

Egyetemi doktori (Ph. D.) értekezés tézisei

**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

1. Bevezetés

Alois Alzheimer (1864-1915) 1907-ben írta le a később róla elnevezett betegséget, amit klinikailag fokozatosan előrehaladó szellemei hanyatlás jellemzett; háttérben plaque-oknak és filamentumoknak nevezett kórszövettani elváltozást talált. A betegséget jellemző szellemi hanyatlás, vagyis a demencia tünetegyüttese más kórfolyamatok következtében is kialakulhat. Az 1960-as évekig a vaszkuláris demenciát (VD) 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 tekintik.

A betegség patomechanizmusa intenzíven kutatott terület. Az újabb eredmények alapján kifejlesztett gyógyszeres kezelések a betegség korai stádiumában lassíthatják a tünetek progresszióját és késleltethetik újabb tünetek megjelenését. A kezeléstől annál több eredmény várható, minél korábban kezdik el az alkalmazásukat. Mivel az AD biztos diagnózisához szükséges kórszövettani elváltozást élőben csak kivételes esetekben sikerül kimutatni, így a betegség a klinikai vizsgálatok alapján csak feltételezhető. Emiatt is szükség van olyan diagnosztikus markerekre, melyek korán jelzik, vagy előre jelezhetik az AD kialakulását.

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 (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery - 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 szérumban paraoxonáz (PON) aktivitását határoztuk meg AD-ban és VD-ban,
2. az apoptózis markerének tekinthető N^ε(γ -glutamil)lizin izodipeptid (IDP) 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.

2. Irodalmi áttekintés

A neuropatológiai 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. Ennek alapján feltételezhető, hogy a kialakuló demencia előtt rövid idővel megjelenő enyhe kognitív károsodás (MCI) átmeneti állapot a normális öregedési folyamat és a demencia között.

Az enyhe kognitív károsodás

A több memória funkciót is érintő, de a demencia szintjét el nem érő károsodás 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. A memória zavarra korlátozódnak amnesztikus MCI (aMCI) 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. A demencia kialakulására nagyobb az esélye mindazoknak, akiknek bármilyen panaszuk van a memóriára, beleértve a korfüggő feledékenységet is. Az átalakulás esélyét növeli az idősebb életkor, ha súlyosabb a kognitív zavar, ha az apolipoprotein E ε4 allél hordozó. MCI-ben az AD-ra jellemző patológiai folyamatok még enyhébbek, és az AD kezelésében jelenleg alkalmazott módszerek eredményesebbek lehetnek MCI-ben, mint a teljesen kifejlődött demenciában.

Az Alzheimer demencia és a vaszkuláris demencia kapcsolata

60 éves kor után az öregedéssel járó degeneratív változások, a polio- és leuko-araiosis kiterjedése felgyorsul. A cerebrovaszkuláris kockázati tényezők felgyorsítják a korrall járó agyi degeneratív változásokat. Ez magyarázatot ad arra is, hogy a magasvérnyomás, az ateroszklerózis, és a szívbetegség nemcsak VD-re, hanem AD-ra is nagyobb esélyt jelent.

A demencia és a depresszió kapcsolata

A demencia korai stádiumában depresszióra emlékeztető hangulati tünetek lehetnek előtérben („pszeudodepresszió”) és a depresszió idős korban még gyakrabban járhat kognitív tünetekkel (pszeudodemencia). A demens betegeknek gyakran vannak depressziós tünetei és a depresszió gyakran társul időskori depresszióval. Mindezek nehezítik a korai felismerést és a két betegség elkülönítését.

Neuropszichológiai tünetek demenciában és depresszióban

Alzheimer-kórban a neurofibrilláris fonadék és az amiloid plaque-ok elsőként a medio-temporális területeken, főleg az entorhinális kortexben jelennek meg. Korán kialakul a posterior cingulum atrófiája is, amely az asszociációs neocortex 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, ami szintén károsodik a betegség későbbi szakaszában.

Visszatérő major depresszióban (MD) a depressziós tünetek jelenlétekor több kognitív részfunkció károsodik. 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 munka-memóriában és a pszichomotoros működésekben. A vizuális memória és a tanulási funkciók épek voltak, és az egzekutív funkciókban sem tudtak egyértelmű károsodást kimutatni.

Elektrofiziológiai vizsgálatok demenciában

A súlyos demencia jele a hagyományos EEG vizsgálattal a lassú hullámok frontális megjelenése, a korai stádiumú demenciában viszont nem látható jelentős eltérés a felszíni elektródákkal elvezetett agyi elektromos aktivitásban. Az auditoros kiváltott átlagolt potenciál késői komponense szorosan összefügg a kognitív folyamatokkal, mint pl. az inger felfogása, a figyelem, az inger értékelése és a memória. A P300 latencia változásait az információfeldolgozás folyamata jelzőjeként tekintik, a megnyúlt latencia lehet az időskorral járó kognitív változások következménye és jelezheti a mentális funkciók károsodását demenciában. A P300 eredetét a limbikus/meziális temporális struktúrák károsodásával hozzák összefüggésbe. A legtöbb szerző egyetért azzal, hogy a P300 használható szűrést biztosít a demencia-gyanús esetekben.

Biokémiai markerek demenciában

Az oxidatív folyamatoknak mind az AD, mind a VD kialakulásában szerepet tulajdonítanak. A HDL-lel összefüggő PON egyike azoknak az antioxidatív enzimeknek, melyek csökkenthetik az LDL oxidációját. Csökkent PON aktivitás esetén ez a védő funkció kevésbé érvényesül.

A neuronok pusztulását AD-ban és VD-ban is az apoptózis, ill. az apoptózissal összefüggő biokémiai folyamatok következményének tartják. Az apoptótikus sejtől kiáramló N^ε(γ -glutamil)lizin izodipeptid (IDP) koncentrációja az agy-gerincvelői folyadékban utalhat az apoptózis folyamatára.

3. 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 betegek részletes átvizsgálását a demencia protokoll szerint végeztük. A CANTAB és a kiváltott válasz vizsgálat a Pszichiátriai Tanszéken történt. A társszerzőként végzett vizsgálatokban a feladatomban 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.

3.1. Számítógépes neuropszichológiai vizsgálat (CANTAB)

Az első vizsgálatba 15 (nő/ffi: 8/7) AD, 25 (nő/ffi: 13/12) amnesztikus MCI beteget, 20 egészséges korban megfelelő kontrollt választottunk. A betegek adatait a 1. táblázat tartalmazza.

1. 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

A második vizsgálatban 25 (ffi/nő: 11/14) unipoláris major depressziós beteg (MD) vett részt, akik közül fél év múlva 11 (nő/ffi: 9/2) beteget remisszióban (MD rem) is megvizsgáltunk. Az MD betegek vizsgálata a depresszió gyógyszeres kezelésének megkezdése előtt történt. A

remisszióban levő betegek folyamatos antidepresszív kezelést kaptak. A betegek jellemző adatait a 2. táblázat tartalmazza.

2. 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 a kognitív funkciók mérésére alkalmas. A tesztsomag érzékenyen és specifikusan méri a vizuális memóriát, a figyelmet, a munkamemóriát és a tervező funkciókat. Adatbázisa 3000 kontroll személy vizsgálata alapján készült, melynek értékeit a nem, az életkor és az IQ-érték figyelembevételével számították ki. Az eredmények validálása magyar populációra megtörtént. A CANTAB feladatai az egyes kognitív részterületek vizsgálatára:

Vizuális emlékezet:

Párosított Asszociációs Teszt (PAL), Egyidejű és Késleltetett Mintafelismerés (DMS), Térbeli Felismerő Memória (SRM), Vizuális Minta Megfeleltetés (MTS)

Figyelmi funkciók:

Előtér/Háttér Váltás (IED), Reakció Idő (RTI), Gyors Vizuális Mintafelismerés (RVP), Minta Felismerő Memória (PRM),

Munkamemória és tervezés:

Téri Terjedelem (SP), Térbeli Munkamemória (SWM), Cambridge-i Harisnyák (SOC)

Az adatok feldolgozásakor az egyes személyek teljesítményét hasonlítottuk össze a korban megfelelő egészséges kontrollokkal. A tesztsomag normatív adatbázisához viszonyítva meghatároztuk a Z-score-t, melyhez egymintás t-próbát használtunk, a $p < 0.05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

3.2. Auditoros kiváltott válasz vizsgálat

Demencia vizsgálat: 17 (nő/ffi: 10/7) AD, 14 (nő/ffi: 8/6) VD beteg és korban illeszkedő kontrollcsoport (20 egészséges személy) (A-kontroll) vett részt.

Amnesztikus MCI (aMCI) vizsgálat: 28 (nő/ffi: 17/11) aMCI beteg (18 beteg negatív CT/MRI eredménnyel, 10 beteg pozitív - enyhe cerebrális atrófia - CT/MRI eredménnyel) és korban illeszkedő 20 egészséges (B-kontroll) vett részt.

A betegek adatait a 5. és 6. táblázat tartalmazza.

A vizsgálathoz Cadwell Spectrum 32 EEG készüléket használtunk. 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). Az EEG felvétele a scalpon 19 csatornán a nemzetközi 10-20 rendszer szerint elhelyezett kollodium géllal 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 ANOVA módszert alkalmaztunk, a kapott adatok analíziséhez a Spearman tesztet. Szignifikáns eltérésnek a $p < 0.05$ értéket fogadtuk el.

Társszerzőként végzett vizsgálatok:

3.3. Lipid anyagcseretermékek és paraoxonáz aktivitás meghatározása szérumban

A vizsgálatban 30 (nő/ffi: 20/10) AD beteg, 40 VD (nő/ffi: 27/13) beteg és 40 (nő/ffi: 26/14) korban illeszkedő egészséges önkéntes (MMSE>24) vett részt (7. táblázat). A szérum koleszterin és triglicerid szintet Boehringer Mannheim enzim kittel, a HDL-koleszterin foszforvolframát-magnézium kicsapásos módszerrel határoztuk meg. Az apolipoproteinek mérése immun-nefelometriás 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 fenotipusos 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).

3.4. N^ε(γ -glutamil)lizin izodipeptid (IDP) koncentráció meghatározása az agy-gerincvelői folyadékban (AGF)

14 (nő/ffi: 7/7) AD és 11 (nő/ffi: 7/4) VD beteg agy-gerincvelői folyadék (AGF) IDP koncentrációját hasonlítottuk össze 15 (nő/ffi: 6/9) nem demens, lumbális anesztéziában műtött sebészeti beteg AGF IDP szintjével (8. táblázat). 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 agygerincvelői folyadék szabad IDP koncentrációjának meghatározása belső standard $^3\text{H-N}^\epsilon$ (γ -glutamil)lizin hozzáadásával, fenilizocianát derivációt követően C18 HPLC alkalmazásával a DE OEC Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében történt (Nemes és mtsai, 2001).

4. Eredmények

3. 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

4. táblázat. A CANTAB tesztek median Z-score értékei az MD betegek (n=25) depressziós tünetekkel és MD remisszióban (n=11) levő betegcsoportban 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
Reakció 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

5. táblázat. A P300 latencia és amplitudó átlagértékei AD és VD betegeken az A kontroll csoporthoz viszonyítva.

Vizsgált személyek	Átlagéletkor (év) (<i>átlag ± SD</i>)	MMSE pontszám (<i>átlag ± SD</i>)	P300 latencia (msec) (<i>átlag ± SD</i>)	P300 amplitudó (µV) (<i>átlag ± SD</i>)
A-kontroll (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

6. táblázat. A P300 latencia és amplitudó átlagértékei a két MCI csoportban a B-kontroll csoporthoz viszonyítva.

Vizsgált személyek	Átlagéletkor (év) (<i>átlag± SD</i>)	MMSE pontszám (<i>átlag± SD</i>)	P300 latencia (msec) (<i>átlag± SD</i>)	P300 amplitudó (µV) (<i>átlag± SD</i>)
B-kontroll (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

7. táblázat. A szérumban lipid anyagcseretermékek és paraoxonáz (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

8. táblázat. N^ε(γ-glutamil)lizin izodipeptid (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

5. Megbeszélés

CANTAB

A kognitív tünetek részletes vizsgálatára kifejlesztett automatizált neuropszichológiai tesztsorozattal (CANTAB) az AD-ra jellegzetes kognitív mintázatot találtunk, melyben a párosított asszociációs tanulásban (PAL teszt) volt a legkiemelkedőbb zavar. Az aMCI-ben, mely nagyrészt az AD-t megelőző állapot, szintén a PAL teszt jelzett legkifejezettebben, melynek teljesítéséhez a hippocampus ép működése szükséges. Depresszióban látható hasonló kognitív mintázat feltételezhetően azzal magyarázható, hogy mindkét betegségben elsősorban a temporo-meziális struktúrák funkciózavaráról van szó, mely depresszióban részben reverzibilisnek bizonyult. Így az eredmény specificitása AD-ra kérdéses, szenzitivitása azonban lehetővé teszi, hogy minél korábban el lehessen kezdeni a betegség lefolyását módosító kezelést.

P300

Az elektrofiziológiai vizsgálatok közül az auditoros kiváltott válasz vizsgálatokban megjelenő „kognitív potenciálnak” is nevezett P300 latenciája demenciában megnő, amplitúdója csökken. A paraméterek tükrözik a demencia súlyosságát AD-ban és VD-ban, de a két demencia típus elkülönítésében nem segítenek. Amnesztikus MCI-ben változatlan amplitúdó mellett a latencia megnő, ami alapján feltételezhető, hogy az idegrendszerben már zajlanak az AD-ra jellemző kórfolyamatok. CT/MRI-vel igazolt külső-belső liquortér tágulattal járó aMCI-ben, a P300 latenciája szignifikánsan megnőtt a kontrollhoz képest, míg normális agyi struktúra esetén nem volt szignifikáns növekedés. Ennek alapján feltételezhető, hogy a P300 latecia növekedése összefügghet az MCI betegben kimutatható agyi strukturális károsodással, és az egész komplex kognitív károsodás már elkezdődött az MCI ezen csoportjába tartozó betegeken.

Paraoxonáz (PON)

A biokémiai markerek közül a szérum paraoxonáz (PON) aktivitás szignifikánsan csökken AD-ban és VD-ban az egészséges kontrollhoz képest, és a két demencia csoportban nem különbözött szignifikánsan egymástól. Ez az oxidatív folyamatokkal szembeni védőfunkció csökkenését jelzi és arra utal, hogy az AD és a VD pathomechanizmusában vannak hasonló elemek.

Az apoptózis markerének tekinthető N^ε(γ -glutamil)lizin izodipeptid (IDP) koncentrációja az agy-gerincvelői folyadékban (AGF) jelentősen nagyobb volt AD-ban és VD-ban, mint egészségesekben. Feltételeztük, hogy a központi idegrendszerben az apoptotikus sejtekből kiáramló IDP az AGF-ban halmozódik fel. Az IDP koncentráció értékeinek átfedése AD-ban és VD-ban a két demencia típus etiológiai kapcsolatára utal. Az IDP eredmények az életkorral lineáris korrelációt mutattak a kontroll személyeken, idősebb életkorban magasabb IDP koncentrációt lehetett kimutatni, ami az apoptózis intenzitásának növekedését jelzi az életkor előrehaladásával.

6. Összefoglalás

Az Alzheimer demencia (AD) 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 károsodást kompenzálja. Egy ideig képes pótolni a hiányzó működéseket és emiatt a klinikai tünetek csak később jelennek meg. Megközelítettük a betegséget a neuropszichológiai oldaláról, az idegrendszer felől az elektromos aktivitáson át, a szérumban az oxidatív folyamatok felől, valamint a neurodegenerációt igyekeztünk tetten érni az agy-gerincvelői folyadékon keresztül. A CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) számítógépes neuropszichológiai teszt jól alkalmazható, mivel a párosított asszociációs tanulás tesztje (PAL) már az AD prodromális időszakának tartott amnesztikus enyhe kognitív zavarban (aMCI) is érzékenyen jelzi a kialakulóban levő betegséget. A depresszió (MD) és a demencia elkülönítésében határozott segítséget nem nyújt, mert a kognitív mintázat nagyon hasonló. A MD remissziójában javuló kognitív teljesítmény jelzi, hogy a depresszióban látható, demenciához hasonló kognitív deficit funciózavar és nem neurodegeneráció következménye. A auditoros eseményfüggő potenciál késői P300 komponensének mérése a pszichiátriában kevésbé elterjedt, pedig már enyhe kognitív tünetek

esetén is jól mérhető a latencia megnövekedése. A vaszkuláris demenciában (VD) is megnő a latencia, tehát AD-ra nem specifikus. Kiterjedtebb használata szenzitivitása miatt ajánlott. A HDL-függő paraoxonáz (PON) aktivitás csökkenése jelzi az oxidatív stresszt, amit az AD egyik kóroki tényezőjének tartanak. A módszer a demencia korai felismerésében jól használható, azonban az eltérés nem specifikus AD-ra, mivel az ateroszklerotikus folyamatokban is hasonlóan változik a PON aktivitás. Az N^ε(γ -glutamil)lizin izodipeptid (IDP) koncentrációja az agy-gerincvelői folyadékban (AGF) AD-ban és egyéb folyamatok miatt létrejött neurodegenerációban is megemelkedik, így VD-ban is. A szérumban mérhető IDP koncentrációja nem tükrözi az idegrendszerben zajló apoptózist, de az AGF-ban mérhető koncentráció meghatározása ígéretes módszernek látszik a neurodegeneráció kimutatására primer és kevert típusú demenciákban.

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 szérumban és az AGF vizsgálata együttesen nyújthat segítséget az AD korai felismerésében és előrejelzésében.

Tudományos közlemények listája

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**

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

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.

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 **IF: 1.704**

Összesített impact faktor: 20.260