a betegség egyik kóroki tényezőjének tartanak. A módszer a demencia korai felismerésében jól használható lehet, azonban az eltérés nem specifikus AD-ra, mivel az ateroszklerotikus folyamatokban is hasonlóan változik a PON aktivitás.

Az apoptózis jeleként az IDP koncentrációja megemelkedik az AD betegek agy-gerincvelői folyadékában, így meghatározása ígéretes módszernek látszik a korai diagnosztikában. A VD-

től való elkülönítésben értéke kérdéses, mert a VD háttérében gyakran keveredik a vaszkuláris mechanizmus és a primer neurodegeneráció folyamata.

Önmagában egyik vizsgálati technika mellett sem szól elég bizonyíték arra, hogy specifikus módszer lehetne az AD kimutatására. A kognitív funkciókat mérő tesztek, a hajlamosító tényezők, a strukturális és funkcionális képalkotó eljárások, a szérum és az AGF vizsgálata együttesen nyújthat segítséget az AD korai felismerésében és előrejelzésében.

8. IRODALOMJEGYZÉK

8.1. Felhasznált irodalom

Adelman RC (1995). The Alzheimerization of aging. *Gerontologist*; 35: 526-532

Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. (1997). „Vascular depression” hypothesis *Arch Gen Psychiatry*; 54(10): 915-922

Alzheimer A (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat Psych-Gerichtl Med*; 64: 146-148

Anderer P, Saletu B, Semlitsch HV and Pascual-Marqui RD (2003). Non-invasive localization of P300 sources in normal aging and age-associated memory impairment. *Neurobiology of Aging*; 24(3): 463-479

Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res*; 70: 117-145

Barett G, Neshige R and Shibasaki H (1987). Human auditory and somatosensory event-related potentials: effects of response condition and age. *Electroenceph and Clin Neurophysiol*; 66: 409-419

Bartók E, Berecz R, Glaub T, Degrell I (2001). Számítógépes neurokognitív vizsgálati programcsomag magyarországi validálása. Validation of the computerized neurocognitive test battery [CANTAB] in Hungary. *Psychiatr Hung*; 16: 125-133

Bartók E, Berecz R, Glaub T, Degrell I (2005). Cognitive functions in prepsychotic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 29: 621-625

Bemelmans KJ, Goekoop JG and van Kempen GM (1996). Recall performance in acutely depressed patients and plasma cortisol. *Biol Psychiatry*; 39: 750-752

Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA and Wilson RS (2005). Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarction. *Neurology*; 64: 834-841

Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT et al.(2002). Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*; 23; 59(2): 198-205

Berg L (1988). Clinical Dementia Rating. *Psychopharmacol Bull*; 24(4): 637-639

Braak H and Braak E (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*; 82: 239-259

Coleman P, Federoff H and Kurlan R (2004). A focus on the synapse for neuroprotection in Alzheimer disease and other dementias. *Neurology*; 63: 1155-1162

Consensus report of the Working group on: „Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer' Disease". The Ronald and Nancy Reagan Institute of the Alzheimer's Association and National Institute on Aging Working Group (1998). *Neurobiol Aging*; 19(2): 109-116

Cotman CW (1994). Report of Alzheimer's disease working group. *Neurobiol Aging*; 15 (Suppl 2): S17-S22

Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S (1986). Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol*; 2: 261-276

Cummings JL (2004). Alzheimer's Disease. *N Engl Med*; 351: 56-67

de Leon MJ, DeSanti S, Zinkowski R, Pratico D, Segal S, Rusinek H et al. (2006). Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*; 23(3): 394-401

DeCarli C (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet Neurology*; 2(1): 15-21

DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA and Carmelli D (2001). Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol*; 58: 643-647

Den Heijer T, Geerlings MI, Hoebek FE et al. (2006). Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry*; 63: 57-62

Desmond DW (2004). The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit? *J Neurol Science*; 226(1-2): 3-7

DSM-IV (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.

DSM-IV-TR (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 4th ed. Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association

Fésüs L, Tarcsa E, Kedei N, Autuori F and Piacentini M (1991). Degradation of cells by apoptosis leads to accumulation of $\epsilon(\gamma\text{-glutamyl})\text{lysine}$ isodipeptide in culture fluid and blood. *FEBS Lett*; 284: 109-112

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). „Mini-Mental State”: a practical method for grading the mental state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*; 12: 189-198

Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA (2003). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*; 127: 550-560

Fowler KS, Saling MM, Conway EL, Semple JM, Louis WJ (1997). Computerized neuropsychological test in the early detection of dementia: prospective findings. *J Int Neuropsychol Soc*; 3: 139-146

Fowler KS, Saling MM, Conway EL, Semple JM, Louis WJ (2002). Paired associate performance in the early detection of DAT. *J Int Neuropsychol Soc*; 8: 58-71

Fox NC, Warrington EK and Rossor MN (1999). Serial magnetic resonance imaging of cerebral atrophy in preclinical Alzheimer's disease. *Lancet*; 353: 21-25

Gauthier S (1999). *Clinical Diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London: Martin Dunitz.

Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L et al. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*; 349: 704-706

Golob EJ and Starr A (2002). Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*; 113(1): 151-161

Goodin, D. S. (1990). Clinical utility of long latency 'cognitive' event-related potentials (P3): the pros. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 76, 2-5

Gould RL, Brown RG, Owen AM, Bullmore ET, Williams SCR, Howard RJ (2005). Functional neuroanatomy of successful Paired Associate Learning in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*; 162: 2049-2060

Grundman M, Petersen RC, Bennett DA, Feldman HH, Salloway S, Visser PJ et al. (2006). Alzheimer's Association Roundtable Meeting on Mild Cognitive Impairment: What have we learned? *Alzheimer's and Dementia*; 2(3): 220-233

Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, Thomas RG, Aisen PS, Bennett DA et al. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer Disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol*; 61: 59-66

Günther W, Giunta R, Klages U, Haag C, Steinberg R, Satzger W et al. (1993): Findings of electroencephalographic brain mapping in mild to moderate dementia of the Alzheimer type during resting, motor, and music-perceptions. *Psychiatry Res*; 50(3): 163-76

Hendrie HC (1998). Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*; 6(2 Suppl. 1): S3-S18

Hillyard SA and Picton TW (1979). Event-related brain potentials and selective information processing in man. In J.E. Desmedt (Ed.), Cognitive components in cerebral event-related potentials and selective attention. Progress in Clinical Neurophysiology; vol 6 (pp. 1-53). Basel: Karger.

Honeycutt NA, Paige DS, Aylward E, Li Q, Chan M, Barta PE, and Pearlson GD (1998). Mesial temporal lobe measurements on magnetic resonance imaging scans. Psychiatry Research Neuroimaging; 83: 85-94

ICD-10 (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: WHO

Jakala P, Sirvio J, Riekkinen M, Koivisto E, Kejonen K, Vanhanen M, Riekkinen Jr. P (1999). Guanfacine and clonidine, alpha 2-agonists, improve paired associates learning, but not delayed matching to sample, in humans. Neuropsychopharmacology; 20: 119-130

Janka Z, Juhász A, Rimanóczy Á, Boda K, Márki-Zay J, Kálmán J (2002). Codon 311 (Cys → Ser) polymorphism of paraoxonase-2 gene is associated with apolipoprotein E4 allele in both Alzheimer's and vascular dementias. Mol Psychiat; 7: 110-112

Janzing JGE (2003). Depression and dementia: missing the link. Current Opinion in Psych; 16(1): 13-16

Johnsrude IS, Owen AM, Crane J, Milner B, Evans AC (1999). A cognitive activation study of memory for spatial relationships. Neuropsychologia; 37: 829-841

Kalman J, Juhasz A, Csaszar A, Kanka A, Magloczky E, Bencsik K et al. (1997). Apolipoprotein E allele frequencies in patients with late-onset Alzheimer's disease in Hungary. Acta Neurol Scand; 95(1): 56-59

Kasa P, Rakonczay Z, Gyula K (1997). The cholinergic system in Alzheimer's Disease. Prog Neurobiol; 52: 511-535

Katzman R (1976). The prevalence and malignancy of Alzheimer's disease: a major killer. *Arch Neurol*; 33: 217-218

Kennedy GJ, Golde TE, Tariot PN, Cummings JL (2007). Amyloid-based intervention in Alzheimer's disease. *CNS Spectr*; 12(12 Suppl 1): 1-14

Kessing LV and Nilsson FM (2003). Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J of Aff Dis*; 73(3): 261-269

Kiehl KA, Laurens KR, Duty TL, Forster BB, Liddle PF (2001). Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*; 38(1): 133-142

Knight RT (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*; 383(6597): 256-259

Knight RT, Scabini D, Woods DL, Clayworth CC (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Res*; 502(1): 109-116

Korf ESC, Wahlund LO, Visser PJ and Scheltens P (2004). Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*; 63: 94-100

Kovács M (2003). *Időskori depresszió és szorongás*. Budapest: Springer Tudományos Kiadó

Kral VA (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J*; 86: 257-260

Lee HB and Lyketsos CG (2003). Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psych*; 54(3): 353-362

Levy R (1994). Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr*; 6: 63-68

Lezak MD (1995). Neuropsychological assessment. 3rd ed. New York: Oxford University Press, Inc.

Lichtenberg PA, Ross T, Millis SR, Manning CA (1995). The relationship between depression and cognition in older adults: a cross validation study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*; 50: 25-32

Linden DE, Prvulovic D, Formisano E, Vollinger M, Zanella FE, Goebel R and Dierks T (1999). The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cerebral Cortex*; 9: 815-823

Mackness MI, Arrol S Durrington PN (1991). Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*; 286: 152-154

Maurer K and Dierks T (1991). Finding in Diseases. In K. Maurer (Ed.), *Atlas of Brain Mapping* (pp. 54-88). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag

McCarthy G, Wood CC, Williamson PD, and Spencer DD (1989). Task-dependent field potentials in human hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*; 4253-4268

Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A (2000). Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Epidemiology*; 21(2): 161-169

Morris JC (ed) (1994). *Handbook of Dementing Illnesses*. Marcel Dekker Inc. New York, NY, pp 92-97

Morris JC and Price AL (2001). Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*; 17: 101-118

Morris JC, Storandt M and Miller JP et al. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch Neurol*; 58: 397-405

Mosconi L (2005). Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 32(4): 486-510

Mosconi L, Brys M, Glodzik-Sobanska L, De Santi S, Rusinek H and Leon MJ (2007). Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging. *Exp Gerontol*; 42(1-2): 129-138

Myers EJ, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A et al. (1996). Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham Study. *Neurology*; 46: 673-677

Nichols L, Pike VW, Cai L, Innis RB (2006). Imaging and in vivo quantitation of β -amyloid: an exemplary biomarker for Alzheimer's disease. *Biol Psych*; 59(10): 940-947

Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, et al. (2002). Enduring increased risk of developing depression and mania in patients with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 73:40-44

Nordberg A (2004). PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*; 3: 519-527

O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L et al. (2003). Vascular cognitive impairment. *Lancet neurology*; 2(2): 89-98

Owen AM, Sahakian BJ, Semple J, Polkey CE, Robbins TW (1995). Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia*; 33: 1-24

Petersen RC (2003). Conceptual overview. In: R.C. Petersen, Editor. *Mild cognitive impairment Aging to Alzheimer's disease*. New York: Oxford University Press, Inc; p. 1-14.

Petersen RC (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*; 256 (3): 183-194

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris J C, Rabins PV et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*; 58: 1985-1992

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG and Kokmen E (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*; 56: 303-308

Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL and DeKosky (2001). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*; 56: 1133-1142

Pfefferbaum A, Ford JM, and Kraemer HC (1990). Clinical utility of long latency 'cognitive' event-related potentials (P3): the cons. *Electroenceph and Clin Neurophysiol*; 76: 6-12

Polich J (1987). Task difficulty, probability, and inter-stimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. *Electroenceph and Clin Neurophysiol*; 68: 311-320

Polich J and Criado JR (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J of Psychophysiol*; 60: 172-185

Polich J and Herbst KL (2000). P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J of Psychophysiol*; 38: 3-19

Price JL and Morris JC (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and „preclinical“ Alzheimer's disease. *Ann Neurol*; 45: 358-368

Rabbitt P, Lowe C (2000). Patterns of cognitive ageing. *Psychol Res*; 63: 308-316

Rajna P, Hidasi Z, Szelenberger W (2005). Event-related EEG and evoked potential investigations in the clinical practice. *Clin Neurosci/Ideggy Szle*; 58(11-12): 380-392

Riley KP, Snowdon DA and Markesbery WR (2002). Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: finding from the Nun Study. *Ann Neurol*; 51: 567-577

Ritchie K, Artero S and Touchon J (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: population based validation study. *Neurology*; 56: 37-42

Ritchie K, Touchon J (2000). Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet*; 355: 225-228

Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*; 5: 266-281

Rockwood K, Howard K, MacKnight C and Darvesh S et al. (1999). Spectrum of disease in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology*; 18: 248-254

Rogers RL, Baumann SB, Papanicolaou AC, Bourbon TW, Alagarsamy S, Eisenberg HM (1991). Localisation of the P3 sources, using magnetoencephalography and magnetic resonance imaging. *Electroenceph and Clin Neurophysiol*; 79: 308-321

Sahakian BJ, Downes JJ, Eagger S, Evenden JL, Levy R, Philpot MP et al. (1990). Sparing of attentional relative to mnemonic function in a subgroup of patients with dementia of Alzheimer type. *Neurophysologia*; 28: 1197-1213

Sahgal A, Sahakian BJ, Robbins TW, Wray CJ, Lloyd S, Cook JH et al. (1991). Detection of visual memory and learning deficits in Alzheimer's disease using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. *Dementia*; 2: 150-158

Snowdon DA (2003). Healthy aging and dementia: Findings from the Nun Study. *Ann Intern Med*; 139: 450-454

Sweeney JA, Kmiec JA and Kupfer DJ (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry*; 48(7): 674-684

Syndulko K, Hansch EC, Cohen SN, Pearce JW, Goldberg Z, Montan B, et al. (1982). Long-latency event-related potentials in normal aging and dementia. In J. Courjon F. Mauguière and Revol M (Eds.). *Clinical applications of evoked potentials in neurology* (pp. 279-285). New York: Raven Press.

Taffe MA, Weed MR, Gutierrez T, Davis SA, Gold LH (2004). Modelling a task that is sensitive to dementia of the Alzheimer's type: individual differences in acquisition of a visuo-spatial paired-associate learning task in rhesus monkeys. *Behav Brain Res*; 149: 123-133

Tariska P (2000). Alzheimer-kór. Budapest: Golden Book Kiadó

Tariska P (2002). Kortünet vagy kórtünet? Mentális zavarok az időskorban. Budapest: Medicina

Thomas AJ, Kalaria RN and O'Brien JT (2002). Depression and vascular disease: What is the relationship? *J of Aff Disord*; 79 (1-3): 81-95

Twamley EW, Ropacki SA, Bondi MW (2006). Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*; 12: 707-735

Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, et al. (2004). Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord*; 82: 253-258

Zheng H, Jiang M, Trumbauer ME, Sirinathsighji DJ, Hopkins R, Smith DW et al. (1995). Beta amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity. *Cell*; 81: 525-531

8.2. Az értekezésben felhasznált közlemények

1. **Égerházi A**, Berecz R, Bartók E, Degrell I (2007). Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry; in press (Article accepted for publication: 10-Jan-2007) **IF: 2.769**
2. **Égerházi A**, Glaub T, Balla P, Berecz R, Degrell I. P300 in mild cognitive impairment and in dementia. (közlésre benyújtva: 2006 Nov)
3. Paragh Gy, Balla P, Katona E, Seres I, **Égerházi A**, Degrell I (2002). Serum paraoxonase activity changes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci; 252(2): 63-7 **IF: 2.076**
4. Nemes Z, Fésüs L, **Égerházi A**, Keszthelyi A, Degrell I (2001). N(epsilon)(gamma-glutamyl)lysine in cerebrospinal fluid marks Alzheimer type and vascular dementia. Neurobiol Aging; 22(3): 403-6 **IF: 4.49**

8.3. Egyéb közlemények a demencia témában

1. **Égerházi A** (2006). A demencia és a depresszió összefüggései időskorban. Hippocrates; 7(1): 44-48
2. Degrell I, Berecz R, Glaub D, Lengyel Z, **Égerházi A**, Szakáll Sz, Trón L (2002). Use of positron emission tomography in psychiatry. Orv Hetil;143(21Suppl 3):1311-4 Review. Hungarian.
3. **Égerházi A**, Balla P, Süveges Á, Andrejkovics M, Degrell I (2002). Mi „baja” lehet a demens betegnek? Hippocrates; 4(2): 101-103
4. **Égerházi A**, Balla P, Degrell I: Gyógyítható-e a demencia? (2001). Hippocrates; 3(2): 89-91
5. Degrell I, **Égerházi A**, Balla P (2000). Az Alzheimer-kór kezelésének alapelvei. Gyógyszereink; 50: 58-62

8.4. Könyvrészletek

1. **Égerházi A**, Pék Gy (2007). Az időskor pszichiátriája. in: Imre Sándor (szerk.). A klinikai gerontológia alapjai, Budapest: Medicina; p.171-193.
2. Pék Gy, **Égerházi A**, Kovács M (2003). A gerontopszichiátriai interjú. Pszichológiai tesztek, diagnosztikai kérdőívek, tünetbecslő skálák. In: Kovács Mónika (szerk.). Időskori depresszió. Budapest: Springer; p.129-158.
3. **Égerházi A**, Balla P, Degrell I (2003): Pszichofarmakoterápia: Dementiák. In: Bakó Gyula (szerk.): Farmakoterápia. Budapest: Medicina, 2003; p. 553-559.
4. Andrejkovics M, Balla P, **Égerházi A**, Nemes Z, Süveges Á, Degrell I (2002). Reverzibilis demenciák. In: Tariska Péter (szerk.): Kortünet vagy kórtünet? Mentális zavarok az időskorban. Budapest: Medicina; p. 369-385.

8.5. Egyéb témájú közlemények

1. Diószeghy P, **Égerházi A**, Molnár M, Mechler F (1996). Turn-amplitude analysis in neuromuscular diseases. Electromyogr Clin Neurophysiol; 36(8): 463-8 **IF: 2.027**
2. **Égerházi A**, Diószeghy P, Mechler F (1988). Somatosensory evoked potentials in spinal muscular atrophies and hereditary motor neuropathies. Electromyogr Clin Neurophysiol. Jun-Jul; 28(5): 285-8 **IF: 1.766**
3. Diószeghy P, **Égerházi A**, Mechler F (1987). Somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. Electromyogr Clin Neurophysiol; 27(3): 163-7 **IF: 1.812**
4. Diószeghy P, **Égerházi A**, Mechler F (1987). Studies of somatosensory evoked potentials in Duchenne muscular dystrophy. Electromyogr Clin Neurophysiol; 27(1): 25-31 **IF: 1.812**
5. Diószeghy P, **Égerházi A**, Mechler F (1986). Studies of somatosensory evoked potentials in Duchenne muscular dystrophy. Electromyogr Clin Neurophysiol; 26(7): 567-78 **IF: 1.704**
6. **Égerházi A**, Diószeghy P, Virga Á, Mechler F (1986). Somatosensory evoked potentials in childhood. Electromyogr Clin Neurophysiol; 26(4): 297-304

Összesített impact faktor: 20.260

IF: 1.704

9. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AAMI	Age Assotiated Memory Impairment/Korfüggő feledékenység
AD	Alzheimer's Disease/Alzheimer demencia
ADL	Activity of Daily Living
AEP	Auditory Event-Related Potential/Auditoros kiváltott potenciál
AGF	Agy gerincvelői-folyadék
aMCI	Amnesctic MCI/amnesztikus MCI
aMCI	amnesctic MCI/amnesztikus MCI
ApoE	ApolipoproteinE
APP	Amyloid Precursor Protein
BAEP	Brainstem Auditory Evoked Potential/Agytörzsi kiváltott potenciál
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Automated Test Battery/Automatizált számítógépes tesztcsomag
CDR	Clinical Dementia Rating
CIND	Cognitive Impairment No Dementia/Kognitív károsodás demencia nélkül
CT	Computed Tomography/Komputer Tomográfia
CVD	Cerebrovascular Disease/Cerebrovaszkuláris betegség
DLB	Dementia Lewy-body/Lewy-testes demencia
DSM	Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders/Kéziköny a pszichiátriai betegségek osztályozására
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. Text Revision/ Kéziköny a pszichiátriai betegségek osztályozására-IV-módosított
EEG	Electroencephalography/Elektroencefalográfia
EP	Event-Related Potential/Esemény-függő potenciál
FTD	Frontal Type Dementia/Frontális típusú demencia
HDL	High Density Lipoprotein/Magas denzitású lipoprotein
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale/Hamilton depressziós skála
IDP	Nε(γ-glutamyl)lysin isodipeptid
LDL	Low Density Lipoprotein/Alacsony denzitású lipoprotein
MAO-I	Monoamino-oxidase Inhibitor/Monoamino-oxidáz gátló
MCI	Mild Cognitive Impairment/Enyhe kognitív károsodás
MD	Major Depressio/Major depresszió
MID	Multi-infarct Dementia/Multiinfarktusos demencia
MMSE	Mini Mental State Examination
MRI	Magnetic Resonance Imaging/mágneses magrezonancia vizsgálat
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association – Az Alzheimer demencia klinikai kritériumai
NINDS-AIREN	National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences – A vaszkuláris demencia klinikai kritériumai
NMDA	N-methyl-D-aspartate
PAL	Paired Associate Learning/Párosított asszociációs tanulás
PET	Positron Emission Tomography/Pozitron emissziós tomográfia
PON	Paraoxonáz
SIVD	Subcortical Ischaemic vascular disease
SPECT	Single Photon Emission Comuted Tomography

SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Szelektív szerotonin visszavétel gátló
VCI	Vascular Cognitive Impairment /Vaszkuláris kognitív károsodás
VD	Vascular Dementia/Vaszkuláris demencia

10. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Degrell Istvánnak, aki az agy működésének kutatása iránti érdeklődésemet már egyetemista koromban támogatta és jelenleg, mint intézetvezető professzor mindent megtett annak érdekében, hogy a vizsgálatok feltételeit biztosítsa és tudományos szemléletével és hasznos tanácsaival segített az értekezés összeállításában.

Köszönettel tartozom Dr. Paragh György és Dr. Fésüs László professzoroknak, akik a jelen értekezés anyagát képező vizsgálatok egy-egy részében laboratóriumi háttérükkel és munkatársaikkal nagyban segítségemre voltak.

Köszönöm Prof. Dr. Kollár János és Dr. Sikula Judit radiológiai vizsgálatok értékelésében nyújtott értékes segítségét.

Hálásan köszönöm közvetlen munkatársaim, Dr. Glaub Theodóra, Dr. Berecz Roland, Dr. Balla Petra, Dr. Nemes Zoltán, Dr. Bartók Enikő, Dr. Udvari Noémi, Dr. Balogh Andrea együttműködését, akik munkám egy-egy részterületén odaadással segítettek.

Köszönetemet fejezem ki a közleményekben szereplő munkatársaknak és együttműködő partnereknek, akik az értekezés egy-egy részét képező vizsgálatokhoz értékes munkájukkal hozzájárultak: Dr. Katona Evelin, Dr. Seres Ildikó, Dr. Keszthelyi Adrienn

Köszönöm továbbá Mikéné Almási Ildikó, Vass Erika, Verebélyi Tamásné és Molnár Andrásné asszisztenseknek, hogy a vizsgálatok előkészítésében és közvetlen lebonyolításában odaadással résztvettek.

Köszönetemet fejezem ki Kelemen Adriennek, aki az értekezés összeállításához szükséges adminisztratív és technikai munkában segítségemre volt.

11. FÜGGELÉK

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények másolatai:

1. **Égerházi A**, Berecz R, Bartók E, Degrell I (2007). Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry; in press (Article accepted for publication: 10-Jan-2007)
2. Paragh Gy, Balla P, Katona E, Seres I, **Égerházi A**, Degrell I (2002). Serum paraoxonase activity changes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci; 252(2): 63-7
3. Nemes Z, Fésüs L, **Égerházi A**, Keszthelyi A, Degrell I (2001). N(epsilon)(gamma-glutamyl)lysine in cerebrospinal fluid marks Alzheimer type and vascular dementia. Neurobiol Aging; 22(3): 403-6
4. **Égerházi A**, Glaub T, Balla P, Berecz R, Degrell I. P300 in mild cognitive impairment and in dementia. (közlésre benyújtva: 2006 Nov)