

Neurokognitív vizsgálatok Parkinson- és Alzheimer-kórban

Tézisek

Dr. Bódi Nikoletta

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Dr. Kéri Szabolcs, egyetemi tanár, D.Sc.

Hivatalos bírálók: Dr. Pléh Csaba egyetemi tanár, D.Sc.
Dr. Kovács Tibor, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kopp Mária, egyetemi tanár, D.Sc.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Czigler István, egyetemi tanár, D.Sc.
Dr. Purebl György, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Budapest
2012

Bevezetés

A neurodegeneratív betegségek pontos klinikai diagnózisát a panaszok és a klinikai tünetek nagyfokú átfedése nagyon megnehezíti. A klinikai gyakorlatban a tünetekre és azok progressziójára hagyatkozunk; a betegségek klasszifikációs rendszere szubjektív jelek alapján megadott konszenzusra épül, és szembe kell nézzünk azzal a ténnyel, hogy még mindig hiányoznak a definitív biomarkerek a mindennapos gyakorlatból. Egy lehetséges megoldásnak mutatkozik a standard neuropszichológiai tesztek alkalmazása, melyekkel a neuronális körök funkcionális integritását mérhetjük, kiegészítve perifériás vérből nyert markerekkel és a képalkotó eljárásokkal. Ebben a dolgozatban leírunk egy sor kísérletet, melyeket ezt az általános célt követve terveztünk meg. Neuroanatómiai nézőpontból három betegséget vizsgáltunk meg: (1) a Parkinson-kórt (PK), a motoros kontrollt, kogníciót, emóciókat mediáló frontostriális körök kifejezett károsodásával; (2) a mediális temporális lebeny pathológiáját mutató korai Alzheimer-kórt (AK), (3) és a frontotemporális demenciát (FTD), mely elsősorban viselkedési és exekutív diszfunkciót jelent.

Specifikus céljaink:

1. Fiatal, soha nem kezelt (gyógyszermentes) és dopamin agonistával medikált Parkinson-kóros betegeket vetettünk össze. A nem kezelt csoportot a dopamin agonista pramipexole vagy ropinirole (longitudinális) terápia megkezdését követően nyomon követtük. A pozitív-negatív feedback által vezérelt (virtuális pénz nyeresége vagy vesztese) stimulus-válasz tanulást vizsgáló QUARTERS-tesztet alkalmaztuk. Az eredményeinket összevetettük a Cloninger-féle Temperamentum- és Karakterleltárral (TKL). Kiemelten az újdonságkeresésre és az ártalomkerülésre összpontosítottunk mind a nem kezelt és a kezelt Parkinson-kóros csoportok esetén, valamint arra voltunk kíváncsiak, hogy milyen kapcsolatban állnak ezek a jutalom- és büntetés-érzékenységgel.
2. Megvizsgáltuk a feedback-vezérelt stimulus-válasz tanulást korai Alzheimer-kóros betegeken és teszteltük ezen asszociációk generalizációs és flexibilitási jellemzőit (FISH-teszt). A tanult ekvivalencia és a nem-irányított kártya-válogatási feladat (az asszociációk előhívása nem eszközös (gépi) módszerrel) adatait elemeztük.
3. A harmadik specifikus célunk az óra-rajzolás teszt (ÓRT) AK és FTD közötti diszkriminatív erejének tesztelése volt mind mennyiségi (globális) és minőségi (specifikus) elemzés alapján. Az ÓRT irányított verzióját alkalmaztuk, mivel ez sokkal szenzitívebb és kognitíve nagyobb kihívást jelent mint a másolás után végzett feladat. Adatalemzéskor a

vizuospaciális- és a fogalmi eltérésekre összpontosítottunk, mivel FTD betegeknél a vizuospaciális képességek relatíve megőrzöttek, míg az AK betegek több fogalmi hibát ejtenek.

Módszerek

Résztevők

1. A PK betegek klinikai és demográfiai adatait az *1. táblázat* mutatja. A pramipexole (n=12) átlagos dózisa 4,5 mg/nap (2,5-6,0 mg/nap), a ropinirole (n=10) átlagos dózisa 5,5 mg/nap (2,0-7,0 mg/nap) volt. A kiinduláskor felvett tesztelésen túl a nem kezelt PK betegeket a dopamin agonista terápia megkezdését követően 12 héttel ismételtlen megvizsgáltuk (pramipexole: n=14, átlagos dózis az utánkövetéskor: 4,0 mg/nap, 2,0-6,0 mg/nap; ropinirole: n=12, átlagos dózis az utánkövetéskor: 5,5 mg/nap, 2,0-7,5 mg/nap). Ezt követően a betegeket újra megvizsgáltuk.

1. Táblázat: A résztvevők klinikai és demográfiai jellemzői

	Kontroll	Nem-kezelt Parkinson-kóros betegek	Kezelt Parkinson-kóros betegek
Résztevők száma (férfi/nő)	20 (15/5)	26 (18/8)	22 (17/5)
Kor (év)	45.3 (8.5)	44.8 (5.2)	45.3 (8.2)
Iskolai végzettség (év)	13.7 (4.8)	13.3 (5.4)	14.4 (6.2)
Dg-tól eltelt idő*	–	3.2 (2.0)	8.8 (3.5)
IQ (WAIS-R)	108.3 (10.0)	109.6 (11.7)	108.0 (13.9)
Szocio-ökonómiai státusz (Hollingshead)	34.6 (13.0)	35.6 (14.7)	33.9 (16.8)
Újdonság keresés*	20.8 (3.2)	17.0 (4.2)	25.0 (7.4)
Ártalom kerülés	15.8 (4.0)	15.5 (3.1)	15.5 (3.3)
Jutalom-függés	16.1 (4.4)	17.3 (4.2)	17.4 (4.1)
Állhatatosság	4.2 (0.8)	4.0 (1.0)	4.1 (1.1)
A betegek száma a Hoehn–Yahr Stádiumban	–	1.0:4 1.5:2 2:18 2.5:1 3:1	1.0:2 1.5:2 2:15 2.5:2 3:1
UPDRS	–	30.8 (6.4)	27.5 (6.1)
HAM-D	–	4.2 (1.4)	4.6 (2.0)
HAM-A	–	3.1 (1.8)	3.3 (1.5)

Az adatok **átlagok** (standard deviáció). *Szignifikáns különbség a csoportok között, $P < 0.05$. UPDRS Egységesített Parkinson-kór Értékelő Skála. HAM-D Hamilton Depresszió Skála. HAM-A Hamilton Szorongás Skála. WAIS-R Wechsler Felnőtt Intelligencia Skála.

2. Az AK betegek klinikai és demográfiai adatait a 2. táblázat tartalmazza. Az AK diagnózist a Neurológiai és Kommunikatív Betegségek és Stroke és az Alzheimer-kór és Kapcsolódó Betegségek Társasága Nemzeti Intézete (NINCDS-ADRDA) kritériumai alapján állítottuk fel. A kizárási kritérium volt MRI felvételeken észlelt vaszkuláris lézió és korábbi neurológiai és pszichiátriai betegség.

2. Táblázat: A résztvevők klinikai és demográfiai adatai

	Kontroll (n=20)	Alzheimer-kór (n=22)
Kor (év)	70.1 (4.8)	69.8 (6.9)
Férfi/nő	12/8	15/7
Iskolai végzettség (év)	13.7 (3.2)	13.6 (3.8)
MMT	29.4 (0.7)	24.0 (1.3)
GDS	-	3.7 (0.5)

Nem volt szignifikáns különbség a kontroll és az Alzheimer-kóros csoport között, kivéve a Mini-Mentál Teszt (MMT) pontjait ($p < 0.0001$). GDS Globális Deteriorációs Skála.

3. A 3. táblázat mutatja be a FTD és AD betegek jellemzőit. A FTD csoport részben viselkedés-variáns frontotemporális (n=18), primer nem-fluens afáziás (PNFA) (n=13) és szemantikus demens (SD) (n=5) betegekből áll. Az AK betegek mind a NINCDS-ADRDA kritériumok alapján lettek beválogatva. A FTD a Neary és McKhann kritériumoknak felelt meg. A PNFA csoport anomias, logopenias és nem-fluens betegeket foglalt magába. A SD csoport diagnózisát az alábbi tünetek alapján állítottuk fel: a súlyos beszédértési zavar, megnevezési nehézségek és a főnevek, tárgyak jelentésének kérdezgetése.

3. Táblázat: A résztvevők demográfiai jellemzői, kognitív teszt eredményei, és az ÓRT pontjai

	FTD (n=36) M (SD)	AD (n=25) M (SD)	Kontroll (n=25) M (SD)	Teljes Populáció (N=86) M (SD)	p érték
Kor (év)	65.14 (7.66)	78.76 (6.04)	65.36 (3.96)	69.16 (8.78)	$b < .001$
Iskolai végzettség (év)	13.64 (3.74)	11.88 (4.77)	12.12 (2.93)	12.69 (3.9)	.17
Betegség hossz (év)	3.83 (2.02)	3.42 (2.12)			.45
Nem (N:F)	18:18	10:15	13:12	41:45	.65
MMT (maximum 30)	24.22 (3.98)	22.12 (1.92)	28.84 (1.07)	24.95 (3.86)	$c < .001$

DRS-2 (maximum 144)	113.21 (20.23)	113.25 (11.55)	139.44 (3.59)	121.63 (18.94)	a<.001
ÓRT (maximum 10)	7.74 (1.99)	5.48 (2.36)	9.54 (.58)	7.6 (2.4)	c<.001

AK Alzheimer-kór, FTD Frontotemporális demencia. MMT Mini-Mentál Teszt. DRS-2 Demencia Értékelő Skála. **a** kontroll *versus* FTD, kontroll *versus* AD; **b** AD *versus* kontroll, AD *versus* FTD; **c** FTD *versus* kontroll, FTD *versus* AD, kontroll *versus* AD.

Neuropszichológiai Tesztek

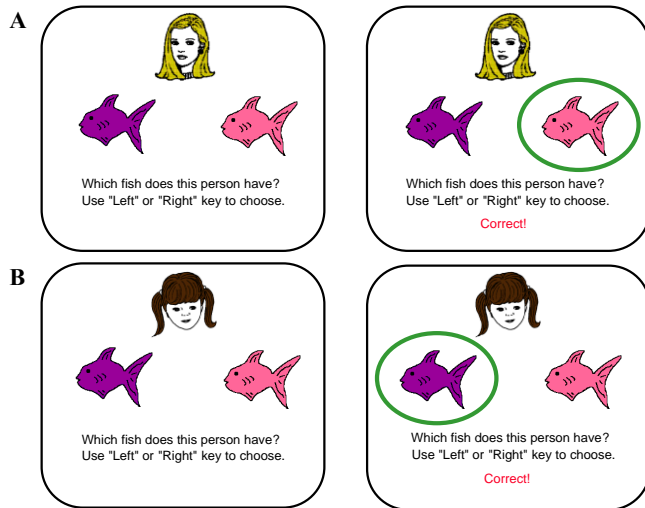
1. A számítógép-alapú, pozitív-negatív feedback által vezérelt (virtuális pénz nyérése vagy vesztese) stimulus-válasz tanulást vizsgáló **QUARTERS-tesztet** alkalmaztuk. A résztvevő a négyből egy absztrakt képet lát minden alkalommal a képernyőn és az a feladata, hogy kitalálja, hogy az A vagy a B kategóriába tartozik. A négy stimulus (S1, S2, S3, S4) random módon jelenik meg minden résztvevő számára. A második stimulus sorozat (S5, S6, S7, S8) a teszt megismétlésére szolgál. Az S1 és az S3 inger az esetek 80%-ban tartozik az A kategóriába, míg csak 20%-os valószínűséggel kerül a B kategóriába. Ezzel szemben az S2 és S4 inger az esetek 80%-ban tartozik a B kategóriába, míg csak 20%-os valószínűséggel kerül az A kategóriába. A jutalom-érzékenységet az S1 és az S2 stimulus alkalmazásával vizsgáljuk. Ha a résztvevő helyesen választja ki, hogy melyik kategóriába tartozik az adott stimulus, akkor +25 pontot kap, míg helytelen válasz esetén nem kap pontot. Az S3 és az S4 inger a büntetés-érzékenységet vizsgálja. Ez azt jelenti, hogy ha a résztvevő helytelen kategóriába sorolja a képet, -25 pont levonás jelenik meg, helyes válasz esetén nem kap semmit. A feladat 160 próbálkozásból áll. Eközben a számítógép regisztrálja, hogy a résztvevő optimális választ adott (pl. S1 és S3 az A kategória, S2 és S4 a B kategória) az aktuális kimeneteltől függetlenül.

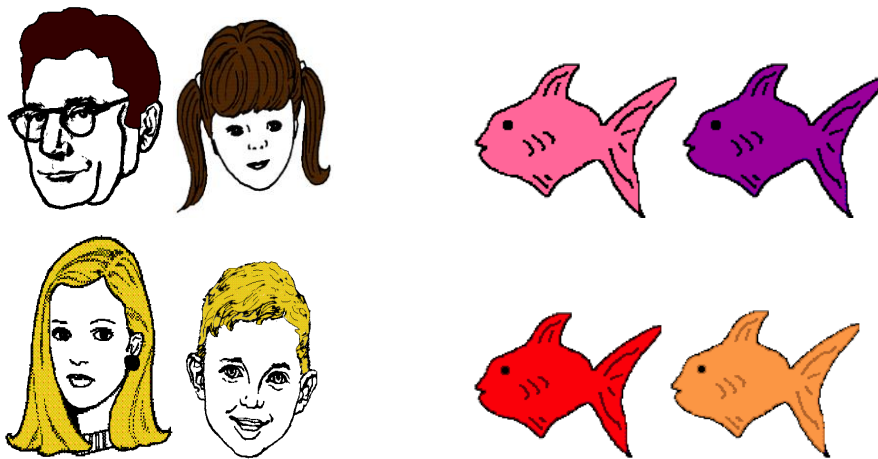
A QUARTERS-teszt után minden résztvevőnél elvégeztük a Temperamentum és Karakterleltár (TKL) magyar változatát. Ebben a vizsgálatban elsősorban az újdonságkeresésre, az ártalomkerülésre, a jutalomfüggőségre és az állhatatosságra fókuszáltunk. **Habár elsősorban az újdonságkeresés és az ártalomkerülés állt a figyelmünk középpontjában, az adatokat összevetettük a jutalomfüggőség és az állhatatosság eredményeivel is, hogy ezzel a személyiség esetleges változásának specificitását teszteljük.**

2. Az **asszociatív tanulási feladatban (FISH-teszt) (1. ábra)** a megelőző stimulus négy arckép (férfi, nő, fiú, lány) volt. Ezekhez kapcsolódva színes halak (piros, narancs, lila, rózsaszín) jelentek meg. A stimulusok random módon váltották egymást. Minden alkalommal

egy arcot és két halat vetítettünk fel azzal a felirattal, hogy „Mely hal tartozik az adott személyhez? Használja a Bal és a Jobb gombot a választáshoz.” A résztvevő a két, Bal vagy Jobb feliratot mutató, Bal vagy Jobb oldali halat jelentő gomb közül az egyik megnyomásával válaszolt, amely az adott archoz tartozott. A kiválasztott halat a gép bekarikázta és egy „helyes” válasz felirat jelent meg. Amennyiben a válasz helytelen, egy figyelmeztető hang hangzott el. A tanulási fázis három szakaszból áll. Az első és a második szakasz 8 egymást követő helyes válasz után ért véget, míg a harmadik szakasz 12 egymást követő helyes válasszal fejeződött be. A vizsgálati személy nem értesült arról, hogy új szakasz következik. A tanulási fázist követően új instrukció jelent meg a képernyőn arról, hogy a feladat továbbra is ugyanaz marad, csak az alany nem kap visszajelzést arról, hogy helyes vagy helytelen választ adott. A résztvevő nem kapott információt arról, hogy új asszociációk jelennek meg. A transzfer fázis 48 próbából állt, melyből 12 új asszociációként jelent meg a tanult ekvivalencia vizsgálatára, míg 36 próba a régi asszociációkat jelenítette meg, melyeket a tanulási fázis során sajátított el a vizsgálati alany. A függő változók a tanulási fázisban ejtett átlagos hibák száma és a transzfer fázisban adott helytelen válaszok.

1. Ábra. A képernyőn megjelenő feladat. (A) Megjelenő stimulus. (B) A résztvevő válasza és a korrekatív visszajelzés.





3. A *vizuospaciális felmérés* során minden résztvevő kapott egy ceruzát és egy üres papírt. Az volt a feladat, hogy rajzoljon egy órát, írja be rá a számokat és rajzolja be a mutatókat úgy, hogy azok 11 óra 10 percet mutassanak. Az órarajzokat egymástól független két vizsgáló értékelte, akik előtt mind a diagnózis, mind a személyek azonossága ismeretlen volt.

A vizsgálók a Rouleau és mtsai által megadott, mennyiségi (teljes), maximum 10 pontos értékelést követték. Ez pontozza az óra számlapját (maximum 2 pont), a számok elhelyezését (maximum 4 pont) és a mutatók berajzolását (maximum 4 pont). Az analízis során a vizsgálók átlagos pontozását használtuk. A minőségi elemzés során a szintén Rouleau és mtsai által kidolgozott hat féle hibalehetőséget vizsgáltuk: (1) az óraszám lap mérete, amely lehet nagyobb (nagyobb mint 12,7 cm) vagy kisebb (kisebb mint 3,81 cm); (2) grafikai nehézségek, mint például az óra számlap, mutatók vagy az általános „esetlen” megjelenés; (3) stimulus-kötött válaszok, akár a „szegényes” megjelenés („frontal pull”), vagy ahol a mutatók 10 perc múlva 11 órát mutatnak ahelyett, hogy 11 óra 10 percet mutatnának, vagy egyéb stimulus-kötött válaszok, melyek egyben fogalmi zavarként is megjelennek, mint például az időpont ráírása az órára, hiányzó mutatók vagy a 11-et és 10-et érintő mutatók; (4) fogalmi hibák, az idő hibás reprezentációja, hiányzó mutatók vagy nem megfelelőképpen történő rajzolása; vagy az óra számlap hibás megjelenítése, mint a számok nélküli óra vagy a számok hibás használata; (5) elhelyezési vagy tervezési deficit, mely magába foglalja az óra bal felének neglektjét, a számok közti üroket, a számok számlapon kívüliségét, és a számok óramutató járásával ellenkező irányú beírását; és (6) mutatók vagy számok ismétlődése. A minőségi hiba csak mindkét vizsgáló azonos értékelésével jelent meg.

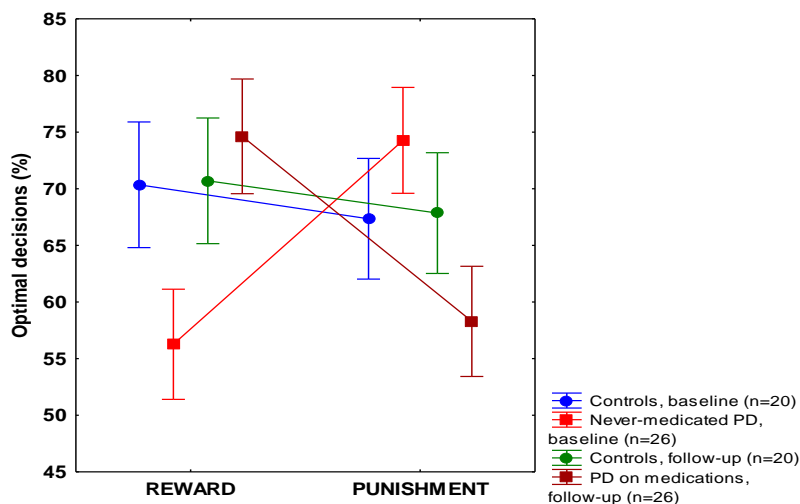
Adat elemzés

A STATISTICA 7.0 szoftver segítségével történt. A Kolmogorov-Smirnov tesztet használtuk a normál eloszlás vizsgálatára. Az adatokat kevert modell segítségével vizsgáltuk, ismételt variancia-analízist (ANOVAs) végeztünk, amit a post hoc teszt (Tukey HSD-teszt vagy Scheffé-teszt) követett. Pearson- vagy Spearman korrelációs koefficiens számítását végeztünk a változók között. A statisztikai szignifikancia $p < 0,05$. (Bonferroni korrekció.)

Eredmények

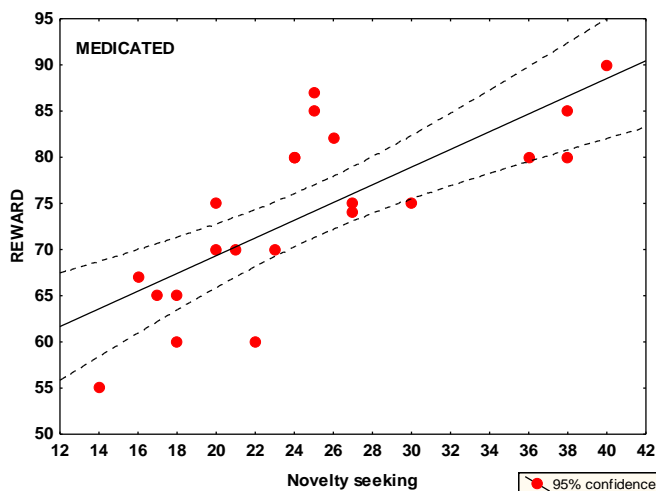
1. **Jutalom- és büntetés-érzékenység vizsgálata PK-ban** (keresztmetszeti vizsgálat, kezelt és nem kezelt betegeknél és hosszmetzeti vizsgálat, összehasonlítva a kezelés előtt és utáni teszteket). A nem kezelt PK betegek szignifikánsan alulteljesítettek a jutalom-érzékenység teszteken a kontroll csoporthoz képest, míg az ellenkezőjét találtuk a büntetés-érzékenység vizsgálatokor: a betegek lényegesen jobban teljesítettek, mint a kontroll csoport. Amikor a nemrég-kezelt PK betegeket hasonlítottuk a kontroll csoporthoz, akkor nem volt szignifikáns különbség a jutalom-tanulás során, viszont a büntetés-érzékenység során szignifikáns károsodást találtunk. Végül nemrég kezelt és a nem kezelt PK betegek összehasonlításakor azt találtuk, hogy a nemrég kezelt csoport jutalom-érzékenysége felülmúlja a nem kezelt csoportot, míg az ellenkezője igaz a büntetés-érzékenységre (**2. ábra**).

2. **Ábra.** A feedback-alapú inger-válasz tanulás eredményei kiinduláskor és után követéskor (amikor a PK betegek pramipexole és ropinirole terápiát kaptak). A jutalom-érzékenység vizsgálatokor a nem kezelt (alap) PK csoport szignifikánsan rosszabbul teljesített mint a kezelt (után követés) csoport, míg a büntetés-érzékenység során a nem kezelt PK csoport szignifikánsan felülmúlta a kezelt csoportot ($p < 0,001$). Átlagok, standard hibák feltüntetve.



2. **Személyiség vizsgálatok PK-ban.** A nem kezelt PK betegek szignifikánsan alacsonyabb újdonság keresést mutatnak mind a kontroll, mind a kezelt PK betegekhez képest. Továbbá a kezelt betegek újdonság keresése szignifikánsan magasabb mint a kontroll csoportnak. Az egészséges kontroll csoportnál szignifikáns pozitív kapcsolatot találtunk a feedback-alapú tanulás pozitív-feedback (jutalom-érzékenység) alteszt és az újdonság keresés között. Hasonló tendenciát figyeltünk meg a nem kezelt PK betegeknél, de itt ez az összefüggés nem érte el a szignifikáns szintet. A legerősebb pozitív korreláció a kezelt PK betegek esetén volt (**3. ábra**). Az egészséges kontroll csoportnál szintén szignifikáns pozitív korreláció észlelhető a feedback-alapú tanulás negatív-feedback (büntetés-érzékenység) alteszt és az ártalom kerülés között, mely szintén jelen volt a nem kezelt PK betegeknél, de nem jelent meg a kezelt PK esetén. A korreláció analízis (Bonferroni, alpha 0,002) során csak a kezelt PK csoport újdonság keresés és a jutalom-érzékenység, valamint a kontroll csoport ártalom kerülés és büntetés-érzékenység közötti korreláció érte el a szignifikáns szintet. A dopaminerg medikáció szignifikánsan növeli az újdonság keresést, míg az ártalom kerülés és a jutalom-függőség nem változik szignifikánsan. Ezt a változást nem követte klinikailag a hangulat és a szorongás változása, a Hamilton Depresszió- és Hamilton Szorongás Skála pontszámai hasonlóak voltak mind az alap, mind az után követés alkalmával.

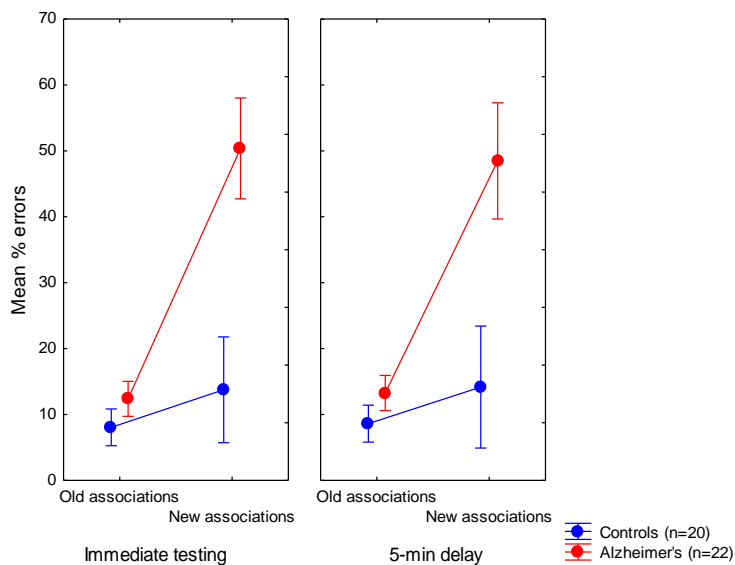
3. Ábra. Korreláció az újdonság keresés és a jutalom-érzékenység között a nemrég kezelt PK betegek esetén. (piros).



3. **A stimulus-válasz asszociációk flexibilitása és generalizációja AK-ban.** AK betegek a kontroll csoporthoz képest lényegesen többet hibáztak. Tukey HSD teszt alapján az AK betegek súlyos károsodást mutatnak az új asszociációk (szerzett ekvivalencia) terén, de nem térnek el jelentősen a régi asszociációk transzfer fázisban való alkalmazásakor. Ez azt jelenti, hogy korai AK betegek ugyan képesek feedback-alapú inger-válasz asszociációk

tanulására, de a tanult ekvivalencia, az elsajátított asszociációk generalizálása súlyos károsodást mutat (4. ábra). A kártya-válogatás alapján elmondhatjuk, hogy az AK betegek rosszabb teljesítményt mutattak a kontroll csoporthoz képest mind a régi, mind az új asszociációk terén, mely azt jelenti, hogy amikor az inger-válasz asszociációkat új, flexibilis deklaratív tudást igénylő szituációban használják, az AD betegek szintén alulteljesítenek.

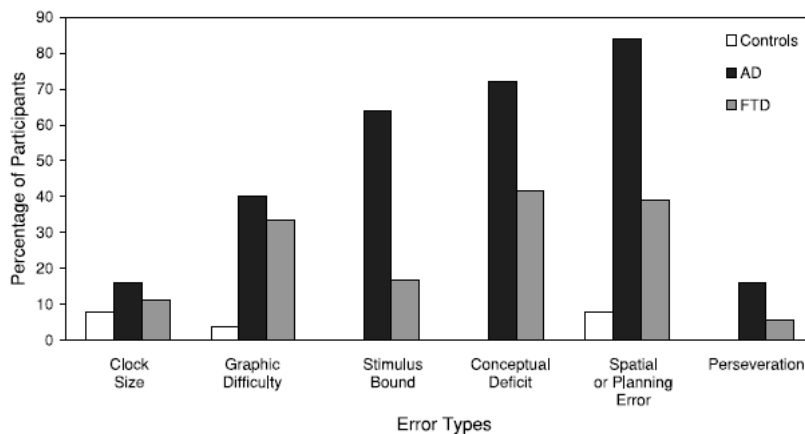
4. Ábra. A transzfer fázisban mutatott teljesítmény (azonnali és késleltetett tesztfelvétel). A régi asszociációk a tanulási fázisban bemutatott hal-arc párosításra utalnak. Az új asszociációk a korábban nem látott párokat jelentik, melyeket a tanult ekvivalencia segítségével sajátítanak el. 95% konfidencia intervallum.



4. Vizuospaciális képességek AK-ban és FTD-ban. A vizuospaciális felmérés során, az ÓRT mennyiségi elemzésekor a kontroll csoport szignifikánsan magasabb pontokat ért el, mint a FTD és az Ak csoport (állított átlag a kontroll, a FTD és az AK csoport esetén 9,6 (SE=5,38), 7,62 (SE=5,33) és 5,53 (SE=5,48)). A FTD csoport szignifikánsan magasabb pontot ért el, mint az AD csoport. A minőségi elemzés során lényeges különbséget találtunk a csoportok között a grafikai, az inger-kötött, a fogalmi- és a tervezési hibákban (5. ábra). Összehasonlítva a demencia csoportokat az FTD csoportnál szignifikánsan kevesebb a stimulus-kötött, a fogalmi-deficit és a téri vagy tervezési hibák száma. A stimulus-kötött válaszok elemzésével a FTD csoportnál szignifikánsan ritkábban fordul elő „frontal pull” és azok a stimulus-kötött hibák, melyek egyben fogalmi hibák is, mint AK-ban. A fogalmi hibák elemzésekor az idő hibás reprezentációját észleltük szignifikánsan kevesebbszer a FTD betegeknél, mint AK-ban. Nem találtunk különbséget az óra számlap hibás reprezentációjában a két csoport között. A téri vagy tervezési hibák alaposabb vizsgálatok szignifikánsan több hibát észleltünk a számok elhelyezésében vagy gyakrabban fordult elő a számok számlapon kívülre írása az AD betegeknél. Nem volt különbség a csoportok között az óra bal felének

neglektjében, a 3, 6, 9, 12 számok előtti úr vagy a számok fordított sorrendben való beírása előfordulásában. A kontroll csoport szignifikánsan kevesebb eltérést mutatott a grafikai-, a stimulus-kötött válaszok, a fogalmi- és a téri vagy tervezési zavar terén összehasonlítva a mind a FTD, mind az AK csoporttal. Az AK betegeknél több ismétlődést (perszeveratív hibát) találtunk, mint a kontroll csoportnál. Összességében az ÓRT mind mennyiségi-, mind minőségi elemzése differenciát mutatott a FTD és az AK csoport között.

5. Ábra. Minőségi elemzés. A kontroll (n=25), a FTD (n=36) és az AK (n=25) személyek száma (százalékban) a különböző hibák elemzése során.



Következtetések

A klinikai idegtudományok és a neuropszichológia egyik legfontosabb kérdése, hogy lehetséges-e a kognitív funkciókat szelektíven felmérni és hogy ezek a funkciók a neuropszichiátriai kórképekben károsodhatnak-e körülírt módon. Ez a specificitás vs. nem-specificitás és a szelektivitás vs. generalizált kognitív deficit kérdése.

A vizsgálataink első részében az inger-válasz asszociációkon alapuló feedback-vezérelt tanulást vizsgáltuk PK és AK betegeknél, kihangsúlyozva három, vélhetően specifikus funkciót: (1) a pozitív vs. negatív feedback hatása, (2) az asszociációk generalizálása (tanult ekvivalencia) és (3) a stimulus-válasz asszociációk flexibilitása. A vizsgálataink második részében megnéztük, hogy a széles körben alkalmazott, klasszikus ÓRT mennyiben képes elkülöníteni különféle kognitív doméneket (vizuospatialis funkciók, verbális megértés, exekutív funkciók) és hogy használható-e az AK és a FTD elkülönítésére.

Megvizsgálva a pozitív vs. negatív feedback (jutalom vs. büntetés) tanulást, meggyőző disszociációt találtunk: a PK betegek jutalom-érzékenysége deficitet mutat, míg a büntetés-érzékenység megtartott, ami farmakológiai hatásra megfordult. A stimulus-válasz tanulás és a generalizáció szintén szétvált; AK betegeknél a sikeresen elsajátított stimulus-válasz

asszociációk előhívása a kognitív flexibilitást igénylő új kontextusban károsodást mutat. Az ÓRT specificitása továbbra sem tiszta: számos egymást fedő kognitív funkciót vizsgál, melyek csak részben különíthetők el a különböző hibatípusok pontozásával.

A fő konklúzió az, hogy az új neuropszichológiai tesztek alapos, körültekintő tervezést igényelnek, megfontolva a kognitív idegtudomány elővitelét. A stimulus-válasz tanulási vizsgálatainkban mutatott eredményeink jó példák lehetnek a fejlődésre. Feltételezéseink szerint ezen új módszerek klinikai gyakorlatban történő alkalmazásával a domén-specifikus változások a neuropszichiátriai kórképek korai fázisában detektálhatók, melyek elősegíthetik az időben megtörténő, objektív diagnózist, és ezzel a megfelelő terápia időbeni megkezdése lehetséges.

A disszertációhoz kapcsolódó saját publikációk jegyzéke:

1. Bódi N, Kéri S, Nagy H, Moustafa A, Myers CE, Daw N, Dibó G, Takáts A, Bereczki D, Gluck MA. Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain*. 2009 Sep;132(Pt 9):2385-95.
2. Bódi N, Csibri E, Myers CE, Gluck MA, Kéri S. Associative learning, acquired equivalence, and flexible generalization of knowledge in mild Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*. 2009 Jun;22(2):89-94.
3. Blair M, Kertesz A, McMonagle P, Davidson W, Bodi N. Quantitative and qualitative analyses of clock drawing in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006 Mar;12(2):159-65.

A disszertációhoz nem kapcsolódó saját publikációk jegyzéke:

- 1: Seres I, Unoka Z, *Bódi N*, Aspán N, Kéri S. The neuropsychology of borderline personality disorder: relationship with clinical dimensions and comparison with other personality disorders. *J Pers Disord*. 2009 Dec;23(6):555-62.
- 2: Unoka Z, Seres I, Aspán N, *Bódi N*, Kéri S. Trust game reveals restricted interpersonal transactions in patients with borderline personality disorder. *J Pers Disord*. 2009 Aug;23(4):399-409.
- 3: Vincze G, Almos P, Boda K, Döme P, *Bódi N*, Szlávik G, Maglóczki E, Pákáski M, Janka Z, Kálmán J. Risk factors of cognitive decline in residential care in Hungary. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Dec;22(12):1208-16.

- 4: Must A, Szabó Z, *Bódi N*, Szász A, Janka Z, Kéri S. Neuropsychological assessment of the prefrontal cortex in major depressive disorder. *Psychiatr Hung*. 2005;20(6):412-6. Hungarian.
- 5: Must A, Szabó Z, *Bódi N*, Szász A, Janka Z, Kéri S. Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord*. 2006 Feb;90(2-3):209-15. Epub 2006 Jan 10.
- 6: Juhász A, Rimanóczy A, Boda K, Vincze G, Szlávik G, Zana M, Bjelik A, Pákáski M, *Bódi N*, Palotás A, Janka Z, Kálmán J. CYP46 T/C polymorphism is not associated with Alzheimer's dementia in a population from Hungary. *Neurochem Res*. 2005 Aug;30(8):943-8.
- 7: Galariotis V, *Bódi N*, Janka Z, Kálmán J. Frontotemporal dementia--part III. Clinical diagnosis and treatment. *Ideggyogy Sz*. 2005 Sep 20;58(9-10):292-7. Review.
- 8: Juhász A, Palotás A, Janka Z, Rimanóczy A, Palotás M, *Bódi N*, Boda K, Zana M, Vincze G, Kálmán J. ApoE -491A/T promoter polymorphism is not an independent risk factor, but associated with the epsilon4 allele in Hungarian Alzheimer's dementia population. *Neurochem Res*. 2005 May;30(5):591-6.
- 9: Galariotis V, *Bódi N*, Janka Z, Kálmán J. Frontotemporal dementia--Part II. Differential diagnosis, genetics, molecular pathomechanism and pathology. *Ideggyogy Sz*. 2005 Jul 20;58(7-8):220-4. Review.
- 10: Galariotis V, *Bódi N*, Janka Z, Kálmán J. Frontotemporal dementia--Part I. History, prevalence, clinical forms. *Ideggyogy Sz*. 2005 May 20;58(5-6):164-71. Review.
- 11: Fehér LZ, Kálmán J, Puskás LG, Gyülvéshi G, Kitajka K, Penke B, Palotás M, Samarova EI, Molnár J, Zvara A, Matin K, *Bódi N*, Hügyecz M, Pákáski M, Bjelik A, Juhász A, Bogáts G, Janka Z, Palotás A. Impact of haloperidol and risperidone on gene expression profile in the rat cortex. *Neurochem Int*. 2005 Sep;47(4):271-80.
- 12: Kálmán J, Palotás A, *Bódi N*, Kincses TZ, Benedek G, Janka Z, Antal A. Lactate infusion fails to improve semantic categorization in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*. 2005 May 30;65(6):533-9.
- 13: *Bódi N*, Hegedűs Z, Rudas L, Zöllei É, Csanády M, Csanádi Z. "Twiddler's- szindróma" implantábilis cardioverter defibrillator beültetés után. *Card Hung* 2004; 34:201-204.