

**Az enyhe kognitív zavar szűrésére és a progresszió
lassítására szolgáló módszerek - egy online platform orvosi
hátterének kialakítása**

Doktori tézis

Dr. Sirály Enikő

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Csukly Gábor, PhD, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Dudás Róbert, Ph.D., vendég kutató

Dr. Bódizs Róbert, Ph.D., kutatási igazgatóhelyettes

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Túry Ferenc, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Purebl György Ph.D., egyetemi docens

Dr. Petke Zsolt, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest, 2018

A társadalom öregedésének társadalmi és gazdasági következményei

Az Európai Unió tanácsának megállapítása szerint jelenleg 47,5 millió demens él a világon (Supporting people living with dementia,2015). Az előrejelzések szerint a demenciában szenvedők száma minden húsz évben meg fog duplázódni és az újonnan diagnosztizált esetek többsége a fejlődő országokban fordul majd elő (Ferri et al., 2005).

A demenciával kapcsolatos nemzetközi epidemiológiai adatokat alkalmazva Magyarországra, hazánkban 250.000 ilyen beteg feltételezhető 2.000.000, 65 év feletti idős emberre vonatkoztatva (Alzheimer Világjelentés, 2014).Ami az egészségügyi költségeket illeti, a becslések jelenleg 180 milliárd Eurós évi költséget írnak le az EU-ban, ami 2030-ra várhatóan 250 milliárd Euróra növekedik. Magyarországon ez 2008-ban nagyságrendileg 1 milliárd Eurót jelentett, aminek 75%-a direkt egészségügyi költség volt, 25%-a pedig indirekt, mint amilyen az otthoni ápolással járó idői és anyagi ráfordítás (Alzheimer Europe, 2009).

A populáció öregedéséhez az orvostudomány fejlődése, így a különböző testi betegségek által okozott mortalitás csökkenése nagyban hozzájárul. Azonban a döntően az idős generációt

érintő demenciákra jelenleg nincs hatékony gyógymód. Ennek hiányában, kiemelt jelentőségű a folyamat korai detektálása, a progresszió lassítására szolgáló módszerek feltérképezése.

A korai felismerés jelentőségét támasztják alá azok a szakirodalmi adatok, amik szerint a predemencia fázisban kezdett kezelés megnyújtja ennek a stádiumnak az időtartamát, és ehhez kapcsolódóan az önálló életvitelre való képesség idejét is (Budd et al., 2011).

Ahogy a hangsúly a megelőzésre helyeződött, úgy egyre nagyobb figyelem irányult az utóbbi években a fízológias öregedés és a demencia közti átmeneti állapotként meghatározott enyhe kognitív zavarra is.

Az enyhe kognitív zavar klinikai jelentőségét az érintettek átlaghoz képest nagyobb konverziós rátája adja. Míg az átlag idős populáció 1-4 % a konvertál demenciába évente addig ez az arány az enyhe kognitív zavar esetében 10-15 % (Bischkopf et al., 2006).

Az enyhe kognitív zavar definíció szerűen magába foglalja a megtartott mindennapi aktivitás mellett jelentkező memória panaszokat. A memória objektív károsodását, ami a neuropszichológiai teszteken 1-2 SD eltérést jelent a kor és edukáció illesztett csoporthoz képest. A megtartott globális

kognitív funkciókat, illetve a demencia diagnózis kizárhatóságát (Petersen et al., 1999).

Az utóbbi években a kutatások egyik fő célja a konverzió prediktorainak meghatározása, annak érdekében, hogy előrejelezhető legyen, kik azok az EKZ-ban szenvedő betegek, akiknél nagyobb a valószínűséggel alakul ki demencia a későbbiek során.

Az Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative adatbázisa alapján 320 résztvevőnél értékelték olyan markerek konverziót előrejelző képességét, mint az MR vizsgálattal megállapított lokális agyi kéregvastagság, neuropszichológiai tesztek, likvor amiloid β_{1-42} és total tau protein szint, illetve egyéni rizikófaktorok.

Eredményeik szerint a neuropszichológiai teszteken mért teljesítményromlás volt a kétéves konverzió legjobb prediktora (Gomar et al., 2011)..

Fenti körülmények hívták életre a 2011-ben, Európai Unió támogatásból induló AAL–M3W projektet, aminek keretén belül olyan *online platform* fejlesztését tűztük ki célul, ami alkalmas lehet egyrészt a kognitív funkciók romlásának korai felismerésére, másrészt a progresszió lassítására is (m3w-project.eu).

Célkitűzések

Vizsgálataink során az enyhe kognitív zavar szűrésére, az érintett populáció kognitív képességeinek követésére és karbantartására szolgáló módszerek kidolgozása, ezek hatékonyságának vizsgálata volt a célunk.

Szintén célunk volt egy hatékony, könnyen alkalmazható szűrőteszt létrehozása, amivel a rizikópopuláció felmérhető.

Ezt követően olyan eszköztár kidolgozását terveztük, amely alkalmas a kognitív képességek karbantartására és változásainak követésére.

A továbbiakban a célzott tréning létrehozását tűztük ki célul, ennek érdekében vizsgáltuk a rizikópopuláció különböző altípusait.

Kérdések

Az általunk fejlesztett PAL teszt alkalmas lehet-e az enyhe kognitív zavar szűrésére?

A fejlesztett játékokon elért eredmények megfelelően reflektálnak-e a kognitív állapotra?

A játékok játszása segíti-e a kognitív képességek karbantartását/fejlesztését?

Az enyhe kognitív zavaron belül elkülönített alcsoportok objektíven elkülöníthetők-e a mintánkban?

Hipotézis

Hipotézisünk szerint az enyhe kognitív zavar szűrése és a kognitív tréning *online platformon* keresztül hatékonyan megvalósíthatók.

Módszerek

Résztevők

Vizsgálatunkba 63, 52 és 95 év közötti résztvevő került bevonásra, a férfi, nő arány 2:3 volt. A bevont betegekből nyolc volt idősotthon állandó lakója, a többiek önálló életvitelt folytattak.

Kizárási kritériumok

A vizsgálatba nem választottuk be azokat, akik a MMSE kor és edukáció illesztett standardizált adatai alapján demenciában szenvedtek, alkohol, vagy drogfüggők voltak, akiknek fejtraumájuk, epilepsziájuk, vagy akut fázisban levő pszichiátriai betegségük volt.

Csoportképzés

Az EKZ meghatározása a Petersen-féle kritériumok (Petersen et al 2009) szerint történt. Ezek alapján hatvanhárom személyből tizennégy került az EKZ csoportba, negyvenkilenc az egészséges kontroll csoportba.

Az amnesztikus enyhe kognitív zavar elkülönítési alapját az egészséges populációtól a Rey Auditoros Szótanulási Teszt adta, mint a szakirodalomban erre a célra leggyakrabban

használt eszköz (Gomar et al., 2011; Reuter et al., 2010; Segonne et al., 2004).

Papír és számítógép alapú tesztek-a vizsgálat menete

A vizsgálat papír-ceruza és számítógép alapú neuropszichológiai tesztek és számítógépes játékok felvételéből állt.

A felvett tesztek

A Mini Mentál Teszt egy standard teszt, aminek a hatékonyságát az egészséges és demens populáció elkülönítésében számos vizsgálat igazolja (Gomar et al., 2011; Petersen et al., 1999).

Az Addenbrooke Kognitív Vizsgálatot a globális kognitív funkciók felmérésére használtuk.

A Rey Auditoros Szótanulási Tesztet a memória részletes vizsgálatára használtuk (Rey,1958).

A *Trail Making Test A és B* (Tombaugh et al.,2004) részét a szelektív figyelem, a kognitív flexibilitás és az egzekutív funkciók vizsgálatára vettük fel.

A *Clinical Dementia Rating Scale* (Morris, 1993) egy ötpontos skála, amit a kognitív és funkcionális performáció mérésére használnak az Alzheimer betegség felmérésére.

A Geriátriai Depresszió Skálát, illetve az Addenbrooke Kognitív vizsgálatot használtuk a depresszió kizárására (Yesavage, 1988; Dudás et al.,2005).

A szorongásos tüneteket a Spielberger Állapotszorongás Skálával mértük (Spielberger et al., 1970).

A vizsgálat részét képezte a *Paired Associates Learning Test* saját implementációjának felvétele is ami a téri vizuális memória tesztelésére alkalmas.

Memória játék

Az M3W project keretén belül fejlesztett memória játék során több lefele fordított kártya közül lehet felfordítani kettőt egy körben. Ezt követően a kártyák visszafordulnak, és újabb kör következik. A cél, hogy a kártyákon látható ábrák helyének megjegyzésével megtaláljuk a kártya párokat, amik a megtalálást követően felfelé fordítva maradnak. A teszt döntően a téri-vizuális memória vizsgálatára szolgál.

A kognitív tréning során használt játékokat és az általuk fejlesztett funkciókat az alábbi táblázat foglalja össze:

M3W játékok	Fejlesztett kognitív funkciók	kognitív.hu játékok	Fejlesztett kognitív funkció
Hashi	exekutív funkció	Villantó	téri vizuális memória
Forgató	exekutív funkció	Ékszerész	téri vizuális készség/mentális forgatás
Soroló	téri vizuális memória	Kakuktktojás	kivitelező funkció (szabályfelismerés)
Összekötős	exekutív funkció	Gyanús alak	munkamemória
Sudoku	exekutív funkció	Új felszálló	téri vizuális memória
Hálójáték	exekutív funkció/ téri vizuális készség		
Memória játék	téri vizuális memória		
Pocok	figyelem/psichomotoros sebesség		

MR képalpótás

Minden résztvevő rutin MRI vizsgálaton vett részt. A vizsgálat a Semmelweis Egyetem MR Központjában történt 3 Tesla-s *Philips Achieva MR* szkennerrel.

Statisztikai módszerek

A neuropszichológiai tesztek eredményeit kovariancia analízissel (ANCOVA) vizsgáltuk a két diagnosztikus csoportban, kovariánsok a nem, a kor, a végzettség, és a Geriátriai Depresszió Skálán elért eredmények voltak.

Lineáris logisztikus regressziót használtunk annak eldöntésére, hogy a neuropszichológiai tesztek (PAL, AKV, MMSE) mennyire képesek elkülöníteni az egészséges időseket az EKZ-ban szenvedőktől. Az eredményeket ROC görbe (*Receiver Operating Characteristics curve*) segítségével mutattuk be.

Az analíziseket a SAS 9.2 program segítségével végeztük el.

Az MR adatokat *Freesurfer* programmal, illetve SAS programmal értékeltük.

A memória játék eredményei és a temporális struktúrák között *General Linear Modell* Analízissel (GLM in SAS 9.2) végeztük a korreláció elemzést. A kor, a nem és a teljes intrakraniális volumen szerepeltek, mint kovariánsok. A

neuropszichológiai tesztek és a memória játék közti korrelációban a nemre és életkorra korrigáltunk. A PAL tesztben teljesített szintek száma esetében Spearman analízist végeztünk, mivel az adatok megoszlása nem normál eloszlást mutatott. 95%-os konfidencia intervallummal számoltunk.

A csoportok közti különbséget logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk (PROC LOGISTIC in SAS) a csoportokkal, mint független változókkal.

A memória játék szerepelt prediktor változóként, a nem és a kor kovariánsként szerepeltek Logisztikus regressziót választottunk a viszonylag kis csoportlétszám miatt (Peduzzi et al., 1996).

A kognitív tréning során a teljesítmény javulást a Cogstate tesztcsomag releváns tesztjeinek elsődleges kimeneti változójával mértük.

Eredmények

A logisztikus regresszió eredményei: mennyire voltak képesek differenciálni az egyes neuropszichológiai tesztek a két vizsgálati csoport között

A PAL teszt alapján (határérték=25 pont) 71.4%-os szenzitivitással és 91.8%-os specificitással lehet elkülöníteni az EKZ csoportot a kontrolloktól ($\chi^2=11.9$, $n=63$, $p=0.0005$, $OR=1.12$ ($CI=1.05-1.2$)).

Korreláció a temporális struktúrák és a memória játék között.

A memória játék befejezéséhez szükséges próbálkozások száma korrelált a *hippocampus* méretével ($R=-0.4$, $95\%CL = (R = -0.4, 95\%CL = [-0.65 -0.04], n = 34, p = 0.03)$, az *entorhinális cortex* ($R = -0.41$, $95\%CL = [-0.66 -0.05], n = 34, p = 0.02$), és a temporális pólus volumenével ($R = -0.44$, $95\%CL = [-0.68 -0.09], n = 34, p = 0.01$). Továbbá a játék befejezéséhez szükséges idő korrelált a *hippocampus* ($R = -0.54$, $95\%CL = [-0.75 -0.22], n=34, p = 0.002$) az *entorhinalis cortex* ($R = -0.42$, $95\%CL = [-0.67 -0.07], n = 34, p = 0.02$), és a temporális pólus volumenével ($R = -0.54$, $95\%CL = [-0.75 -0.22], n =34, p = 0.002$).

A neuropszichológiai tesztek, klinikai mérések és a memória játék közti korreláció

A PAL teszt korrigált próbálkozások száma ($R = 0.4$, $95\%CL = [0.05 \ 0.66]$ $n = 33$, $p = 0.03$), az első próbálkozásra megtalált elemek száma ($R = -0.42$, $95\%CL = [-0.67 \ -0.07]$ $n = 33$, $p = 0.02$), és a befejezett szintek száma (Spearman $R = -0.47$, $95\%CL = [-0.70 \ -0.13]$ $n = 33$, $p = 0.008$) korrelált a memória játék befejezéséhez szükséges idő hosszával.

Differenciálás az enyhe kognitív zavarban szenvedők és az egészséges csoport közt a memória játék segítségével

Az egészséges csoportnak kevesebb próbálkozásra ($Khi^2 = 6$; $n = 46$, $p = 0.02$, Odds Ratio = 2.9, $95\% \ CI = 1.2-7.9$, Szensitivitás = 83%, Specificitás = 62%, Cut-off = 4.5 próbálkozás/kép), és kevesebb időre volt szükségük ($Khi^2 = 6.2$; $n = 46$, $p = 0.01$, Odds Ratio = 1.2, $95\% \ CI = 1.1-1.5$, Szensitivitás = 82%, Specificitás = 67%, Cut-off = 250sec), hogy befejezzék a memória játékot, mint az enyhe kognitív zavarban szenvedőknek.

Egyik kovariáns sem érte el a statisztikai szignifikanciát ($p > 0.05$).

A kognitív tréning hatékonyságának vizsgálata:

A kognitív tréninget követően az alábbi tesztek eredményében találtunk szignifikáns javulást a kiindulási eredményhez képest: One Card Learning Task, One Card Back Learning Task, Groton Maze Learning Task, Social Emotion Task. Ezek a tesztek a téri vizuális memóriát, figyelmi és egzekutív funkciót, a munkamemóriát és az emocionális felismerés funkciókat tesztelik.

Differenciálás a Kortikális Volumen, a Kortikális Vastagság és a Kognitív Performációban az aEKZ, naEKZ és egészséges kontroll csoportban

Szignifikáns különbséget találtunk a *hippocampus* [$F(2,61) = 9.2, p = 0.0002$] és az *enthorhinális cortex* térfogatában a vizsgálati csoportok közt [$F(2,61) = 4.3, p = 0.02$]. A post hoc tesztek alapján az aEKZ csoportban a térfogatok szignifikánsan kisebbek voltak, mint a másik két csoportban. A kovariánsok közt a nemnek volt szignifikáns hatása a *hippocampus* volumenére. A férfiak *hippocampus*a szignifikánsan kisebb volt, mint a nőké [$F(2, 61) = 7.9, p = 0.007$]. Az *enthorhinalis cortex* átlagos vastagsága [$F(2, 61) = 13.1, p < 0.0001$], a *fusiform gyrus* [$F(2, 61) = 6.7, p = 0.002$], a *cinguláris gyrus isthmusa* [$F(2, 61) = 5.4, p = 0.007$] és a *precuneus* [$F(2, 61)$]

= 10.4, $p = 0.0001$] mind szignifikánsan különböztek a vizsgálati csoportok közt. A *post hoc* tesztek alapján, csökkent kortikális vastagságot találtunk az aEKZ csoportban mind a négy struktúrában a kontrollokhoz képest, míg az *enthorhinalis cortex* és a *fusiform gyrus* vastagsága szintén szignifikánsan csökkent volt az aEKZ csoportban a naEKZ csoporthoz képest. Szignifikáns különbség volt a vizsgálati csoportok közt az anterográd memória [$F(2, 60) = 12.9, p < 0.0001$], a retrográd memória [$F(2, 60) = 6.1, p = 0.004$], kategória fluencia [$F(2, 60) = 22.9, p < 0.0001$] és a betű fluencia [$F(2, 60) = 4.9, p = 0.01$] esetében. Az anterográd memória és a kategória fluencia esetében mind a kontroll, mind a naEKZ csoport túlteljesítette az aEKZ csoportot.

Csoportkülönbségek a központi idegrendszeri struktúrák és a neuropszichológiai tesztek közt.

A retrográd memóriában a kontrollok jobban teljesítettek, mint az aEKZ csoport, de nem jobban, mint a naEKZ csoport. A betű fluencia teszteken a kontrollok jobban teljesítettek, mint a naEKZ csoport, de nem jobban, mint az aEKZ. A két EKZ csoport nem különbözött egymástól szignifikánsan. ($p > 0.05$). Továbbá a kategória fluencia teszten a nők jobban teljesítettek,

mint a férfiak $F(1, 60) = 9.8, p = 0.003$]. A kornak nem volt szignifikáns hatása a teljesítményre.

Korrelációs analízis

Erős korrelációt találtunk a neuropszichológiai tesztek és a temporális struktúrák kéregvastagsága és térfogata közt. Az a EKZ csoportban a Rey Auditoros Szótanulási Teszt szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az *amygdala* méretével ($r = 0.47, n = 20, p = 0.03$) és az *enthorhinalis cortex* vastagágával ($r = 0.46, n = 20, p = 0.04$). Azok az alanyok, akiknek az *amygdala* méretük és az *enthorhinalis* kéregvastagságuk kisebb volt, rosszabbul teljesítettek a memória teszten. Továbbá a csökkent *enthorhinalis* volumen ($r = 0.49, n = 19, p = 0.03$), a csökkent fusiform gyrus volumen ($r = 0.48, n = 19, p = 0.04$) és a *fusiform gyrus* kéregvastagsága ($r = 0.53, n = 19, p = 0.02$) a retrográd memória teszten való rosszabb eredménnyel párosult.

Következtetések

Eredményeink a saját fejlesztésű PAL teszt hatékonyan képes differenciálni az egészséges és a kognitíven érintett csoport között. Az AKV teszthez képest előnye edukációtól való függetlensége, illetve rövid időn belül való ismételhősége, amivel a progresszió követése is lehetővé válik. Mindezek a tulajdonságok alkalmassá teszik orvosi rendelőkben nagyobb populáció előzetes szűrésére, ami a demenciák megelőzése szempontjából kiemelt jelentőségű.

További eredményeink támogatják azt a kezdeti hipotézist, miszerint azok az egészséges idősek, akik rosszabb eredményt értek el a memória játék során, nagyobb mértékű temporális atrófiát mutattak. Emellett olyan, a demencia korai szűrésében szenzitív teszteken is, mint az PAL, AKV és RAVLT rosszabb eredmény érték el.

Emellett az enyhe kognitív zavarban szenvedők memória teszten elért eredménye szignifikánsabb rosszabb volt, mint az egészséges kontrolloké. Fenti eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy a Memória játék alkalmas lehet az enyhe kognitív zavar jeleinek detektálásában.

Mivel az online kognitív tréning során a résztvevők egyéb játékokkal nem játszottak, illetve nem végeztek átlagon felüli szellemi aktivitást ezért a kognitív funkciókban tapasztalt fejlődés a tréning hatásának tulajdonítható.

Jól megtervezett, egyénre szabott tréninggel a kognitív funkciók fejleszthetőek, karbantarthatóak.

Az aEKZ és naEKZ típusok elkülöníthetők mind neuropszichológiai, mind MR képalkotó vizsgálattal, ami lehetővé teszi a korai elválasztást és a prediktált demencia típusának megfelelő szűrővizsgálatok elvégzésének, illetve a követés, esetleg célzott gyógyszerek korai beállításának lehetőségét.

Saját publikációk jegyzéke

Sirály E., Szita B., Kovács V., Csibri É., Hidasi Z., Salacz P., Szabó Á., Maros V., Hanák P., Pataki B., Csukly G.

Differentiation between mild cognitive impairment and healthy elderly population using neuropsychological tests (Az enyhe kognitív deficitben szenvedők differenciálása az egészséges idős populációtól neuropszichológiai tesztek segítségével) 2013 XV. éfv. 3. szám Neuropszichofarmakológia Hungarica

Sirály E, Szabó Á, Szita B, Kovács V, Fodor Z, Marosi C, Salacz P, Hidasi Z, Maros V, Hanák P, Csibri É, Csukly G.

Monitoring the early signs of cognitive decline in elderly by computer games: an MRI study. PLoS One. 2015 Feb 23;10(2):e0117918. doi: 10.1371/journal.pone.0117918. eCollection 2015.PMID:25706380

Csukly G, Sirály E, Fodor Z, Horváth A, Salacz P, Hidasi Z, Csibri É, Rudas G, Szabó Á.

The Differentiation of Amnesic Type MCI from the Non-Amnesic Types by Structural MRI. Front Aging Neurosci. 2016 Mar 30;8:52. doi: 10.3389/fnagi.2016.00052. PMID:27065855

